

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

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

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. Кадынов (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. Микадзе (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. Фоянкин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковски, президент Противозипелтической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Эвжен 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 Перунка, профессор, президент Международной противозипелтической лиги, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

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>

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editors-in-Chief
N.L. Zuikova, 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. Oschepkova, 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 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, психиатрия, психосоматика.
2014; 4:1–109.

Отпечатано в типографии ООО «Логан».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Пресса России».

4 2014

Л Е К Ц И И

Голубев В.Л., Камакинова А.Б.

Нелекарственная терапия в комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона 4

Емелин А.Ю.

Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни 11

С О В Р Е М Е Н Н Ы Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Фонякин А.В.

Современные рекомендации и перспективы применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий 19

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

Бестужева Н.В., Парфенов В.А., Антоненко Л.М.

Диагностика и лечение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения в амбулаторной практике 26

Челяпина М.В., Шарова Е.В., Зайцев О.С.

Синдром дофаминергической недостаточности в картине тяжелой травмы мозга на фоне длительного угнетения сознания 31

Аверченкова А.А.

Оптимизация терапии пациентов с хронической люмбалгией в амбулаторной практике 40

Куприянова И.Е., Ефанова Т.С., Захаров Р.И.

Психотерапевтическая коррекция и реабилитация нарушений психического здоровья у беременных с угрозой невынашивания 46

Преображенская И.С., Сницкая Н.С.

Некоторые генетические аспекты развития и лечения болезни Альцгеймера 51

Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А.

Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска) 59

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

Шалькевич Л.В., Львова О.А., Кудлач А.И., Комир В.В.

Особенности и характер течения у детей синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES) 65

Егоров И.В.

Неврологические проявления кальцинированного аортального стеноза 72

О Б З О Р Ы

Сиволап Ю.П., Дамулин И.В.

Синдром Вернике—Корсакова 76

Менделевич Е.Г.

Соматизация тревожных расстройств в практике невролога: алгоритмы и подходы к дифференцированному лечению 81

Чечет Е.А., Табеева Г.Р.

Боль в шее при различных цефалгиях 87

Дамулин И.В., Екушева Е.В.

Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии 94

Косивцова О.В.

Ведение пациентов в восстановительном периоде инсульта 101

И Н Ф О Р М А Ц И Я 106

C O N T E N T S

LECTURE

Golubev V.V., Kamakinova A.B.

| | |
|---|---|
| Nondrug therapy in the combination rehabilitation of patients with Parkinson's disease | 4 |
|---|---|

Emelin A. Yu.

| | |
|---|----|
| Cognitive impairments in cerebrovascular disease | 11 |
|---|----|

CURRENT GUIDELINES

Fonyakin A.V.

| | |
|---|----|
| Current guidelines and prospects for using novel oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation | 19 |
|---|----|

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Bestuzheva N.V., Parfenov V.A., Antonenko L.M.

| | |
|---|----|
| Benign paroxysmal positional vertigo in outpatient practice: Diagnosis and treatment | 26 |
|---|----|

Chelyapina M.V., Sharova E.V., Zaitsev O.S.

| | |
|---|----|
| Dopaminergic deficiency syndrome in the picture of severe brain injury in the presence of protracted depression of consciousness | 31 |
|---|----|

Averchenkova A.A.

| | |
|--|----|
| Optimization of therapy in outpatients with chronic lumbago | 40 |
|--|----|

Kupriyanova I.E., Efanova T.S., Zakharov R.I.

| | |
|--|----|
| Psychotherapeutic correction and rehabilitation of mental disorders in pregnant women with threatened miscarriage | 46 |
|--|----|

Preobrazhenskaya I.S., Snitskaya N.S.

| | |
|---|----|
| The development and treatment of Alzheimer's disease: Some genetic aspects | 51 |
|---|----|

Sapronova M.R., Shnaider N.A.

| | |
|---|----|
| The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk) | 59 |
|---|----|

CLINICAL OBSERVATION

Shalkevich L.V., Lyova O.A., Kudlach A.I., Komir V.V.

| | |
|---|----|
| The specific features and pattern of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in children | 65 |
|---|----|

Egorov I.V.

| | |
|--|----|
| Neurological manifestations of calcific aortic stenosis | 72 |
|--|----|

REVIEWS

Sivolap Yu.P., Damulin I.V.

| | |
|--|----|
| Wernicke–Korsakoff syndrome | 76 |
|--|----|

Mendelevich E.G.

| | |
|--|----|
| Somatization of anxiety disorders in the practice of a neurologist: Algorithms and approaches to differentiated treatment | 81 |
|--|----|

Chechet E.A., Tabeeva G.R.

| | |
|--|----|
| Neck pain in different cephalalgias | 87 |
|--|----|

Damulin I.V., Ekusheva E.V.

| | |
|--|----|
| Dementia due to cerebral small vessel damage: Current ideas on its pathogenesis and therapy | 94 |
|--|----|

Kosivtsova O.V.

| | |
|--|-----|
| Patient management in the recovery period of stroke | 101 |
|--|-----|

| | |
|--------------------------|-----|
| INFORMATION | 106 |
|--------------------------|-----|

Голубев В.Л., Камакинова А.Б.

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

Нелекарственная терапия в комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона

Методы нелекарственной реабилитации при болезни Паркинсона (БП) в последние годы привлекают все большее внимание неврологов во всем мире. Медикаментозное симптоматическое лечение лишь продлевает период относительного благополучия и мало влияет на течение заболевания, не предотвращая его прогрессирования. В связи с этим сегодня встает вопрос поиска иных или дополнительных терапевтических подходов к реабилитации больных с этим заболеванием. Наиболее эффективны на сегодняшний день создание и реализация на практике программы мультидисциплинарной реабилитации пациента. Такая программа включает в себя комплексную терапию, основанную на применении современных лекарственных средств и различных вариантов немедикаментозного воздействия.

В рамках современной концепции медикаментозного лечения БП существуют два стратегических подхода: поиск средств, способных замедлить, задержать или остановить ее прогрессирование (так называемая нейропротекция), и создание более эффективных способов симптоматической терапии. Последний подход считается в настоящее время основным. В целом более чем 40-летний опыт использования дофаминергических и других антипаркинсонических средств говорит о том, что эта терапия не в состоянии кардинальным образом решить проблему лечения БП. Поэтому сегодня всеобщее внимание привлекают методы нелекарственной помощи, совершенствование которых превратилось в актуальную задачу современной терапевтической стратегии при данном заболевании.

Нефармакологический подход к лечению уместен на всех стадиях БП. Вот лишь некоторые из этих методов: «лекарственные каникулы», фототерапия, депривация сна, электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция. Немаловажно соблюдение больными диетических рекомендаций. Как показывает опыт, наиболее доступным, эффективным и безопасным методом нелекарственной терапии безусловно является комплекс воздействий, направленных на стимуляцию и восстановление физической активности пациента, в который входят специальные программы функционального тренинга, кинезитерапия, тренинг с мультисенсорным воздействием, лечебная физкультура и др. Необходимо дальнейшее накопление опыта нелекарственной терапии БП, чтобы доказательно оценить ее терапевтическую эффективность и способствовать ее оптимизации.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; ранние и поздние стадии; принципы терапии; методы нелекарственной реабилитации; кинезитерапия; функциональный тренинг; мультидисциплинарная реабилитация.

Контакты: Валерий Леонидович Голубев; vlgol_59@mail.ru

Для ссылки: Голубев ВЛ, Камакинова АБ. Нелекарственная терапия в комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(4):4–10.

Nondrug therapy in the combination rehabilitation of patients with Parkinson's disease

Golubev V.V., Kamakinova A.B.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Buld. 2, Moscow 119991*

Non-drug rehabilitation in Parkinson's disease (PD) has recently attracted the increasing attention of neurologists worldwide. Symptomatic medical treatment only prolongs the period of relative wellbeing and little affects the course of the disease, without preventing its progression. Today this raises the question of whether other or additional therapeutic approaches to rehabilitating patients with this disease should be sought. The elaboration and practical implementation of a program for multidisciplinary patient rehabilitation are most effective to date. This program includes combination therapy based on the use of current drugs and different variants of nondrug therapy.

Within the current concept of medical treatment for PD, there are two strategic approaches: 1) to search for agents that are able to slow, delay, or stop its progression (the so-called neuroprotection) and 2) to develop more effective symptomatic therapies. The latter approach is presently considered to be basic. At large, more than 40-year experience in using dopaminergic and other antiparkinsonian agents indicates that this therapy cannot drastically solve the problem of PD treatment. So nondrug care methods whose improvement has become a relevant task of current therapeutic strategy in this disease are the focus of attention today.

A nonpharmacological approach to treating PD is appropriate at all its stages. Here are just some of these methods: medicinal vacation, phototherapy, sleep deprivation, electroconvulsive therapy, and transcranial magnetic stimulation. Patients' compliance to dietary advice is of significance. The experience shows that the most accessible and efficient and safe nondrug treatment is of course a package of measures to stimulate and restore a patient's physical activity, which encompasses special functional training programs, kinesitherapy, multisensory training, physical exercises, etc. There is a need to further accumulate experience with nondrug therapy for PD to prove its therapeutic effectiveness and to promote its optimization.

Key words: *Parkinson's disease; early and late stages; therapy principles; nondrug rehabilitation methods; kinesitherapy; functional training; multidisciplinary rehabilitation.*

Contact: *Valery Leonidovich Golubev; vlgol_59@mail.ru*

For references: *Golubev VV, Kamakinova AB. Nondrug therapy in the combination rehabilitation of patients with Parkinson's disease. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(4):4–10.*

DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-4-10*

Методы нелекарственной реабилитации при болезни Паркинсона (БП) в последние годы привлекают все большее внимание неврологов во всем мире [1–3]. Возрастающая актуальность нелекарственной терапии БП объясняется несколькими причинами. Основная из них заключается в том, что преобладающая часть популяции больных с этим заболеванием в настоящее время получает дофаминергическую терапию и находится на стадии прогрессирующего паркинсонизма или на поздних стадиях, когда возможности лекарственной терапии начинают постепенно уменьшаться, вплоть до некурабельного состояния в терминальной стадии болезни. Медикаментозное симптоматическое лечение лишь продлевает период относительного благополучия и мало влияет на течение заболевания, не предотвращая его прогрессирования. В связи с этим сегодня встает вопрос поиска иных или дополнительных терапевтических подходов к реабилитации больных с этим заболеванием.

Новейший зарубежный опыт показывает, что наиболее эффективны на сегодняшний день создание и реализация на практике программы мультидисциплинарной реабилитации пациента [2]. Такая программа включает в себя комплексную терапию, основанную на применении современных лекарственных средств и различных вариантов немедикаментозного воздействия.

Как известно, основные направления лечения БП в целом предусматривают следующие терапевтические и реабилитационные мероприятия:

- фармакотерапия:
 - симптоматическая терапия,
 - нейропротекция;
- нефармакологическое лечение;
- медико-социальная реабилитация;
- нейрохирургическое лечение.

Независимо от стадии заболевания, в рамках современной концепции медикаментозного лечения БП существуют два стратегических подхода: поиск средств, способных замедлить, задержать или остановить ее прогрессирование (так называемая *нейропротекция*), и создание новых, более эффективных способов *симптоматической терапии*. Последний подход к процессу лекарственного лечения считается в настоящее время основным.

На ранних стадиях болезни для определения момента, когда следует начинать лечение, принципиальным является ответ на вопрос, какова степень функциональных нарушений у данного больного или, иными словами, влияет ли она на его социальную адаптацию (профессиональную и повседневную активность).

Принципы медикаментозной терапии БП в значительной степени основаны на концепции дофаминергического дефицита, а также на современных представлениях о функционировании дофаминергического синапса и патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Эти принципы нацелены на использование средств, позволяющих: 1) увеличить синтез дофамина (DA) в мозге; 2) стимулировать выброс DA

из пресинаптической терминали и блокировать его обратное поглощение пресинаптическими структурами; 3) задержать распад (катаболизм) DA; 4) стимулировать постсинаптические DA-рецепторы; 5) препятствовать прогрессирующей гибели нейронов и замедлять течение заболевания.

К числу препаратов, уже традиционно применяемых в начальных стадиях БП, сегодня относятся: амантадины – мидантан и ПК-Мерц; селективные ингибиторы моноаминоксидазы (MAO) – азилект, юмекс – и, конечно, агонисты DA-рецепторов мирапекс и др. Этот список продолжает пополняться все новыми и новыми препаратами, в том числе их пролонгированными и трансдермальными формами. Лечение начальных стадий заболевания указанными средствами возможно в виде как монотерапии (чаще), так и различных комбинаций перечисленных препаратов (реже). Именно этот комплекс фармакологических средств рекомендуется для лечения начальных (I–II) стадий БП, при которых основной целью терапии является восстановление нарушенных функций при минимальных эффективных дозах. Под восстановлением здесь понимается не полное купирование всех симптомов, а их достаточный регресс, позволяющий поддерживать бытовую и профессиональную деятельность.

По-видимому, агонисты DA-рецепторов, пусть незначительно, но все-таки эффективнее амантадинов и ингибиторов MAO, они дольше сохраняют способность проявлять антипаркинсоническую активность по сравнению с леводопой и, что еще важнее, обеспечивают несколько лучшие отдаленные перспективы для пациента. Изучение свойств DA-агонистов теоретически позволяет предполагать наличие у них и некоторых других преимуществ, поэтому они пользуются предпочтением у большинства исследователей. Считается, что потенциально DA-агонисты позволяют на ранних стадиях отсрочить назначение леводопы (!), на поздних стадиях – уменьшить дозу леводопы (!). Это – очень важные преимущества. Но следует отметить, что на практике удается решить (и то не всегда) лишь первую задачу и редко – вторую. Тем не менее доказанное нейропротективное действие DA-агонистов послужило основанием для их использования в качестве стандартного элемента в современных схемах лечения БП [4].

Монотерапия этими препаратами на ранних стадиях БП реже приводит к моторным осложнениям (феномен «истощения дозы», дискинезии, быстрые флуктуации «включения-выключения») по сравнению с леводопой.

При ухудшении состояния, которое рано или поздно, но обязательно наступает при этом заболевании независимо от характера лечения, рекомендуется увеличение дозы этих же препаратов, что обычно приводит к улучшению самочувствия, повышает адаптацию и качество жизни больного. И лишь при последующем ухудшении, которого, к сожалению, миновать никому не удается и которое характеризуются присоединением постуральных расстройств (III стадия), ставится вопрос о назначении дофасодержащего препарата.

Жестких критериев, указывающих на оптимальное время начала лечения леводопой или дофасодержащими препаратами, не существует. Известен лишь принцип, согласно которому не следует торопиться с ранним назначением леводопы, как не следует и быстро форсировать ее дозу, добиваясь по возможности отсрочки применения данного препарата. Полезно ориентироваться при этом и на возраст пациента. Если позволяет состояние больного, лучше не начинать лечение леводопой у лиц моложе 60–70 лет. У пожилых же пациентов с БП средством выбора при лечении даже начальных стадий заболевания являются дофасодержащие препараты (обычно мадопар или наком), к которым, в случае необходимости, добавляются DA-агонисты, ингибиторы MAO, ингибиторы катехоламин-о-метил-трансферазы (КОМТ) и другие средства. Недавно появившийся новый препарат «Сталево», несмотря на все его очевидные преимущества, не имеет прямых показаний к применению на ранних этапах БП (появление флуктуаций – главное показание к его назначению).

Несмотря на справедливость всего вышесказанного, на практике далеко не всегда удается следовать описанному здесь алгоритму лечения. Очень часто уже при первой встрече с больным врачу приходится назначать ему леводопу. Все зависит от того, каков возраст данного больного, на какой стадии болезни пациент обратился к врачу и какую проблему врач считает приоритетной для этого пациента (преодоление гипокинезии или профилактику дискинезии). Для преодоления гипокинезии леводопа будет препаратом выбора; для профилактики дискинезий лучше использовать DA-агонист. Решение этого вопроса осуществляется индивидуально, и абсолютно жесткой схемы здесь быть не может.

В целом достигнут консенсус в том, что более предпочтительным на ранних стадиях БП является применение DA-агонистов, к которым на последующих этапах добавляются дофасодержащие препараты. Такая стратегия обеспечивает несколько лучшие перспективы для некоторых больных, особенно молодых, страдающих этим заболеванием. Пожилой же возраст или наличие когнитивных нарушений, напротив, делают более предпочтительным применение леводопы, а не DA-агонистов. Характер коморбидных расстройств также влияет на выбор препарата; например, артериальная гипотензия может заставить отказаться от применения DA-агонистов. Следовательно, на выбор терапии влияет много факторов и все их необходимо учитывать.

Холинолитики (антихолинергические препараты) становятся менее популярными в лечении БП. Их побочные эффекты (тахикардия, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, запоры, сухость во рту, галлюцинации, повышение внутриглазного давления и др.), ограниченная эффективность и целый ряд серьезных противопоказаний, в том числе ятрогенное снижение когнитивных функций, делают их применение при БП весьма ограниченным. Не рекомендуется их назначение лицам старше 50–60 лет. Лишь у молодых пациентов на ранних этапах заболевания при хороших ответах на терапию и переносимости становится оправданным их применение.

Таким образом, решение вопроса о сроках начала лечения, выборе конкретного препарата и его стартовой до-

зы, а также последующем его титровании, включении в схему лечения других антипаркинсонических средств решается, как уже говорилось выше, строго индивидуально с учетом синдромальных особенностей паркинсонизма, возраста больного, характера его профессиональной деятельности, коморбидных расстройств и, что иногда очень важно, отношения самого пациента к своей физической несостоятельности, его психологической реакции на заболевание и действия врача. Таким образом, описанная выше стратегия лечения ранних стадий БП допускает возможность выбора в решении обсуждаемых вопросов, что и определяет принципиальную возможность индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту, без чего невозможны эффективное лечение и сотрудничество с ним и что несомненно требует высокого профессионализма со стороны врача.

По мере течения заболевания рано или поздно начинает наблюдаться отрицательная динамика клинических проявлений. Она выражается еще и в том, что с течением времени изменяется привычный клинический эффект леводопы (изменяется «откликаемость» пациента на проводимую дофаминергическую терапию), а среди нарастающих клинических проявлений все более заметными становятся так называемые недофаминергические симптомы.

Изменение «откликаемости» пациента на терапию леводопой проявляется двояко. С одной стороны, постепенно сокращается время действия каждой отдельной дозы леводопы, что и лежит в основе известного феномена флуктуации симптомов и падения эффективности терапии. С другой стороны, появляются и нарастают лекарственные дискинезии, в основе которых лежит формирование гиперчувствительности DA-рецепторов. Повторное введение DA-препаратов приводит к периодической («пульсирующей») стимуляции рецепторов, что в условиях их гиперчувствительности приводит к возникновению периодических дискинезий.

В этой ситуации создание пролонгированных форм антипаркинсонических препаратов приобретает принципиальное значение. Поскольку DA-агонисты (мирапекс и др.) обладают самым продолжительным периодом полужизни, их применение оправдано не только на ранних, но и на поздних стадиях заболевания. Все это превращает сегодня использование DA-агонистов в базовую стратегию лечения БП [5, 6].

К сожалению, кроме перечисленных выше основных проблем, хорошо известны и многие другие трудности, с которыми часто сталкивается врач на поздних этапах течения БП (см. таблицу). Большинство из них связаны в основном с применением дофаминергических средств. Что касается нейропротекции, то она более актуальна на ран-

Основные проблемы терапии поздних стадий БП

| Ятрогенные осложнения | Неятрогенные осложнения |
|---|---|
| Падение эффективности дофаминергической терапии | Аксиальные: – постуральные нарушения – расстройства сфинктеров – дизартрия |
| Снижение порога появления побочных эффектов | Когнитивные и аффективные нарушения |
| Флуктуации «немоторных» симптомов | Периферическая вегетативная недостаточность |
| Психические нарушения | |

них стадиях этого заболевания, хотя находит ограниченное применение и на стадии прогрессирующего паркинсонизма. Применяют препараты, улучшающие митохондриальные функции (коэнзим Q); разагилин и другие ингибиторы MAO-B; антагонисты NMDA-рецепторов (амантадины); новые DA-агонисты, в том числе применяемые трансдермально, и др. Проблема в том, что мы вообще не располагаем в настоящее время достаточно эффективными методами нейропротекции.

Дополнительная симптоматическая терапия, напротив, широко используется на всех этапах болезни, особенно на поздних. Как уже говорилось выше, помимо основных двигательных проявлений паркинсонизма, у некоторых пациентов на первый план в клинической картине могут выходить другие симптомы, требующие дополнительной симптоматической терапии, которая хорошо описана в современной литературе.

Другие симптомы и синдромы, требующие дополнительной симптоматической терапии:

- Депрессия
- Деменция
- Дизартрия
- Сиалорея
- Тремор действия
- Болевой синдром
- Запоры
- Синдром беспокойных ног
- Симптомы периферической вегетативной недостаточности
- Расстройства поведения, связанные с быстрым сном
- Пароксизмы профузного гипергидроза
- Дневная сонливость
- Инсомния
- Постуральные нарушения и падения

Тем не менее, несмотря на большие возможности современной лекарственной антипаркинсонической терапии, заболевание всегда продолжает с той или иной скоростью прогрессировать. В целом опыт использования дофаминергических и других антипаркинсонических средств, накопленный за более чем 40-летний период, к сожалению, говорит о том, что эта терапия не в состоянии кардинальным образом решить проблему лечения БП. Поэтому сегодня всеобщее внимание привлекают методы нелекарственной помощи, совершенствование которых превратилось в актуальную задачу современной терапевтической стратегии при БП.

Нефармакологическое лечение и реабилитация на ранних и поздних стадиях БП

- Социальная поддержка и психотерапия
- Методы, направленные на стимуляцию физической активности больного (кинезитерапия)
- Лечебная физкультура (ЛФК), массаж, физиотерапия
- Диета
- Фототерапия
- Хирургическое лечение
- Электросудорожная терапия (ЭСТ)
- Транскраниальная магнитная стимуляция
- Способы «модификации окружающей среды в целях

безопасности и контроля», улучшающие качество жизни

- Другие методы (музыкотерапия, арсенал альтернативной терапии, нелекарственные подходы паллиативной медицины)

Нефармакологический подход к лечению (социальная поддержка и психотерапия; советы по режиму двигательной активности и профессиональной деятельности, характеру питания и т. д.) уместен на всех стадиях этого заболевания, в том числе и на поздних, а некоторые из методов могут применяться и на самых ранних его этапах.

«**Лекарственные каникулы**», с нашей точки зрения, целесообразно проводить на ранних стадиях заболевания, так как их применение на поздних этапах болезни сопряжено с риском развития так называемой острой акинезии. Наш опыт их применения не дает оснований для того, чтобы вообще отказываться от них. Мы практикуем короткие перерывы в приеме лекарств (от однократного пропуска до нескольких дней безлекарственного существования), особенно при их хорошей переносимости. В последнем случае никаких осложнений «каникул» в нашей практике не отмечалось.

Фототерапия — лечение ярким белым светом — применяется, главным образом, для лечения депрессии. Идея его использования для лечения БП была впервые предложена Я.И. Левиным и затем успешно применена и подробно описана в специальной монографии [8]. Авторам удалось доказать, что лечение сеансами «Биоламп» позволило не только легче переносить «лекарственные каникулы», но и достоверно снизить выраженность основных двигательных симптомов паркинсонизма. Полученный эффект сохранялся от 3 до 5 дней после окончания серии из 10 сеансов лечения светом. Наиболее чувствительными к воздействию света симптомами оказались гипокинезия и ригидность. По данным авторов, сочетание фототерапии с DA-препаратами также не создавало трудностей для больных. После «лекарственных каникул» в сочетании с фототерапией удалось снизить дозу ранее принимавшихся препаратов на 50%, при этом переносимость «лекарственных каникул» была несопоставимо лучшей, чем без фототерапии.

Депривация сна (ДС) также иногда применяется для лечения депрессии, особенно у пациентов, резистентных к антидепрессантам. Эффекты ДС при БП подробно изучены Я.И. Левиным [8]. В этом исследовании ДС осуществлялась под контролем медицинского персонала в течение 36 ч, т. е. у пациентов была одна бессонная ночь. Все клинические феномены паркинсонизма оценивались в баллах. По данным автора, после 24-часовой ДС (т. е. утром после бессонной ночи) происходит снижение тремора (на 13,2%), ригидности (на 20,3%), брадикинезии (на 17,2%) и суммарной балльной оценки (на 15,4%). Таким образом, ДС приблизительно в одинаковой степени влияет на эти клинически оцениваемые феномены. Вместе с тем ряд феноменов — вегетативные и постуральные нарушения — не изменяются после однократной ДС.

Электросудорожная терапия для лечения БП применяется уже 50 лет. К сожалению, в России этот метод до сих пор не нашел сторонников. Первый опыт применения ЭСТ был получен у пациентов с БП, не страдавших депрессией. Уже после первой процедуры большинство пациентов сообщили об улучшении самочувствия. У них отмечалось умень-

шение симптомов гипокинезии и ригидности; тремор оказался резистентным к такому воздействию. В дальнейшем было опубликовано несколько десятков аналогичных наблюдений [9]. Количество рекомендуемых процедур варьирует от 1 до 14; они проводятся под общей короткой анестезией. Кроме уменьшения акинетико-ригидного синдрома отмечены уменьшение выраженности «включения-выключения», снижение депрессии и возвращение чувствительности к более низким дозам антипаркинсонических препаратов. Антипаркинсонический эффект ЭСТ обычно развивается раньше антидепрессантного.

ЭСТ обычно проводят у пациентов, не очень чувствительных к стандартной антипаркинсонической терапии. Перед лечением дозу дофаминсодержащих препаратов рекомендуют снизить в два раза, так как после ЭСТ довольно часто отмечают появление дискинезий.

Диета. Вопросы диеты при БП в последние годы привлекают все большее внимание исследователей по целому ряду причин [10]. Во-первых, симптомы гастроинтестинальной дисфункции (нарушение слюноотделения, дисфагия, гастропарез, запоры, диспепсические явления и др.) весьма характерны для этого заболевания. Они обусловлены поражением периферической вегетативной нервной системы, иннервирующей желудочно-кишечный тракт (вегетативная нейропатия или периферическая вегетативная недостаточность), и могут потребовать дополнительных диетических рекомендаций. Во-вторых, метаболизм леводопы в желудочно-кишечном тракте имеет некоторые особенности и может изменяться при нарушении его моторной и секреторной функции. Наконец, возможна его ятрогенная дисфункция при использовании некоторых антипаркинсонических препаратов.

Леводопа всасывается не в желудке, а в проксимальных отделах тонкого кишечника, и поэтому скорость наступления клинического эффекта леводопы зависит от скорости эвакуации пищи из желудка. Гастропарез может свести на нет ожидаемый эффект очередной дозы леводопы.

Известно также, что пищевые белки содержат такие аминокислоты, как изолейцин, лейцин, валин, фенилаланин, тирозин, которые являются конкурентами леводопы при всасывании ее в кишечнике и при поступлении в ткань мозга. Диета с низким содержанием белка («безбелковая диета») может быть полезной, особенно на поздних стадиях заболевания.

В любом случае рекомендуется диета, предусматривающая разнообразные пищевые продукты, особенно при снижении массы тела, что наблюдается почти в 75% случаев БП. Пища должна содержать достаточное количество клетчатки и воды. Рекомендуются продукты с высоким содержанием витаминов С и Е, кальция, ненасыщенных жиров.

Транскраниальная магнитная стимуляция находится на стадии разработки оптимального протокола этой процедуры для пациентов с БП. Первые результаты ее применения с лечебной целью подтверждают определенные терапевтические возможности этого метода [11].

Качество жизни при БП зависит также от возможностей **изменения ближайшей окружающей среды** таким образом, чтобы пациент легче адаптировался к ней. Разработаны подробные рекомендации относительно того, из какой ткани целесообразно шить нательное и постельное белье, какие пуговицы должны быть на одежде, как приспособить кровать, коврики на полу, ручки и опоры в комнате, какие

столовые приборы вызывают меньше проблем у пациента, как адаптировать для него бытовые приборы, какая коляска предпочтительна для такого больного и т. д. Эти, казалось бы, «мелочи» существенно облегчают бытовую адаптацию и повышают качество жизни пациента.

Как показывает опыт, наиболее доступным, эффективным и безопасным методом нелекарственной терапии безусловно является комплекс воздействий, направленных на стимуляцию и восстановление **физической активности** пациента [12].

Важно разъяснить больному, что ему одинаково нежелательны как избыточная физическая активность, так и чрезмерное избегание ее. Оптимальным для него будет сохранение на прежнем уровне того режима двигательной активности (впрочем, как и психической), к которой он привык. Сохранение привычного темпа жизни и тех поведенческих стереотипов, которые были свойственны ему до болезни, и стремление удержать свою активность на прежнем уровне – вот та стратегия, которой должен придерживаться пациент.

Помимо общих физических упражнений (ЛФК), применяют более специализированную физическую нагрузку, учитывающую особенности двигательного дефекта при паркинсонизме, а также характер и степень функциональных нарушений. При этом тренинг нарушенных функций – один из основных принципов кинезитерапии на всех ее этапах. Применяют индивидуальные и групповые методы реабилитации. В зависимости от синдромальных особенностей паркинсонизма могут быть востребованными релаксирующие (при выраженной ригидности) либо, напротив, мобилирующие суставы и активирующие моторику (при гипокинезии) воздействия. Выраженность симптома иногда не позволяет проводить активную кинезитерапию. Поэтому на первых этапах часто используют пассивную кинезитерапию и небольшие или умеренные физические нагрузки. Кроме простой ЛФК, кинезитерапия предусматривает также применение игровых программ разной степени сложности.

Наблюдаемая в последнее время тенденция к усовершенствованию методов кинезитерапии при БП нацелена на разработку методик тренинга, которые были бы способны избирательно влиять на такие специфические двигательные симптомы паркинсонизма, как ригидность, гипокинезия, нарушения походки, нарушения устойчивости и позы, подвижность в постели [13]. Такие методики уже созданы, и накапливается опыт их применения. Превентивно применяются также дыхательные упражнения, поскольку на поздних этапах болезни этим пациентам часто свойственна гиповентиляция, которая предрасполагает к пневмонии, особенно опасной для такого рода больных.

Рекомендации по физической активности. На ранних стадиях заболевания применяются физические нагрузки, уровень которых может быть достаточно высоким и предполагает преодоление внешних препятствий:

- ходьба через дверной проем,
- адаптированные занятия карате или другими видами боевых искусств,
- танцы (любые, например медленный вальс),
- игры с мячом,
- передвижение по пересеченной местности (в том числе на лыжах),
- хорошо структурированная, «мягкая» аэробика.

На последующих этапах заболевания физическая нагрузка должна быть дозированной; здесь она уже не предусматривает преодоления внешних препятствий и приложения значительных усилий:

- обычная ходьба,
- ходьба на месте,
- тренажеры, обладающие низким сопротивлением,
- упражнения для стоп и подъем по ступенькам,
- имитация гребли на тренажере,
- плавание.

Используется и такие программы физической активности, которые требуют участия специально подготовленного методиста:

- релаксирующие и мобилизующие техники,
- групповые занятия,
- тренинг с мультисенсорным воздействием,
- реабилитация нарушений ходьбы (ходьба в толпе, через дверной проем, по разным поверхностям, медленная и быстрая ходьба, ходьба с разной длиной шага и т. д.),
- упражнения, направленные на тренировку устойчивости.

Функциональный тренинг, включающий манипуляции с окружающими предметами, ритмичная физическая нагрузка и т. д. не только уменьшают гипокинезию, ригидность и походку, но и достоверно снижают такие показатели, как баллы по шкале оценки БП (UPRDS), улучшают когнитивные функции и настроение.

Дело в том, что функциональный тренинг более эффективен, чем силовые упражнения. Наиболее полезны двигательные программы, которые включают манипуляции с окружающими бытовыми предметами, особенно с теми, которые реально вызывают затруднения у конкретного пациента. В основе этих программ лежит принцип двигательного обучения, которому придается большое значение.

По мере прогрессирования болезни программа физической нагрузки должна быть пересмотрена или изменена. Наиболее трудная для коррекции проблема заключается в симптомах застывания (фризинга) и короткого шага. При них полезен тренинг с мультисенсорным воздействием — визуальным и слуховым. Сюда относятся ходьба, танцы и упражнения под звуковое сопровождение (хлопки, метроном, ритмичная музыка); преодоление фризинга дополнительной визуальной стимуляцией (ступеньки лестницы, штрихи и линии на полу, специальные трости с откидывающимся препятствием при каждом шаге и т. п.). Описан пациент, который бросал перед собой монету, чтобы преодолеть фризинг при ходьбе. Хорошо известно, что больные с БП легче двигаются по лестнице, чем по ровной поверхности. Это происходит потому, что ступеньки производят дополнительное визуальное стимулирование, которое также эффективно для борьбы с эпизодами «застывания». На этом принципе мультисенсорного воздействия основаны и другие методики преодоления этого варианта паркинсонической дисбазии. С этой же целью применяются методы звукового стимулирования (звук метронома или тщательно подобранная музыка), например метод темпоритмовой коррекции ходьбы, разработанный Д.В. Похабовым. Эти простые методы способны увеличить ширину и скорость шага с положительным пролонгированным эффектом.

Аэробика и фитнес способствуют уменьшению двигательных симптомов даже при большом стаже заболевания; они улучшают также легочную функцию. Особенно эффективна ритмичная физическая нагрузка, которая достоверно уменьшает выраженность наиболее дезадаптирующих симптомов, таких как гипокинезия, ригидность и нарушения походки с падениями. Больные с более продвинутыми (III—IV) стадиями заболевания также обнаруживают заметное улучшение двигательных функций после шестинедельных групповых занятий со специальной физической нагрузкой. Увеличиваются длина шага и скорость ходьбы; эти улучшения сохраняются в течение 5 нед после прекращения мультисенсорного воздействия, в том числе и у тех пациентов, которые нуждались в постоянной помощи во время ходьбы.

Реабилитация ходьбы может включать такие приемы, как ходьба в толпе, через дверной проем, ходьба по разным поверхностям, медленная и быстрая ходьба, ходьба с разной длиной шага. В этих упражнениях также реализуется принцип моторного обучения.

Рекомендуется включение в двигательные программы физических упражнений, направленных на тренировку постуральной устойчивости. Это рекомендуется делать уже на ранних стадиях заболевания. Необходимо учитывать утомляемость и индивидуально дозировать нагрузку и время отдыха. Тренировка постуральных функций включает такие упражнения, как вставание со стула, повороты в постели, подъемы из положения лежа, упражнения с акцентом на ротацию туловища. Так называемые домашние задания — обязательное условие такой работы с пациентами.

Нарушения речи требуют специальных логопедических занятий [14].

На развернутых стадиях болезни физическая нагрузка осуществляется во время периода «выключения», т. е. физическая нагрузка должна быть организована с учетом режима медикации.

В основе лечебного эффекта нелекарственной терапии лежат реальные нейрофизиологические и нейрохимические процессы в мозге. Как показывают экспериментальные данные, регулярные занятия физическими упражнениями обладают заметным нейропротективным потенциалом, способствуют нейропластическим изменениям в мозге, продукции нейротрофических факторов и замедлению дегенеративного процесса.

Программа двигательной реабилитации становится более эффективной, если в нее включены и другие методы нелекарственной терапии с учетом стадии заболевания. Больным с выраженными двигательными и недвигательными симптомами требуется и должны быть доступна также мультидисциплинарная помощь [2].

Как показывает опыт применения нелекарственных методов лечения при БП в нашей стране [15], они вносят весьма существенный вклад в реабилитацию этих трудноизлечимых пациентов. Особенно эффективна кинезитерапия в комплексе с другими лекарственными и немедикаментозными способами реабилитации. Как уже говорилось выше, нередко требуется помощь логопеда и других специалистов. Зарубежный опыт показал, что в таких случаях важно продумать и реализовать на практике программу мультидисциплинарной реабилитации пациента. Подобная стратегия лечения существенно уменьшает выраженность

не только основных двигательных симптомов, но и таких немоторных нарушений, как когнитивные и аффективные расстройства, что приводит в конце концов к субъективному и объективному улучшению показателей качества жизни. Необходимы дальнейшие долгосрочные наблюдения, чтобы оценить возможное влияние кинезитерапии на скорость прогрессирования заболевания и динамику дозирования основных антипаркинсонических средств. Уже сего-

дня имеются доказательные основания для того, чтобы рекомендовать нелекарственную терапию, особенно кинезитерапию, в качестве дополнительного и весьма результативного метода реабилитации пациентов с БП.

По данным Кокрановских обзоров, необходимо дальнейшее накопление опыта нелекарственной терапии БП для того, чтобы доказательно оценить ее терапевтическую эффективность [16, 17] и способствовать ее оптимизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sapir S, Ramig L, Fox C. Voice, speech, and swallowing disorders. In: *Handbook of Parkinson's Disease*. CRC Press; 2013. P. 539–69.
2. Sturkenboom I, Keus S, Munneke M, Bloem B. Physical and occupational therapy. In: *Handbook of Parkinson's Disease*. CRC Press; 2013. P. 520–38.
3. Tan L, Methawasini K. Complementary and alternative medicine in Parkinson's disease. In: *Handbook of Parkinson's Disease*. CRC Press; 2013. P. 539–69.
4. Левин ОС, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. 351 с. [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 351 p.]
5. Яхно НН, Нодель МР. Применение препарата Мирапекс при болезни Паркинсона. Методические рекомендации. Москва; 2000. 28 с. [Yakhno NN, Nodel' MR. *Primenenie preparata Mirapeks pri bolezni Parkinsona*. [Methodicheskie rekomendatsii Application of a preparation of Mirapeks at Parkinson's disease. Methodical recommendations]. Moscow; 2000. 28 p.]
6. Иллариошкин СН. Болезнь Паркинсона на современном этапе: нерешенные проблемы, вопросы ранней диагностики. *Consilium Medicum*. 2010;экстравыпуск:3–4. [Illarioshkin SN. Parkinson's illness at the present stage: unresolved problems, questions of early diagnostics. *Consilium Medicum*. 2010;Extra Issue:3–4. (In Russ.)]
7. Федорова НВ. Пролонгированный прамипексол в лечении болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(1):112–6. [Fedorova NV. Sustained-release pramipexole in the treatment of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(1):112–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-373>.
8. Левин ЯИ, Артеменко АР. Фототерапия. Москва; 1996. 80 с. [Levin YaI, Artemenko AR. *Fototerapiya* [Phototherapy]. Moscow; 1996. 80 p.]
9. Голубев ВЛ, Левин ЯИ, Вейн АМ. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. Москва: МЕДпресс-информ; 2000. 416 с. [Golubev VL, Levin YaI, Vein AM. *Bolezn' Parkinsona i sindrom parkinsonizma* [Parkinson's disease and syndrome of parkinsonism]. Moscow: MEDpress-inform; 2000. 416 p.]
10. Logroscino G, Mayeux R. Diet and Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;49(2):310–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.49.1.310>.
11. Никитин СС, Куренков АЛ. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезни нервной системы. Москва: САШКО; 2003. 378 с. [Nikitin SS, Kurenkov AL. *Magnitnaya stimulyatsiya v diagnostike i lechenii boleznei nervnoi sistemy* [Magnetic stimulation in diagnostics and treatment of diseases of nervous system]. Moscow: SASHKO; 2003. 378 p.]
12. Wichmann R. Role of physical therapy in management of Parkinson's disease. In: *Parkinson's disease*. Pfeifer RF, Wszolek ZK, Ebady M, editors. CRC Press; 2013. P. 937–44.
13. Pellicchia M, Grasso A, Biancardi L, et al. Physical therapy in Parkinson's disease: an open long-term rehabilitation trial. *J Neurol*. 2004;251:595–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-004-0379-2>.
14. Pearson VA. Speech and language therapy: is it effective? *Public Health*. 1995;109:143–53. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3506\(05\)80008-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3506(05)80008-3).
15. Камакинова ФБ, Голубев ВЛ. Кинезитерапия – базовый элемент нелекарственного лечения болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(10):69–73. [Kamakinova FB, Golubev VL. Kinesitherapy is a basic element of non-pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(10):69–73. (In Russ.)]
16. Deane KH, Ellis-Hill C, Playford ED, et al. Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD002813.
17. Deane KH, Jones D, Ellis-Hill C, et al. A comparison of physiotherapy techniques for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002815.

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.

Емелин А.Ю.

Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России,
Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни

Цереброваскулярные заболевания относятся к группе основных причин развития когнитивных нарушений, особенно у лиц пожилого возраста. Изложены современные представления об этиологии и патогенезе сосудистых когнитивных нарушений (СКН). Этиологические факторы развития СКН можно разделить на генетические, социально-демографические, общие факторы риска развития сосудистых заболеваний и пр. Патогенез СКН является мультифакторным, когнитивное снижение развивается вследствие деструктивного поражения головного мозга, вызванного нарушениями мозгового кровообращения. Ведущую роль в формировании когнитивного дефицита при недостаточности мозгового кровообращения играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связей лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен разобщения). Нарушаются регуляторные функции, развивается неустойчивость произвольного внимания, страдают скорость мыслительных процессов, выполнение профессиональных и бытовых навыков, при этом мнестические функции повреждаются в меньшей степени. Нарушение других высших корковых функций — речи, гнозиса, праксиса, мышления — возникают, как правило, на более поздних этапах развития когнитивного дефицита. В настоящее время наиболее оправданным является комплексный подход к обследованию пациентов с нарушением когнитивных функций, включающий общий осмотр с обязательной оценкой неврологических симптомов, нейропсихологическое тестирование, лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики, методы структурной и функциональной нейровизуализации. Терапия СКН представляет собой сложную задачу, требующую анализа особенностей возникновения различных вариантов когнитивного дефицита с обоснованием выбора медикаментозных препаратов. Повышение эффективности терапии может быть также достигнуто применением рациональной комбинированной полимодальной терапии с учетом многообразия факторов патогенеза развития СКН.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; сосудистая деменция; критерии диагностики; лечение.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(4):11–18.

Cognitive impairments in cerebrovascular disease

Emelin A. Yu.

*Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044*

Cerebrovascular diseases belong to a group of the major causes of cognitive impairments, in the elderly in particular. The paper presents current ideas on the etiology and pathogenesis of vascular cognitive impairments (VCI). The etiological factors of VCI may be divided into genetic, sociodemographic, and common risk factors for vascular and other diseases. The pathogenesis of VCI is multifactorial; cognitive function decrement results from brain damage due to cerebral circulatory disorders. Damage to the deep white matter portions and basal ganglions plays a leading role in the development of cognitive deficit in cerebral circulatory insufficiency, disrupting the connections between the frontal lobes and subcortical structures (a dissociation phenomenon). Regulatory functions are impaired; instability of volitional attention develops; the speed of thinking processes and the performance of professional and everyday skills are suffered, mnesic functions being impaired to a lesser extent. Impairments in other higher cortical functions, such as speech, gnosis, praxis, thinking, generally occur in the later stages of cognitive deficit. The comprehensive approach to examining patients with cognitive dysfunctions, which encompasses physical examination with a mandatory evaluation of neurological symptoms, neuropsychological testing, laboratory studies, instrumental diagnostic methods, and structural and functional neuroimaging techniques, are most justified now. VCI therapy is a challenging task requiring the specific features of different types of cognitive deficit to be analyzed, by providing a rationale for the choice of medications. Therapeutic effectiveness may be enhanced by rational combined multimodal therapy, by keeping in mind a variety of factors for the pathogenesis of VCI.

Key words: vascular cognitive impairments; vascular dementia; diagnostic criteria; treatment.

Contact: Andrei Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):11–18.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-11-18>

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) наряду с болезнью Альцгеймера являются основными причинами развития когнитивных нарушений (КН), особенно у лиц пожилого возраста. Учитывая важность не только медицинской, но и социально-экономической составляющей проблемы КН, интерес к ней со стороны врачей различных специальностей постоянно растет.

Эпидемиология, этиология и патогенез

Распространенность деменции у пожилых лиц в Европе составляет в среднем 6,4%, при этом на долю сосудистой деменции приходится 1,6%; частота встречаемости последней увеличивается с возрастом, составляя 0,3% у лиц в возрасте 65–69 лет и 5,2% в возрасте старше 90 лет [1]. Заболеваемость сосудистой деменцией значительно варьирует – от 1,5 до 3,3 случая на 1000 человек пожилого возраста, причем мужчины заболевают значительно чаще, чем женщины [2].

Сосудистые КН (СКН) представляют собой большую группу состояний, характеризующихся различными клиническими и морфологическими признаками и различной патофизиологией.

Этиологические факторы развития СКН можно разделить на генетические (наличие аллели эpsilon-4 гена *APOE*, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CADASIL), социально-демографические (возраст старше 60 лет, монголоидная или негроидная раса, мужской пол, низкий образовательный уровень), общие факторы риска (ФР) развития сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия – АГ, ишемическая болезнь сердца, ортостатическая гипотензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, ожирение), прочие (курение, алкоголизм, сонные апноэ) [3, 4].

Патогенез СКН является мультифакторным, и когнитивное снижение развивается вследствие деструктивного поражения головного мозга, вызванного нарушениями мозгового кровообращения. Морфологической основой СКН чаще всего являются инфаркты (точнее, постинфарктные кисты) или диффузное ишемическое повреждение подкоркового белого вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия) и стратегически важных зон (таламус, фронтобазальные, лимбические отделы) [5].

Имеются экспериментальные и клинические доказательства холинергического дефицита при сосудистой деменции, независимо от наличия или отсутствия признаков нейродегенеративного процесса. Данное положение подтверждается уменьшением уровня ацетилхолина в цереброспинальной жидкости и уменьшением активности холинацетилтрансферазы в головном мозге. Холинергическое базальное ядро Мейнерта кровоснабжается пенетрирующими артериолами и вследствие этого весьма чувствительно к эффектам АГ и церебральной ишемии. Большой интерес также представляют результаты, свидетельствующие о значении глутаматергических нарушений в развитии когнитивного дефицита. При ишемии мозговой ткани нарушается работа клеточных транспортных систем. Кроме того, вследствие устойчивой патологической деполаризации клеточной мембраны происходит увеличенный выброс глутамата из синаптических везикул, приводящий к гиперактивации глутаматных NMDA-рецепторов и к избыточному притоку Ca^{++} внутрь клетки. Та-

ким образом, глутамат, являющийся важнейшим компонентом нейромедиаторных систем головного мозга, в условиях развития ряда патологических состояний, таких как ишемия, способен оказывать повреждающее воздействие на нервную клетку, выступая в роли нейротоксина [6].

Кроме холинергической и глутаматергической передачи, поражаются и другие нейротрансмиттерные терминалы клеток, проецирующихся на неокортикальную кору: серотонинергические – срединного шва и норадренергические – голубоватого ядра, что может быть связано с развитием у больных аффективных и поведенческих расстройств.

Повреждения межнейрональной передачи тесно связаны с различными биохимическими и метаболическими патогенетическими реакциями: нарушениями метаболизма глюкозы, снижением общего энергетического обмена, оксидантным стрессом и рядом других механизмов. Метаболизм глюкозы влияет на многие клеточные процессы, происходящие в головном мозге, и в первую очередь – на энергетический обмен, что определяется его участием в синтезе аденозинтрифосфата. Большое значение имеет также развивающийся на фоне ишемии процесс свободнорадикального окисления, тесно связанный с воспалительными реакциями и эндотелиальной дисфункцией. Активация процессов перекисного окисления липидов способствует накоплению в организме молекул свободных радикалов, которые вступают в реакции с полиненасыщенными жирными кислотами и другими химическими соединениями клеточных структур, вызывая необратимые изменения как на уровне клетки, так и в организме в целом.

Терминология

Из всех форм цереброваскулярной патологии долгое время основным вариантом считались КН, возникающие после инсульта. Сегодня очевидно, что ведущей причиной формирования СКН является хроническая ишемия мозга, приводящая к структурным и функциональным изменениям белого и серого вещества головного мозга [7, 8].

Применяемый сегодня термин «сосудистая деменция» является слишком общим: по сути, он связан с клинико-нейровизуализационными признаками и не отражает патофизиологической сущности состояния. Как клинический синдром СКН связаны с различными сосудистыми механизмами и изменениями мозговой паренхимы, обусловлены различными причинами и имеют разные клинические проявления [9].

Для определения прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга в нашей стране широко используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия». Несмотря на ряд дискуссионных моментов, в целом, с патогенетической точки зрения, термин является весьма удачным, так как подчеркивается связь неврологических симптомов с сосудистым поражением головного мозга.

Зарубежные классификационные подходы к оценке пациентов с ЦВЗ акцентированы именно на нарушениях когнитивной сферы, и в первую очередь на деменции, что, с одной стороны, подчеркивает значимость данной патологии, но с другой – сужает круг клинических проявлений цереброваскулярного процесса. В то же время не вызывает сомнения, что на любой стадии цереброваскулярного поражения КН различной степени выраженности должны

присутствовать, а во многих случаях и доминировать в клинической картине. Таким образом, СКН – это гетерогенные расстройства когнитивных функций разной степени выраженности, имеющие доказанную причинно-следственную связь с ЦВЗ.

Классификация и критерии диагностики

Для идентификации сосудистой деменции предложены различные диагностические критерии: критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Американской ассоциации психиатров (DSM-IV), Калифорнийского центра диагностики и лечения болезни Альцгеймера (ADDTС), критерии NINCDS-AIREN, ишемическая шкала Хачинского [10–13].

Следует отметить, что в целом, обладая разной чувствительностью и специфичностью, ни одна из используемых систем не продемонстрировала явного преимущества над другими. Использование критериев шкалы Хачинского и DSM-IV ведет к увеличению числа диагностированных случаев сосудистой деменции, в то время как критерии NINCDS-AIREN обладают более жесткими требованиями. Критерии не являются взаимозаменяемыми, и различие между ними заключается в самом определении деменции (мнестические нарушения как обязательный признак в МКБ-10, DSM-IV и NINCDS-AIREN), учете наличия очаговой неврологической симптоматики (NINCDS-AIREN, в меньшей степени шкалы Хачинского, МКБ-10 и DSM-IV), использование нейровизуализа-

ции с целью выявления цереброваскулярного повреждения (в качестве обязательного критерия в ADDTC и NINCDS-AIREN) [11, 13]. Шкала Хачинского, являясь высокочувствительной для установления мультиинфарктной деменции, плохо приспособлена для выявления других вариантов сосудистой деменции.

Долгое время КН сосудистой этиологии ассоциировались преимущественно с сосудистой деменцией, тем самым как бы отрицалась возможность существования и выявления «додементных стадий». Сегодня, с развитием концепции СКН и изменением представлений о формировании когнитивного дефицита, не вызывает сомнений, что умеренные КН могут быть начальной стадией не только деменции альцгеймеровского типа, но и других типов деменции, в том числе сосудистой [14–16].

В группе СКН выделяют следующие варианты: 1) СКН, не достигающие степени деменции; 2) сосудистую деменцию; 3) смешанный тип – деменция альцгеймеровского типа в сочетании с цереброваскулярным заболеванием [8].

В развитие данной концепции в 2011 г. специалисты Американской ассоциации изучения инсульта и Американской ассоциации кардиологов (ASA/AHA) предложили новую классификацию и критерии диагностики всех вариантов КН при цереброваскулярной патологии [17] (табл. 1).

Также отдельно выделена категория так называемых нестабильных сосудистых УКН, при которой симптомы когнитивной дисфункции могут регрессировать. Чаще всего обратимость УКН связана с наличием сопутствующей

Таблица 1. Критерии диагностики СКН

| | |
|--|--|
| Общие критерии | |
| 1. Обязательной оценке подлежат следующие сферы когнитивной деятельности: регуляторные функции/внимание, память, речь, зрительно-пространственная функция | |
| 2. Нарушение активности повседневной жизни оценивается независимо от двигательных и чувствительных нарушений, возникающих вследствие ЦВЗ | |
| 3. Критериями исключения являются наркотическая или алкогольная зависимость, наличие бреда | |
| УКН | Деменция |
| 1. Снижение когнитивного функционирования от предыдущего уровня по крайней мере в одной когнитивной сфере | 1. Снижение когнитивных функций от предыдущего уровня не менее чем в двух когнитивных областях |
| 2. Активность повседневной жизни должна быть нормальной или незначительно сниженной | 2. Нарушение повседневной активности |
| Вероятные СКН | |
| 1. Имеются КН и нейровизуализационные данные ЦВЗ, а также: | |
| а) явная временная связь между сосудистым событием и началом КН или | |
| б) явная связь тяжести и паттерна КН с наличием цереброваскулярной патологии | |
| 2. Нет анамнестических указаний на наличие постепенного прогрессирования когнитивного дефицита до или после инсульта | |
| Возможные СКН: | |
| 1. Имеются КН и нейровизуализационные данные, свидетельствующие о ЦВЗ, но: | |
| а) нет явной связи (временной, тяжести или когнитивного паттерна) между ЦВЗ и КН; | |
| б) нет достаточной информации для диагностики СКН (например, клинические симптомы подтверждают наличие ЦВЗ, но нет данных КТ/МРТ) | |
| 2. Тяжесть афазии затрудняет правильное проведение оценки когнитивных функций. Однако пациенты с документированными данными о нормальном когнитивном состоянии до клинического события, которое вызвало афазию, должны быть классифицированы как имеющие возможные СКН | |
| 3. Имеются данные о другом нейродегенеративном заболевании или состоянии дополнительно к ЦВЗ, которые могут влиять на когнитивные функции, таких как: | |
| а) анамнез других нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции); | |
| б) наличие патологии альцгеймеровского типа, подтвержденное биомаркерами или генетическими исследованиями; | |
| в) в анамнезе активное онкологическое заболевание или психические метаболические нарушения, которые могут влиять на когнитивные функции | |

Примечание. УКН – умеренные КН, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

патологии (депрессия, кардиальная патология, аутоиммунные заболевания) и ее успешной коррекцией.

Клиническая картина

КН, возникающие вследствие цереброваскулярного процесса, достаточно гетерогенны, что объясняется, с одной стороны, разной локализацией очагов поражения головного мозга, а с другой — различиями в особенностях формирования деменции. В целом сосудистая деменция характеризуется «мозаичностью» когнитивного дефицита, непостоянным паттерном когнитивных расстройств, а также флуктуацией симптомов.

Ведущую роль в формировании когнитивного дефицита при недостаточности мозгового кровообращения играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связей лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен разобщения) [7]. Нарушаются регуляторные функции (планирование, последовательность выполнения тех или иных действий, осуществление контроля за результатами действия, способность к обобщению полученного материала), развивается неустойчивость произвольного внимания, страдают скорость мыслительных процессов, выполнение профессиональных и бытовых навыков, при этом мнестические функции повреждаются в меньшей степени. Надежным признаком, позволяющим отличить вторичный характер нарушений памяти при сосудистом поражении от первичных мнестических расстройств нейродегенеративного генеза, является отчетливый эффект подсказок [4].

Нарушения других высших корковых функций — речи, гнозиса, праксиса, мышления — возникают, как правило, на более поздних этапах развития когнитивного дефицита и могут быть как обусловлены развитием очага поражения в определенных зонах головного мозга, так и развиваться вследствие нарушения межнейрональных взаимоотношений при поражении глубоких отделов мозга. Пациенты с сосудистой деменцией демонстрируют большой дефицит плавности, беглости речи, чем пациенты с болезнью Альцгеймера. Хотя моторные аспекты речи могут быть поражены у пациентов с сосудистой деменцией, первичная функция речи имеет тенденцию к сохранению. Агнозии характеризуются невозможностью распознавать сенсорные сигналы как целостный образ при сохранном восприятии его отдельных признаков, они часто носят модально-специфический характер, что обусловлено локализацией очага поражения. Апраксии проявляются нарушением целенаправленной двигательной активности, в основе которого могут лежать различные патогенетические механизмы. В результате утраты определенных навыков наблюдаются нарушения профессиональной деятельности, выполнения повседневных действий, включая одевание. Характерными являются персеверации (стереотипные повторения одних и тех же движений), нарушение последовательности действий.

Своеобразие клинической картины сосудистой деменции проявляется и в сочетании ее с другими психопатологическими и неврологическими расстройствами. Наиболее значимые корреляционные связи сосудистого когнитивного дефицита наблюдаются с наличием псевдобульбарного синдрома, диспраксии ходьбы, пирамидной симптоматики, больше выраженной в ногах, нарушением функции тазовых органов.

Диагностика сосудистых когнитивных расстройств

В настоящее время наиболее оправданным является комплексный подход к обследованию пациентов с нарушением когнитивных функций различной степени выраженности, включающий общий осмотр с обязательной оценкой неврологических симптомов, нейропсихологическое тестирование, лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики, методы структурной и функциональной нейровизуализации.

Сбор жалоб и анамнеза заболевания в обязательном порядке должен предусматривать беседу с самим пациентом и с его родственниками или лицами, способными предоставить необходимую информацию. Большое значение имеет сбор информации о проблемах, связанных с выполнением бытовых и профессиональных навыков, наличии поведенческих и аффективных расстройств. При объективном осмотре необходимо обращать внимание на выявление симптомов, свидетельствующих о наличии соматической, инфекционной патологии для исключения вторичного характера деменции, а также установления возможных ФР развития деменции. Неврологический осмотр позволяет выявить симптомы, свидетельствующие об очаговом поражении головного мозга.

Для верификации и определения степени выраженности КН обязательным является проведение нейропсихологического исследования. Объем нейропсихологического тестирования и выбор методик обусловлены тяжестью когнитивных расстройств, характером имеющихся нарушений, целями, стоящими перед исследователем. Наиболее информативными методиками для выявления СКН являются батарея лобной дисфункции, тест рисования часов, комплексный монреальский тест (MoCA-test), тест слежения, тест вербальных ассоциаций.

Лабораторная диагностика проводится с целью выявления актуальных соматических заболеваний, других ФР и включает общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (сахар, печеночные ферменты, мочевины, креатинин, электролиты, гормоны щитовидной железы, гомоцистеин, липидограмма, содержание фолиевой кислоты, витамина B12), серологические реакции на сифилис и СПИД, определение изоформы гена *APOE*, провоспалительных маркеров.

Среди инструментальных методов диагностики целесообразно использовать методы исследования сосудов, такие как ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных артерий головного мозга, которые позволяют оценивать скорость мозгового кровотока, церебральную вазомоторную реактивность, выявлять признаки окклюзирующего или стенозирующего процесса. Инструментальная диагностика может также применяться для оценки степени выраженности изменений в других органах и системах, что может, в частности, отражать системное поражение при патологии малых сосудов (ретинопатия, нефропатия).

Обязательным является использование методов структурной нейровизуализации в диагностике сосудистой деменции не только для подтверждения сосудистого характера поражения головного мозга, но и для выявления возможных курабельных заболеваний, таких как опухоль, нормотензивная гидроцефалия и хроническая субдуральная гематома.

Таблица 2. *Комплексная диагностика СКН*

| Методы диагностики | Основные признаки |
|-----------------------------------|--|
| Нейропсихологическое тестирование | Дисрегуляторные и нейродинамические нарушения |
| Объективное обследование | Ретинопатия Гипертрофия левого желудочка Нефропатия |
| Неврологический осмотр | Диспраксия ходьбы Псевдобульбарный синдром |
| Лабораторная диагностика | ФР, АРОЕ-4, маркеры воспаления, эндотелиальной дисфункции |
| Инструментальная диагностика | Мониторинг АД Утолщение комплекса интима–медиа внутренней сонной артерии |
| Структурная нейровизуализация | МРТ-признаки лейкоареоза и лакунарного повреждения, постинсультные изменения |
| Функциональная нейровизуализация | Гиперперфузия и гипометаболизм в проекции базальных ганглиев по данным ОФЭКТ и ПЭТ |

Примечание. АД – артериальное давление.

Нейровизуализационная картина при СКН постинсультного генеза характеризуется наличием либо множественных корковых или подкорковых ишемических очагов, либо единичных постишемических очагов, расположенных в областях мозга, особо значимых для мнестико-интеллектуальной деятельности – так называемых стратегических зонах (таламус, базальные ганглии, медиобазальные отделы лобных и височных долей, угловая извилина) [7, 18]. Однако наиболее частой причиной сосудистой деменции является поражение малых сосудов, приводящее к развитию распространенного лейкоареоза, часто сочетающегося с лакунарными инфарктами и постгеморрагическими мелкими очагами в подкорковой области. Практически всегда при сосудистой деменции с помощью структурной нейровизуализации выявляются признаки церебральной атрофии в виде расширения желудочков мозга и субарахноидальных пространств, что может вызвать определенные трудности при проведении дифференциальной диагностики с деменцией дегенеративного типа [18].

Дополнительными диагностическими возможностями обладают методы функциональной нейровизуализации (однофотонная эмиссионная компьютерная томография – ОФЭКТ, позитронная эмиссионная томография – ПЭТ), позволяющие выявлять снижение перфузии и метаболизма в проекции глубоких отделов головного мозга (таламус, подкорковые ганглии, хвостатое ядро), даже в отсутствие выраженных структурных изменений [19] (табл. 2).

Профилактика и лечение

Лечение СКН – непростая задача. Зачастую выбор тех или иных препаратов во многом определяется личным опытом врача. Прежде чем проводить медикаментозную коррекцию КН, необходимо проанализировать влияние препаратов, принимаемых пациентом по поводу сопутствующих заболеваний. К лекарственным средствам, которые могут вызвать ухудшение когнитивных функций, относятся: холинолитики, трициклические антидепрессан-

ты, нейролептики, барбитураты, препараты бензодиазепинового ряда, антигистаминные препараты [20]. Большое значение у пожилых лиц приобретают коррекция сопутствующей соматической патологии (легочной недостаточности, заболеваний печени, мочевыводящих путей и т. д.), правильный уход за пациентом (профилактика пролежней, контрактур, при необходимости – катетеризация мочевого пузыря), социальная и психологическая поддержка.

Важнейшее значение имеют профилактические мероприятия, которые проводятся у всех лиц пожилого возраста, но особенно показаны при наличии высокого риска развития деменции различного генеза (так называемый головной мозг с риском развития деменции). Они включают общие мероприятия, такие как активная интеллектуальная и физическая деятельность, правильное питание, витаминная поддержка, отказ от курения [21–23].

Первичная профилактика предусматривает выявление и контроль ФР с целью предотвращения развития цереброваскулярной патологии. Показано, что контроль над АД в несколько раз уменьшает вероятность развития инсульта, а следовательно, и вероятность появления интеллектуально-мнестических нарушений сосудистого генеза. Вместе с тем контроль ФР очень существенен и при уже развившемся сосудистом поражении головного мозга, в том числе и с признаками мнестико-интеллектуальной недостаточности, что составляет вторичную профилактику. Согласно данным J.S. Meurer и соавт. [24], коррекция систолического АД в пределах 135–150 мм рт. ст. сопровождается улучшением или стабилизацией показателей интеллектуальных функций у больных с сосудистой деменцией, тогда как в аналогичных случаях без контроля АД эти показатели ухудшаются. По данным исследования Syst-Eur, уменьшение систолического АД в среднем на 7 мм рт. ст., а диастолического – на 3,2 мм рт. ст. уменьшает вероятность возникновения деменции на 55% [25]. Возможности антигипертензивной терапии в профилактике сосудистой деменции подтверждаются также результатами исследования PROGRESS. Прием комбинации периндоприла и индапамида сопровождался снижением риска развития деменции на 12%, а развития постинсультной деменции – на 34% [26].

Не менее важен и контроль других наиболее значимых ФР: сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии. Большое внимание уделяется изучению эффективности применения статинов, однако анализ проведенных клинических исследований не позволяет говорить о доказанном профилактическом действии препаратов данной группы на предупреждение развития и снижение прогрессирования КН, хотя определенный эффект наблюдался [27]. С целью профилактики острых нарушений мозгового кровообращения и соответственно вероятного развития постинсультных КН широко используются препараты, влияющие на реологические свой-

ства крови. У пациентов с сосудистой деменцией, получавших антитромбоцитарную терапию (или антикоагулянты при кардиоэмболии), риск смерти заметно ниже, однако нет убедительных данных, что также снижается и скорость прогрессирования КН [28].

В лечении СКН традиционно широко применяются вазоактивные и ноотропные препараты, назначение которых может иметь определенное патогенетическое обоснование, хотя в большинстве работ показания к их назначению носят преимущественно рекомендательный характер [29]. Терапевтический эффект ницерголина был показан у пациентов с деменцией различной этиологии, причем у 89% пациентов регистрировалось улучшение когнитивных и поведенческих функций [30]. Некоторые другие лекарства, такие как винпоцетин, пентоксифиллин, парацетам, также показали определенную эффективность при лечении сосудистой деменции, однако полученных данных недостаточно, чтобы рекомендовать их для широкого применения [31]. В ряде клинических исследований показана эффективность стандартизованного экстракта гинкго билоба при деменции альцгеймеровского типа, сосудистой и смешанной деменции, УКН [14, 32].

Наиболее перспективным направлением профилактики и лечения КН при цереброваскулярной патологии в настоящее время является применение препаратов, обладающих модулирующим действием на холинергическую и глутаматергическую системы. Проведенные экспериментальные и клинические исследования подтверждают эффективность и безопасность применения холина альфосцерата и цитиколина в лечении КН [33, 34].

Основанием для назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы при сосудистой деменции являются данные экспериментальных исследований, доказавших вовлечение путей холинергической трансмиссии при цереброваскулярном повреждении. Среди препаратов этой группы наиболее широко используются донепезил (арисепт), галантамин (реминил) и ривастигмин (экселон). Эффективность донепезила при СКН доказана в рандомизированном клиническом исследовании. Пациенты, получавшие донепезил в дозе 5 или 10 мг в сутки, демонстрировали существенное улучшение когнитивных функций в сравнении с группой, получавшей плацебо, при этом по шкале ADAS-Cog улучшение составило в среднем 2 балла от исходной оценки [35]. Галантамин обладает способностью модулировать никотиновые рецепторы, что может способствовать улучшению мозговой перфузии. Эффективность галантамина показана в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании GAL-INT-26 у пациентов с сосудистой и смешанной деменцией в отношении как КН, так и повседневной активности [36]. В исследовании VantagE показана эффективность ривастигмина при вероятной сосудистой деменции [37].

Не менее эффективно использование антагонистов NMDA-рецепторов, в частности препарата акатинол (мемантин) [38, 39]. Во многих клинических исследованиях показана способность мемантина улучшать когнитивные

функции и повседневную жизнедеятельность на разных стадиях деменции [38, 39]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности и безопасности применения мемантина при лечении сосудистой деменции (исследование MMM-300) оценка когнитивной сферы осуществлялась с помощью шкалы ADAS-Cog и было установлено улучшение средних показателей (на 0,4 пункта) у пациентов, получавших мемантин, в сравнении с группой получавших плацебо, где было выявлено ухудшение средних показателей (на 1,6 пункта) [38]. В похожем по дизайну исследовании MMM-500, включавшем 548 пациентов, эффективность мемантина была подтверждена. В группе получавших мемантин было установлено улучшение в среднем на 0,53 пункта, в группе плацебо — ухудшение на 2,28 пункта, при этом эффект был более выражен у пациентов с выраженным когнитивным дефицитом [39].

Большой интерес сегодня вызывает перспектива применения препаратов, обладающих нейропротективными и нейротрофическими свойствами, учитывая многокомпонентный механизм их терапевтического действия.

К ряду нейротрофических препаратов относится церебролизин, обладающий мультимодальным регуляторным действием на мозговой метаболизм, нейропротективными свойствами и уникальной нейронспецифической активностью, сходной с активностью фактора роста нервов. Церебролизин обычно назначается в больших дозах — 20–30 мл в сутки внутривенно ежедневно в течение месяца курсами два раза в год [40].

Одним из препаратов, который также может быть рекомендован в составе комплексной терапии СКН, является актовегин — высокоактивный стимулятор синтеза и утилизации кислорода и глюкозы в условиях ишемии и гипоксии, что позволяет поддерживать адекватный церебральный метаболизм и интегративную деятельность нервной системы.

Способность актовегина улучшать когнитивные функции как при сосудистых, так и при дегенеративных заболеваниях была показана в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [41]. Так, при обследовании пациентов с синдромом УКН выявлено значимое по сравнению с действием плацебо улучшение ряда когнитивных функций, таких как память, внимание, скорость мышления. О положительном эффекте актовегина при легких и умеренных КН сосудистой и дегенеративной природы свидетельствуют и результаты других исследователей [42, 43]. Потенциал применения актовегина в лечении постинсультных КН в настоящее время изучается в рамках крупного многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования ARTEMIDA [44].

Таким образом, терапия СКН представляет собой сложную задачу, требующую анализа особенностей возникновения различных вариантов когнитивного дефицита с обоснованием выбора медикаментозных препаратов. Повышение эффективности терапии может быть также достигнуто применением рациональной комбинированной полимодальной терапии с учетом многообразия факторов патогенеза развития СКН.

1. Lobo A, Launer L, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4–9.
2. Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, et al. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*. 2001;22(4):575–80. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00231-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00231-7).
3. Roman G. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(Suppl 2):91–100.
4. Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Санкт-Петербург: ВМедА; 2006. 158 с. [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYU. *Narusheniye kognitivnykh funktsii pri tsebrovaskulyarnoi patologii* [Violation of cognitive functions at cerebrovascular pathology]. St-Petersburg: VMedA; 2006. 158 p.]
5. Jellinger K. Morphologic diagnosis of «vascular dementia» — a critical update. *J Neurol Sci*. 2008;270(1–2):1–12.
6. Parsons C, Danysz W, Hesselink M, et al. Modulation of NMDA receptors by glycine — introduction to some basic aspects and recent developments. *Amino Acids*. 1998;14(1–3):207–16.
7. Яхно НН, Захаров ВВ. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. Русский медицинский журнал. 2002;10(12/13):531–51. [Yakhno NN, Zakharov VV. Cognitive and emotional and affective violations at discirculatory encephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(12/13):531–51. (In Russ.)]
8. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;226(1–2):81–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.016>.
9. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. Cognitive decline and dementia related to cerebrovascular diseases: some evidence and concepts. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(S1):191–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000200459>.
10. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974;2(7874):207–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91496-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91496-2).
11. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers. *Neurology*. 1992;42(6):473–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.42.3.473>.
12. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.43.2.250>.
13. Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, et al. Comparison of different clinical criteria for the vascular cause of vascular dementia (ADDTC, DSM-III, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke*. 2000;31(12):2952–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.12.2952>.
14. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина ФБ и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2006;106(12):48–53. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina FB, et al. Tanakan (EGb 761) in therapy of moderate cognitive impairments (multicenter research). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 2006;106(12):48–53. (In Russ.)]
15. Meyer J, Xu C, Thornby J, et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*. 2002;33(8):1981–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000024432.34557.10>.
16. Erkinjuntti T, Gauthier S. The concept of vascular cognitive impairment. *Front Neurol Neurosci*. 2009;24:79–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000197886>.
17. Gorelick P, Scuteri A, Black S, Decarli C. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–713. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318229949618>.
18. Емелин АЮ. Структурная нейровизуализация в дифференциальной диагностике сосудистых когнитивных нарушений. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010;(3):97–102. [Emelin AYU. Structural neuroimaging in the differential diagnostics of vascular cognitive impairment. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2010;(3):97–102. (In Russ.)]
19. Емелин АЮ, Одинак ММ, Труфанов ГЕ и др. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010;(4):46–51. [Emelin AYU, Odinak MM, Trufanov GE, et al. Positron-emission tomography possibilities in differential diagnostics of the dementias. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2010;(4):46–51. (In Russ.)]
20. Захаров ВВ, Яхно НН. Нарушения памяти. Москва: ГЭОТАР-Мед; 2003. 160 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Narusheniya pamyati* [Memory violations]. Moscow: GEOTAR-Med; 2003. 160 p.]
21. Abbott RD, White RD, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 2004;292(12):1447–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.12.1447>.
22. Chan A, Paskavitz J, Remington R, et al. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease: a 1-year, open-label pilot study with an 16-month caregiver extension. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008;23(6):571–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1533317508325093>.
23. Scrameas N, Stern Y, Tang MX, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):877–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20898>.
24. Meyer JS, McClintic KL, Rogers RL, et al. Aetiological considerations and risk factors for multi-infarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:1489–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.51.12.1489>.
25. Forette F, Seux ML, Staessen J, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347–51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03086-4).
26. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.9.1069>.
27. Bernick C, Katz R, Smith NL, et al. Statins and cognitive function in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2005;65:1388–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000182897.18229.ec>.
28. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004;35:1010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000120731.88236.33>.
29. Парфенов ВА. Лечение постинсультных когнитивных нарушений. Применение Омарона. Русский медицинский журнал. Неврология, психиатрия. 2010;18(16):986–90. [Parfenov VA. Treatment of postsult cognitive violations. Omaron's application. *Russkii meditsinskii zhurnal. Neurologiya, psikiatriya*. 2010;18(16):986–90. (In Russ.)]
30. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Invest*. 2008;28(9):533–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200828090-00001>.
31. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs. *J Neurol Sci*. 2004;226(1–2):67–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.01431>.
32. LeBars P, Katz M, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA*. 1997;278:1327–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama>.

- 1997.03550160047037.
33. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci.* 2007;257(1–2):264–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.043>.
34. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18(2):CD000269.
35. Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;61(4):479–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000078943.50032.FC>.
36. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;25(1): CD004746.
37. Ballard C, Sauter M, Scheltens P, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin.* 2008;9:2561–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802328142>.
38. Orgogozo J-M, Rigaud A-S, Stoffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke.* 2002;33:1834–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000020094.08790.49>.
39. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17:297–305. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004850-200211000-00005>.
40. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56:1154–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.56.9.1154>.
41. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry.* 1995;28(4):125–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-979604>.
42. Saletu B, Grünberger J, Linzmayer L, et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: Double-blind, placebo-controlled trials. *Neuropsychobiology.* 1990;24(3):135–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000119476>.
43. Селезнева НД, Михайлова НМ, Калын ЯБ и др. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. Психиатрия. 2009;1(37):37–50. [Selezneva ND, Mikhailova NM, Kalyn YaB, et al. Research of efficiency and safety of application of an aktovegin for patients of advanced age with a syndrome of soft cognitive decrease in cerebral and vascular genesis. *Psikhiatriya.* 2009;1(37):37–50. (In Russ.)]
44. Guekht A, Skoog I, Korczin A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of actovegin in patients with post-stroke cognitive impairment ARTEMIDA Study Design. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013;3(1):459–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000357122>.

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

Фонякин А.В.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Современные рекомендации и перспективы применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий

Возможности антитромботической терапии для профилактики системных тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) существенно расширились с внедрением в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), таких как дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Мировой опыт клинического применения НОАК при ФП подтвердил их эффективность и безопасность как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта. При этом апиксабан дополнительно снижает риск смертельных исходов и является наиболее безопасным среди НОАК в отношении геморрагических осложнений. Низкие риски внутримозговых кровоизлияний, свойственные НОАК, следует учитывать при выборе пероральной антикоагулянтной терапии после геморрагического инсульта у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений в связи с ФП. Рассматривается возможность применения НОАК при остром инфаркте миокарда и коронарном стентировании на фоне неклапанной ФП, при тромбозах левого желудочка, кардиомиопатиях. В реальной клинической практике неклапанная ФП может сочетаться с различной сердечно-сосудистой патологией, создавая ситуации, при которых для назначения НОАК нет конкретных рекомендаций. В обосновании решений врачу могут помочь результаты сопоставления клинической эффективности различных режимов антитромботической терапии, субанализ рандомизированных испытаний, мнения экспертов.

Таким образом, на сегодняшний день появилось сразу несколько НОАК, сравнимых с варфарином и/или превосходящих его по эффективности и безопасности. Есть основания полагать, что многие врачи предпочтут прямые антикоагулянты варфарину не только из-за доказанной эффективности, но и из-за скорости наступления антикоагуляционного эффекта, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов, лекарственных препаратов и, самое главное, отсутствия необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Мировой постмаркетинговый мониторинг и новые клинические испытания помогут лучше оценить пользу и риск лечения НОАК и будут содействовать расширению показаний к их применению, что в будущем значительно обогатит возможности профилактики тромбоэмболических осложнений при кардиальной патологии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; ишемический инсульт; пероральные антикоагулянты.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин А.В. Современные рекомендации и перспективы применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(4):19–25.

Current guidelines and prospects for using novel oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation

Fonyakin A.V.

*Neurology Research Center, Moscow, Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367*

The capabilities of antithrombotic therapy to prevent systemic thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation (AF) are substantially extended after clinically introducing novel oral anticoagulants (NOACs), such as dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. World clinical experience with NOACs in AF has confirmed their efficacy and safety in both primary and secondary stroke prevention. At the same time, apixaban additionally reduces the risk of fatal outcomes and it is the safest among the NOACs against hemorrhagic events. The low risks of intracranial hemorrhage typical of NOACs should be taken into account when choosing oral anticoagulant therapy after hemorrhagic stroke in patients at high risk for thromboembolic events due to AF. Whether NOACs may be used in acute myocardial infarction and during coronary stenting in the presence of nonvalvular AF, left ventricular thromboses, and cardiomyopathies is considered. In real clinical practice, nonvalvular AF may be accompanied by different cardiovascular diseases, by creating the situations where there are no specific guidelines for the use of NOACs. The results of comparing the clinical efficiency of different antithrombotic therapy regimens, the subanalysis of randomized trials, and experts' opinions may assist a physician to substantiate their decisions.

Thus, just a few NOACs that are similar and/or superior to warfarin in efficacy and safety have emerged to date. There are grounds to believe that many physicians will prefer direct anticoagulants to warfarin not only because of their proven efficacy, but also the rapid onset of their anticoagulant effect, neither interaction with a number of foods or drugs, and above all, nor need for regular laboratory blood testing. World post-marketing surveillance and new clinical tests will be helpful in better estimating the benefits and risks of treatment with NOACs and in expanding indications for their use, which will considerably enhance the possibilities of preventing thromboembolic events in cardiac pathology in the period ahead.

Key words: atrial fibrillation; ischemic stroke; oral anticoagulants.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV. Current guidelines and prospects for using novel oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(4):19–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-19-25>

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее частым видам нарушений ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%, и на фоне старения населения распространенность аритмии в ближайшие 50 лет по меньшей мере удвоится [1, 2]. По данным Фрамингемского исследования [3], заболеваемость ФП с поправкой на возраст за 30-летний период наблюдения существенно увеличилась, что свидетельствует о возросшей роли ФП в структуре заболеваемости населения.

С учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная. Кроме того, ФП подразделяют на клапанную и неклапанную [4]. К неклапанной форме относят ФП, не сопровождающуюся ревматическим митральным стенозом, механическими либо биопротезированными клапанами сердца или реконструктивными вмешательствами на митральном клапане [5].

Риск инсульта и выбор антитромботической терапии при неклапанной ФП

Нарушение гемодинамики и тромбозэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному увеличению заболеваемости, смертности и стоимости медицинского обслуживания. Неклапанная ФП (как пароксизмальная, так и постоянная ее форма) является наиболее частой причиной кардиогенной мозговой эмболии [4–7]. С данной аритмией ассоциируется от 10 до 24% случаев ишемического инсульта. Причиной тромбозэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще его ушка.

Частота инсульта у больных с ФП связана с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Для оценки риска инсульта разработаны шкалы, проверенные на больших группах больных с ФП. Одна из них (CHA₂DS₂) учитывает основные факторы риска: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия (АГ), возраст 75 лет и старше, сахарный диабет, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе [8]. В 2010 г. шкала CHA₂DS₂ подверглась модификации. Новая шкала оценки риска инсульта получила название CHA₂DS₂-VASc, помимо перечисленных факторов риска, при ее использовании по 1 баллу начисляется за имеющееся заболевание сосудов (коронарный, каротидный либо периферический атеросклероз), возраст от 65 до 74 лет и женский пол [9]. При этом, согласно данной шкале, только при сумме баллов, равной 0, целесообразно использовать ацетилсалициловую кислоту (АСК) либо не осуществлять антитромботическую терапию (последнее предпочтительнее). Во всех остальных случаях, даже при наличии 1 балла, предпочтение отдается антикоагулянтам. Таким образом, по современным представлениям, пероральная антикоагулянтная терапия занимает основные позиции в профилактике тромбозэмболических осложнений при ФП [4, 5, 10–13].

Результаты клинического применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной ФП

Более 60 лет только варфарин и другие антагонисты витамина К (АВК) благодаря их экстраординарной эффективности применялись перорально для профилактики ин-

сульта, тромбозэмболических и коронарных осложнений при инфаркте миокарда (ИМ), ФП и протезированных клапанах сердца. Однако ряд недостатков, включая узкое терапевтическое окно, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО), наличие противопоказаний к лечению АВК либо нечувствительности к ним, существенно ограничивал их клиническое применение [14]. Более того, оказалось, что при лечении варфарином сложно стабильно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований [15], среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% периода наблюдения, тогда как снижение этого показателя <67% сопровождалось уменьшением эффективности терапии.

Это активизировало разработку новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), имеющих фиксированный режим дозирования, предсказуемый эффект гипоккоагуляции, не требующих диетических ограничений и рутинного контроля коагуляции. Внедрение в клиническую практику НОАК с учетом ожидаемых преимуществ позволило бы снизить административные затраты на лечение, улучшить качество жизни пациента и приверженность лечению, увеличить эффективность и безопасность антитромботической терапии.

Первым НОАК, доказавшим эффективность и безопасность в предотвращении тромбозэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП и получившим одобрение для клинического применения, стал дабигатран этексилат [16]. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания быстро превращается в активный дабигатран, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин [16].

В исследование RE-LY были включены пациенты с ФП и дополнительными факторами риска инсульта, которым вслепую назначали дабигатран в фиксированной дозе (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0). Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [16]. Результаты исследования показали, что у больных с ФП, принимавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день, частота инсульта и системных эмболий сходна с таковой у пациентов, леченных варфарином, но при этом отмечается более низкая частота больших кровотечений. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином ассоциируется с более низкой частотой инсульта и системных эмболий, сопоставимой частотой больших кровотечений и увеличением риска желудочно-кишечных кровотечений. При этом относительный риск геморрагического инсульта у больных, получавших обе дозы дабигатрана, был ниже в среднем на 74% по сравнению с таковым у пациентов, леченных варфарином.

Следующим НОАК, зарегистрированным для клинического применения по показаниям «профилактика инсульта и тромбозэмболических осложнений при неклапанной ФП», стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [17].

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ROCKET AF включали пациентов с ФП и умеренным или высоким риском инсульта [17]. Целью исследования было доказать, что ривароксабан по крайней мере не уступает варфарину по эффективности. В качестве первичного критерия эффективности использовали комбинацию, включавшую инсульт (ишемический или геморрагический) и системную эмболию. Результаты исследования продемонстрировали, что ривароксабан не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте больших кровотечений и нежелательных явлений. Относительный риск геморрагического инсульта в группе ривароксабана был ниже на 40% по сравнению с группой варфарина. Однако риск желудочно-кишечного кровотечения был выше при применении ривароксабана по сравнению с варфарином [18].

Интересные результаты получены в другом сравнительном исследовании ARISTOTLE, в котором проведено сравнение апиксабана с варфарином [19]. Апиксабан представляет собой прямой ингибитор фактора Ха, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Апиксабан ингибирует свободный и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы и предотвращает образование тромбина и тромбов. При пероральном приеме почечная экскреция апиксабана составляет около 25%, тогда как дабигатрана — 80%, ривароксабана — 35% [20]. При использовании апиксабана не требуется коррекции дозы у пациентов с легким и умеренным снижением функции почек, но препарат следует с осторожностью применять у больных с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин, он противопоказан при клиренсе креатинина <15 мл/мин.

В двойном слепом исследовании ARISTOTLE пациенты с неклапанной ФП были рандомизированы для приема апиксабана по 5 мг 2 раза в день (доза 2,5 мг 2 раза в день назначалась при наличии двух из трех критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела ≤60 кг, креатинин плазмы ≥133 мкмоль/л) или варфарина (МНО 2,0–3,0) [19]. Исходно дизайн исследования предполагал проверку гипотезы о том, что исследуемый препарат не хуже, чем контрольный. Однако апиксабан не только оказался «не хуже» варфарина, но и убедительно продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность. Частота основных исходов (инсульт или системная тромбоэмболия) составила 1,6% в год в группе варфарина против 1,27% в год в группе апиксабана: снижение относительного риска (ОР) на 21% по сравнению с варфарином ($p=0,01$ — для преимущества). Частота больших кровотечений была 3,09% в год на фоне лечения варфарином и 2,13% при назначении апиксабана: снижение ОР по сравнению с варфарином составило 31% ($p<0,001$) со статистически значимым снижением на 50% внутричерепных ($p<0,001$) кровотечений в группе апиксабана. Также не отмечено увеличения риска желудочно-кишечных кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином. Суммарная частота инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений оказалась 4,11% в год при использовании варфарина против 3,17% в год при лечении апиксабаном ($p<0,001$). Значительным результатом следует считать более низкие показатели общей смертности в группе апиксабана (3,94% случаев) по сравнению с группой варфарина (3,52%; $p=0,047$). Необходимо отметить, что из всех НОАК, которые сравнивали с варфа-

рином, только применение апиксабана приводило к уменьшению общей смертности. Частота ИМ составила 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год у леченных апиксабаном.

В связи с низким риском геморрагических осложнений, установленным при использовании апиксабана и других НОАК, не меньший интерес представляет исследование AVERROES, в котором оценивали эффективность апиксабана по сравнению со стандартной терапией АСК для профилактики инсульта и системной эмболии у не подходящих для терапии варфарином пациентов с ФП и повышенным риском инсульта [21]. Это исследование было запланировано и осуществлялось до внедрения в клиническую практику НОАК. Пациенты с неклапанной ФП и по крайней мере одним дополнительным фактором риска инсульта были рандомизированы в две группы: апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки или АСК (81–324 мг/сут). Около 7% пациентов получали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Показания к назначению более низкой дозы были аналогичны таковым в исследовании ARISTOTLE. Первичная конечная точка включала инсульт или системную эмболию.

Средний период наблюдения составил 1,1 года. Исследование было прекращено досрочно из-за отчетливого преимущества апиксабана: частота инсульта или системной эмболии составила 4,0% в год в группе АСК и 1,7% в год в группе апиксабана ($p=0,000004$). Превосходство апиксабана (как и любого другого антикоагулянта) над АСК не стало неожиданностью, однако внимание привлекла поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с таковой в группе АСК: так, частота больших кровотечений была сходной в двух группах (1,2% в год в группе АСК и 1,4% в год в группе апиксабана; $p=0,57$). При этом частота геморрагического инсульта в обеих группах составила всего 0,2% в год. Более того, сравнение результатов, полученных в других исследованиях антитромботической терапии при ФП, показало, что частота кровотечений, зарегистрированная в испытании AVERROES, была ниже [22].

Факт бесспорного преимущества апиксабана перед АСК в профилактике инсульта при неклапанной ФП при сопоставимом риске кровотечений служит мощным аргументом против использования АСК при ФП за исключением особых ситуаций (непереносимость любых пероральных антикоагулянтов, острый коронарный синдром, сосудистые вмешательства и т. д.). Назначение АСК при ФП зачастую оправдано простотой, экономичностью и безопасностью лечения, однако является исключительно популистским и в большей степени вредным, чем полезным. В конечном счете терапию антикоагулянтами приходится начинать уже после развития ишемического инсульта, когда многие возможности упущены.

Исключительно высокой востребованностью можно объяснить беспрецедентно быструю регистрацию новых препаратов в мире и Российской Федерации, а также внесение данных средств в современные мировые и отечественные рекомендации по профилактике инсульта у больных с ФП [4, 5, 10–13, 23, 24]. Во всех рекомендациях у больных с неклапанной ФП препаратами первого выбора наряду с варфарином являются дабигатран, ривароксабан и апиксабан. С различной детализацией рассматривается возможность применения НОАК в «нестандартных» кли-

нических ситуациях, включая периоперационное ведение больных, подготовку к кардиоверсии, острый коронарный синдром, ангиохирургические вмешательства, стабильные проявления атеротромбоза и т. д. Однако по многим вопросам доказательных данных нет либо их крайне мало, поэтому часть рекомендаций базируется на мнении экспертов. При этом одной из актуальных проблем остаются сроки начала терапии антикоагулянтами при неклапанной ФП после перенесенного ишемического инсульта. Не менее насущной является задача назначения антикоагулянтной терапии пациентам, перенесшим геморрагический инсульт и имеющим высокий риск тромбоэмболических осложнений в связи с ФП.

Антикоагулянтная терапия при неклапанной ФП после ишемического инсульта

Известно, что наличие в анамнезе ишемического инсульта либо ТИА у пациентов с неклапанной ФП в 2,5 раза увеличивает риск повторного инсульта [25]. Вместе с тем на фоне длительной пероральной антикоагулянтной терапии может увеличиваться риск кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния, что для больных, перенесших ишемический инсульт, сопряжено с инвалидизирующими последствиями [26]. Для оценки суммарной клинической эффективности терапии варфарином во вторичной профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП в двух рандомизированных исследованиях были проанализированы риск и польза антикоагулянтной терапии [27, 28]. Полученные результаты были косвенно сопоставлены с итогами лечения варфарином больных с неклапанной ФП в рамках первичной профилактики инсульта [29]. Обнаружено, что у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт, варфарин был более эффективен и приводил к трехкратному снижению риска повторного инсульта наряду с сопоставимым риском внутричерепных кровотечений. При этом суммарная эффективность лечения варфарином была даже выше, чем у больных без ишемического инсульта в анамнезе.

В сравнительных исследованиях НОАК при ФП проведен субанализ их результативности и безопасности у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе и выявлены сопоставимая эффективность новых препаратов по сравнению с варфарином и более низкий риск кровотечений [21, 30, 31]. Таким образом, каждый из трех НОАК с успехом может быть выбран в качестве препарата первой линии для профилактики повторного инсульта. Однако существуют различные мнения о том, когда после ишемического инсульта у больных с ФП необходимо начинать либо возобновлять терапию пероральными антикоагулянтами. Конкретных доказательных данных по этому вопросу не существует. Принятие решения базируется на оценке величины инфаркта мозга и риска геморрагических церебральных осложнений. В недавно опубликованных рекомендациях по вторичной профилактике инсульта указывается, что у большинства пациентов с ФП терапию пероральными антикоагулянтами целесообразно начинать в первые 14 дней после развития инсульта или ТИА [13]. В случае высокого риска геморрагической трансформации (обширный инфаркт, неконтролируемая АГ, тенденция к кровоточивости) приемлемо отсрочка инициации антикоагулянтной терапии на более долгий срок. В других рекомендациях предлагается руководствоваться правилом 1–3–6–12 дней [23]. Так, после ТИА антикоагулянтная терапия может начинаться незамедлительно, после малого инсульта — на 3-й

день, при средней величине инфаркта мозга — на 6-й день, при большом инфаркте мозга — через 2–3 нед. У пациентов с обширным поражением мозга и плохо контролируемой АГ отсрочка начала пероральной антикоагулянтной терапии может быть еще больше.

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга у больных с кардиоэмболическим инсультом и ФП считается маркером реканализации окклюзированной артерии, но в то же время может насторожить врача и ограничить применение антитромботической терапии. Геморрагическая трансформация является нередким событием, как правило, не прогрессирует и часто бывает асимптомной или малосимптомной. Исходя из результатов нескольких наблюдательных исследований, целесообразно продолжить начатую при ишемическом инсульте антитромботическую терапию даже при наличии геморрагической трансформации инфаркта мозга при условии, что у больного не происходит неврологического ухудшения [13, 32]. Каждый случай должен рассматриваться индивидуально с учетом объема геморрагической трансформации, состояния пациента и веских показаний для антикоагулянтной терапии. Пациентам с геморрагическим инфарктом головного мозга может быть начата терапия НОАК в зависимости от величины церебрального поражения и сроков, прошедших с момента развития инсульта. Более того, НОАК для длительной терапии могут быть предпочтительнее варфарина в связи со свойственным им более низким риском внутричерепных кровотечений.

Антикоагулянтная терапия при неклапанной ФП в профилактике системных тромбоэмболий после геморрагического инсульта

Одной из наиболее сложных проблем для клиницистов является проведение антитромботической терапии у пациентов, перенесших интракраниальное кровоизлияние. Считается, что при принятии решения необходимо учитывать тип кровоизлияния, факторы риска повторных геморагий, потребность в начале антитромботической терапии. Несомненно, что при выборе последующей тактики ведения больных необходимо взвешивать риски тромбоэмболических осложнений и повторных кровоизлияний [13].

Наибольшее число исследований или описаний клинических случаев включало пациентов, перенесших внутримозговое, субарахноидальное либо субдуральное кровоизлияние на фоне приема антикоагулянтов в связи с ФП либо механическими клапанами сердца. Продемонстрировано, что у 30–40% больных в течение первых 12–36 ч после начала внутримозгового кровоизлияния кровотечение продолжается, и этот срок может быть более длительным на фоне приема антикоагулянтов [33, 34]. Подобные продолженные кровоизлияния могут вызвать дополнительное неврологическое ухудшение. Повышенное МНО независимо ассоциировалось с наибольшим объемом гематомы после уравнивания по другим факторам риска, включая возраст, пол, применение антиагрегантов, локализацию гематомы [34]. В острой ситуации у пациентов с кровоизлиянием и повышенным МНО в первую очередь необходимо нормализовать данный показатель, что может быть достигнуто с помощью концентрата протромбинового комплекса, витамина К и/или свежезамороженной плазмы. Концентрат протромбинового комплекса способен нормализовать МНО в

течение 15 мин и поэтому имеет предпочтение перед свежемороженой плазмой крови [35]. Витамин К следует использовать одновременно с перечисленными средствами для пролонгации коагуляционного эффекта.

В то же время восстановление коагуляции может увеличивать риск тромбоэмболических осложнений, поэтому вопрос возобновления антикоагулянтной терапии рано или поздно будет рассматриваться. В настоящее время продолжительность периода, «свободного» от антитромботической терапии, у пациентов с высоким риском артериальных и венозных тромбоэмболий остается малоизученной. В ряде небольших исследований у больных с ФП или протезированными клапанами сердца время прекращения приема варфарина после интракраниальных кровоизлияний составляло от 7 до 20 дней. При этом эмболические осложнения во время прерывания лечения варфарином, по данным одних наблюдений, не регистрировались [36], а по данным других — достигали 2,1–4,8% [37]. Наибольший риск системных эмболий наблюдался у пациентов с ФП, протезированными клапанами сердца и наличием в анамнезе ишемического инсульта или ТИА [37].

Соотношение риска повторных интракраниальных геморрагий и ишемических осложнений должно быть учтено при решении вопроса о необходимости и сроках рестарта антитромботической терапии. Одним из неблагоприятных прогностических факторов повторных кровоизлияний при возобновлении антикоагулянтной терапии является лобарный тип внутримозговой гематомы, косвенно указывающий на возможное наличие амилоидной церебральной ангиопатии. Как показали результаты одного из исследований [38], категорически не рекомендуется возвращаться к терапии варфарином у больных с ФП, перенесших лобарное внутримозговое кровоизлияние. В качестве других факторов риска первых или повторных интракраниальных геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии называются пожилой возраст, АГ, необходимость в гемодиализе, МНО $\geq 3,0$, лейкоареоз и признаки церебральных микрокровоизлияний по данным магнитно-резонансной томографии [39–42]. Показано, что риск интракраниальных кровоизлияний у пациентов, получавших антикоагулянты и имевших нейровизуализационные признаки микрокровоизлияний, составил 9,3% против 1,3% у больных без признаков микрокровоизлияний при прочих равных условиях [43].

При жизненной необходимости раннего возобновления терапии антикоагулянтами (подвижный тромб левого предсердия или протезированного клапана, флотирующий тромб вен нижних конечностей) наиболее безопасно применять нефракционированный гепарин внутривенно (до увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2 раза по сравнению с нормой) либо низкомолекулярные гепарины подкожно [42]. Подкожное введение нефракционированного гепарина не рекомендуется из-за непредсказуемого процесса всасывания препарата из подкожной жировой клетчатки и увеличения риска кровотечений. Спустя 7–10 дней при отсутствии клинических и/или инструментальных признаков продолжающегося кровотечения больного можно переводить на варфарин.

Опыт применения НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП у пациентов в ранние сроки геморрагического инсульта отсутствует. По аналогии с использованием АВК после геморрагического инсульта

НОАК могут быть назначены (либо возобновлено их применение) спустя 10–14 дней после внутримозгового кровоизлияния в случае высокого риска тромбоэмболических осложнений и низкого риска повторных геморрагических нарушений. Однако это — теория. В инструкции по применению дабигатрана одним из противопоказаний является геморрагический инсульт, перенесенный в предшествующие 6 мес, а в исследованиях ROCKET AF и ARISTOTLE пациентов, перенесших геморрагический инсульт, не включали. Вместе с тем продемонстрировано, что лечение НОАК по сравнению с варфарином ассоциируется с существенно более низким риском внутримозговых кровоизлияний. Вероятно, это положительное свойство НОАК открывает новые перспективы для их долгосрочного клинического применения при неклапанной ФП и наличии в анамнезе внутримозговых кровоизлияний.

Перспективы клинического применения НОАК для профилактики ишемического инсульта

В реальной клинической практике неклапанная ФП может сочетаться с различной сердечно-сосудистой патологией, создавая ситуации, при которых для назначения НОАК нет конкретных рекомендаций. Даже в тщательно спланированном исследовании невозможно предусмотреть все нестандартные случаи, наблюдаемые в повседневной работе при сочетании ФП с острой и хронической коронарной патологией, мультифокальным атеросклерозом, выполнении интервенционных сосудистых вмешательств и т. д. В обосновании решений врачу могут помочь результаты сопоставления клинической эффективности различных режимов антитромботической терапии, субанализ рандомизированных испытаний, мнения экспертов. Ранее мы подробно останавливались на возможностях назначения НОАК у пациентов с ФП в сочетании с другой острой и хронической сердечно-сосудистой патологией, включая ангиохирургические вмешательства [44–46]. Необходимо отметить, что желание расширить кардиологические показания к назначению НОАК является мировой тенденцией, что демонстрируют недавно опубликованные обновленные рекомендации по вторичной профилактике инсульта [13]. Так, пациентам с ишемическим инсультом или ТИА, развившимися на фоне острого ИМ, осложненного тромбозом левого желудочка либо нарушением сократимости его передних и/или апикальных отделов со снижением фракции выброса <40%, при условии невозможности назначения варфарина для предупреждения повторного инсульта даже при синусовом ритме рекомендованы НОАК в течение не менее 3 мес с момента развития очаговой неврологической симптоматики [13]. Более того, для вторичной профилактики инсульта у больных с синусовым ритмом, дилатационной или рестриктивной кардиомиопатией при необходимости антикоагулянтной терапии и невозможности лечения с помощью АВК также допускается назначение НОАК, несмотря на отсутствие убедительных сведений об их эффективности при данной кардиальной патологии.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день появилось сразу несколько НОАК, сравнимых с варфарином и/или превосходящих его по эффективности и безопасности. Есть осно-

вания полагать, что многие врачи предпочтут прямые антикоагулянты варфарину не только из-за доказанной эффективности, но и из-за скорости наступления антикоагуляционного эффекта, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов, лекарственных препаратов и, что самое главное, отсутствия необходимости регулярного лаборатор-

ного контроля крови. Мировой постмаркетинговый мониторинг и новые клинические испытания помогут лучше оценить пользу и риск лечения НОАК и будут содействовать расширению показаний к их применению, что в будущем значительно обогатит возможности профилактики тромбоэмболических осложнений при кардиальной патологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>.
2. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104:1534–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.022>.
3. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147:1561–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1987.00370090041008>.
4. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX. Москва; 2012. 112 с. [*Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh*] [Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. Recommendations of RKO, VNOA and ACCX. Moscow; 2012. 112 p.]
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63. Available from: www.ccardiosource.org. DOI: [10.1016/j.jacc.2014.03.021](http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.021).
6. Суслина ЗА, Фоныкин АВ, Петрова ЕА и др. Значение холтеровского мониторирования ЭКГ у больных в остром периоде ишемического инсульта. Терапевтический архив. 1997;69(4):24–6. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Petrova EA, et al. Value of holter monitoring of an electrocardiogram at patients in the sharp period of an ischemic stroke. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997;69(4):24–6. (In Russ.)]
7. Фоныкин АВ, Гераскина ЛА, Суслина ЗА. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиocereбральной эмболии. Кардиология. 2002;42(7):4–6. [Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Comparative assessment of continuous and paroxizmal fibrillation of auricles in pathogenesis of a cardiocerebral embolism. *Kardiologiya*. 2002;42(7):4–6. (In Russ.)]
8. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.22.2864>.
9. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1584>.
10. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R. 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 Journal*. 2012; 33(21):2719–47. DOI: [10.1093/eurheartj/ehs253](http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253). Epub 2012 Aug 24.
11. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S–75S. DOI: [10.1378/chest.11-2304](http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2304).
12. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:3442–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318266722a>.
13. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–236. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>.
14. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000;160:967–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.7.967>.
15. Baker W, Cios D, Sander S, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):244–52.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
17. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban – once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159(3):340–47.e1. DOI: [10.1016/j.ahj.2009.11.025](http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.11.025).
18. Patel MR, Mahaffey KW, Gard J, et al. Rivaroxaban vs Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
19. Granger ChB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
20. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115:15–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-09-241851>.
21. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>.
22. Cucchiara BL, Kasner SE. Apixaban in atrial fibrillation: from bleeding cows to 21st century medicinal chemistry. *Stroke*. 2011;42:2376–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEA.111.619338>.
23. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625–51. DOI: [10.1093/europace/eut083](http://dx.doi.org/10.1093/europace/eut083).
24. Culebras A, Messe SR, Chaturvedi S, et al. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82:716–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000145>.
25. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d>.
26. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):268–78. DOI: [10.1160/TH08-11-0730](http://dx.doi.org/10.1160/TH08-11-0730).
27. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-

rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342(8882):1255–62.

28. Morocutti C, Amabile G, Fattanpposta F, et al.; SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atrial) Investigators. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke*. 1997;28(5):1015–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.5.1015>.

29. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.

30. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(12):1157–63. DOI: [10.1016/S1474-4422\(10\)70274-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70274-X). Epub 2010 Nov 6.

31. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):315–22. DOI: [10.1016/S1474-4422\(12\)70042-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70042-X). Epub 2012 Mar 7.

32. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:870–947. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>.

33. Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1999;30(4):905–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.4.905>.

34. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008;71:1084–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000326895.58992.27>.

35. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008;83(2):137–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21046>.

36. Butler AC, Tait RC. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2-year follow-up. *Br J Haematol*. 1998;103:1064–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.01078.x>.

37. Phan TG, Koh M, Wijidicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol*. 2000;57:1710–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.57.12.1710>.

38. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:836–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.106500>.

39. Campbell NR, Hull RD, Brant R, et al. Aging and heparin-related bleeding. *Arch Intern Med*. 1996;156:857–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1996.00440080047006>.

40. Fan YH, Zhang L, Lam WW, et al. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:2459–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000090841.90286.81>.

41. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, et al. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59:193–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.59.2.193>.

42. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Cortes MJ, et al. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anti-coagulants? *Int J Cardiol*. 2003;87:135–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5273>

(02)00317-0.

43. Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol*. 2000;247:209–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004150050565>.

44. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. Под ред. З.А. Суслиной. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2014. 72 с. [Fonyakin AV, Geraskina LA. *Profilaktika ishemicheskogo insul'ta. Rekomendatsii po antitromboticheskoi terapii* [Prevention of an ischemic stroke. Recommendations about antitrombotic therapy]. Suslina ZA, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2014. 72 p.]

45. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Ривароксабан во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта: стандарты и нестандартные ситуации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(1):48–53. [Fonyakin AV, Geraskina LA. Rivaroxaban in secondary prevention of cardioembolic stroke: standards and abnormal situations. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1):48–53. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-48-53>.

46. Фоякин АВ. Дабигатрана этексилат при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной практике и перспективы его применения для профилактики инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):44–50. [Fonyakin AV. Dabigatran etexilate for nonvalvular atrial fibrillation in real practice and promises for its use to prevent stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):44–50. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-44-50>.

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

Бестужева Н.В., Парфенов В.А., Антоненко Л.М.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета

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

119435, Москва, ул. Россолимо, 11, стр.1

Диагностика и лечение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения в амбулаторной практике

Головокружение — одна из наиболее частых причин обращения к врачам различных специальностей; по данным иностранных исследований, чаще всего встречается доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ). Цель исследования — изучение причин головокружения, анализ частоты ДППГ и эффективности его лечения в амбулаторной практике.

Пациенты и методы. В исследование было включено 80 пациентов: 55 (68,7%) женщин и 25 (31,3%) мужчин — в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $53,8 \pm 12,8$ года) с жалобами на головокружение, обратившихся на консультацию в лечебно-диагностическое отделение клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Результаты. Самыми частыми причинами головокружения в амбулаторной практике оказались ДППГ (46,2%) и головокружение вследствие постуральной фобической неустойчивости (35%). Показано, что диагностика ДППГ при условии выполнения специальных позиционных проб (Дикса—Холлпайка и МакКлора—Пагинни) не вызывает значительных трудностей. У большинства (97,5%) пациентов с ДППГ не был установлен диагноз, ни одному пациенту не проводилось эффективного лечения. Комбинированное лечение с выполнением позиционных проб и прием бетасерка в течение 2 мес привели к полному регрессу позиционного головокружения у большинства (97,3%) пациентов.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали эффективность обследования пациентов с жалобами на головокружение с использованием специальных отоневрологических проб, направленных на выявление ДППГ. При целенаправленном расспросе пациентов с ДППГ в большинстве случаев удается заподозрить это заболевание. В нашем исследовании отмечена высокая эффективность реабилитационных маневров при ДППГ, что согласуется с данными других авторов. Отмечаются плохая информированность врачей о ДППГ, высокая эффективность его лечения в амбулаторной практике.

Ключевые слова: головокружение; системное головокружение; вестибулярные расстройства; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; бетасерк; лечебный позиционный маневр.

Контакты: Наталья Владимировна Бестужева; bestuzheva_nv@mail.ru

Для ссылки: Бестужева НВ, Парфенов ВА, Антоненко ЛМ. Диагностика и лечение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(4):26–30.

Benign paroxysmal positional vertigo in outpatient practice: Diagnosis and treatment

Bestuzheva N.V., Parfenov V.A., Antonenko L.M.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119435

Dizziness is one of the common reasons for visits to physicians of various specialties; the data of foreign investigations show that benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is most frequently encountered.

Objective: *to study the causes of dizziness, to analyze the frequency of BPPV and the efficiency of its treatment in outpatient practice.*

Patients and methods. *The investigation enrolled 80 patients, including 55 (68.7%) women and 25 (31.3%) men, aged 18 to 75 years (mean age 53.8 ± 12.8 years), who complained of dizziness and sought for medical advice in the Therapeutic-and-Diagnostic Unit, A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.*

Results. *The most common causes of dizziness in outpatient practice were BPPV (46.2%) and postural phobic vertigo (35%). The diagnosis of VPPV, if special positional testing (Dix-Hallpike and McClure-Pagnini tests) was carried out, was shown to create no significant difficulties. The diagnosis was not established in the majority (97.5%) of the patients; effective treatment was performed in one of the patients. Combined treatment, by performing the positional tests and using betaserk for 2 months, led to complete resolution of positional vertigo in most (97.3%) patients.*

Discussion. *The findings indicate the efficiency of examining patients with complaints of dizziness, by using the special otoneurological tests to detect BPPV. The purposeful questioning of patients with BPPV can suspect this disease in the majority of cases. Our investigation shows the high efficiency of rehabilitation maneuvers for BPPV, which agrees well with the data of other authors. Physicians' poor awareness of BPPV among physicians and the high efficiency of its treatment in outpatient practice are noted.*

Key words: *dizziness; systemic vertigo; vestibular disorders; benign paroxysmal positional vertigo; betaserk; therapeutic positional maneuver.*

Contact: *Natalia Vladimirovna Bestuzheva; bestuzheva_nv@mail.ru*

For reference: *Bestuzheva NV, Parfenov VA, Antonenko LM. Benign paroxysmal positional vertigo in outpatient practice: Diagnosis and treatment. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(4):26–30.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-26-30>

Головокружение — одна из наиболее частых жалоб пациентов в амбулаторной практике. Частота встречаемости головокружения на амбулаторном приеме невролога, врача общей практики и оториноларинголога варьирует от 10 до 30% [1–5]. Ежегодно головокружение отмечается у 4,9% населения [6]. Показано, что у 9% пожилых пациентов, обратившихся на консультацию в связи с другими проблемами, при обследовании выявлено доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) [7]. В США ежегодно 7,5 млн пациентов обращаются с жалобой на головокружение к врачу общей практики или в отделения скорой медицинской помощи, и это одна из наиболее частых причин обращения к врачу [8]. В большинстве стран мира пациентов с жалобами на головокружение чаще всего направляют в специализирующиеся на головокружении центры, где им проводится обследование и назначается эффективное лечение [9]. В нашей стране подобных центров очень мало, большинство из них работают на коммерческой основе. В настоящее время в нашей стране не разработано единого стандарта обследования таких больных, пациентам с головокружением часто ставится неправильный диагноз и назначается неэффективное лечение. В большинстве случаев головокружение ошибочно трактуется как проявление вертебробазилярной недостаточности, дисциркуляторной энцефалопатии или заболевания шейного отдела позвоночника (остеохондроз, грыжа межпозвоночного диска шейного отдела позвоночника) [2, 10, 11]. Часто проходит несколько месяцев, прежде чем пациентам ставится правильный диагноз. При этом проводятся необязательные обследования: компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головы, рентген шейного отдела, ультразвуковое обследование сонных и позвоночных артерий, — а также назначается неэффективное лечение, что замедляет восстановление пациентов [11]. Проведенные нами ранее исследования показали, что среди пациентов, направляемых в больницу в связи с интенсивным изолированным головокружением, преобладают больные с ДППГ, вестибулярным нейронитом, синдромом или болезнью Меньера [12, 13].

ДППГ — самое распространенное в течение жизни вестибулярное заболевание [14–16]. Средний возраст возникновения ДППГ — пятое–седьмое десятилетия жизни, поэтому при жалобах на головокружение у пациентов данной возрастной группы всегда необходимо исключать ДППГ [5, 17].

Международные рекомендации по диагностике и лечению больных с головокружением часто посвящены отдельно взятой проблеме, например диагностике и ведению при болезни Меньера, поэтому комплексное ведение пациентов с головокружением в настоящее время не оптимизировано. Во многом эту проблему решает создание специализированных центров для лечения больных с головокружением [18]. Обследование пациентов показывает, что чаще всего головокружение возникает из-за следующих заболеваний: ДППГ, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит, вестибулярная мигрень, психические расстройства, гораздо реже причиной головокружения оказывается острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2, 19, 20]. Только 0,7% случаев изолированного вестибулярного головокружения было обусловлено ОНМК [21]. При обследовании 162 пациентов с жалобами на головокружение ДППГ выявлено в 79% случаев [22].

Типичная клиническая картина ДППГ — это приступы системного головокружения, возникающие при поворотах, запрокидывании головы или вставании с кровати. Длительность приступа головокружения чаще всего не превышает 1 мин. У ряда больных головокружение сопровождается тошнотой, редко рвотой. Длительность заболевания варьирует от нескольких дней до нескольких лет, но чаще исчисляется днями. ДППГ примерно в два раза чаще возникает у женщин. Для диагностики этого состояния проводятся специальные позиционные пробы: Дикса–Холлпайка для диагностики ДППГ заднего полукружного канала и МакКлюра–Пагини для диагностики ДППГ горизонтального полукружного канала [23]. Для лечения ДППГ заднего полукружного канала проводится реабилитационный маневр Эпли, для лечения ДППГ горизонтального полукружного канала — маневр Лемперта [24]. В некоторых исследованиях последних лет отмечено, что использование после проведения маневра бетагистина по 48 мг/сут в течение нескольких дней или недель ускоряет процесс восстановления [25–29].

В нашей стране выполнено сравнительно мало научных работ, посвященных изучению причин головокружения в амбулаторной практике, выяснению частоты и эффективности лечения ДППГ, что и обусловило проведение данного исследования.

Пациенты и методы. В период с 1 ноября 2012 г. по 31 декабря 2013 г. обследованы пациенты, обратившиеся с жалобами на головокружение на амбулаторный прием к неврологу в лечебно-диагностическое отделение клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Чаще всего головокружение было основной жалобой, заставившей больного обратиться к неврологу. Длительность головокружения колебалась от нескольких дней до нескольких лет. Критерии исключения из исследования: существенная инвалидизация в связи с соматическим, неврологическим или онкологическим заболеванием; болезнь Паркинсона; болезнь Альцгеймера; психические заболевания (шизофрения); возраст <18 лет или ≥75 лет; выраженные когнитивные нарушения (деменция).

При сборе анамнеза регистрировались пол, возраст, профессия пациента, вредные привычки (курение, употребление алкоголя или наркотиков), наличие сопутствующих заболеваний, принимаемые лекарственные средства, наследственный анамнез.

На основании жалоб и анамнеза выяснялся характер головокружения (системное, несистемное). К системному головокружению относилось ощущение мнимого вращения окружающих предметов или больного в пространстве, к несистемному — ощущение неустойчивости при ходьбе, «легкости в голове» или чувство дереализации [22].

В дополнение к стандартному неврологическому осмотру всем пациентам проводились специальные отоневрологические тесты для оценки состояния вестибулярной системы: позиционные пробы Дикса–Холлпайка и МакКлюра–Пагини, проба Хальмаги, проба с встряхиванием головы, проба Унтербергера. При подозрении на болезнь Меньера дополнительно назначалась тональная пороговая аудиометрия, консультация оториноларинголога, для исключения головокружения центрального генеза — МРТ/КТ головного мозга, видеонистагмография.

При ДППГ заднего полукружного канала пациентам проводится реабилитационный маневр Эпли, при ДППГ

горизонтального полукружного канала — маневр Лемперта. Для улучшения восстановления пациентам назначался бетасерк по 48 мг/сут в течение нескольких дней или недель (до полного регресса головокружения).

За период исследования к неврологу по поводу головокружения обратились 92 человека; 12 (13%) пациентов были исключены из исследования из-за наличия критериев исключения и/или невозможности завершить обследование. Поэтому для дальнейшего анализа причин головокружения в исследование было включено 80 человек: 55 (68,7%) женщин и 25 (31,3%) мужчин — в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $53,8 \pm 12,8$ года).

Результаты. При обследовании пациентов установлены следующие диагнозы (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, среди 80 пациентов, обратившихся к неврологу с жалобами на головокружение, ДППГ было диагностировано почти у половины (46,2%) пациентов. У большинства из них (41,2%) найдено ДППГ заднего полукружного канала, у небольшой части (5%) — ДППГ горизонтального канала. Средняя длительность заболевания составляла $34,3 \pm 2,2$ дня. Следующей по частоте причиной головокружения служила постуральная фобическая неустойчивость.

Клиническая характеристика 37 пациентов с ДППГ представлена в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, только двум пациентам с ДППГ был поставлен правильный диагноз до обращения в клинику. В большинстве (85%) случаев до настоящего обследования пациенты получили консультацию у специалистов (терапевта и/или невролога) в поликлинике по месту жительства или других лечебных учреждениях. Ни у одного пациента с ранее поставленным диагнозом не был верифицирован пораженный полукружный канал, не проводилось комплексного лечения этого заболевания. У большинства (97,5%) пациентов с ДППГ было ошибочно диагностировано другое заболевание. Часто (60% случаев) головокружение трактовалось как одно из проявлений «сосудистого заболевания» (ОНМК в вертебробазилярной системе, дисциркуляторная энцефалопатия, вертебробазилярная недостаточность, шейный остеохондроз и др.). Эти заболевания, как ошибочно полагали в других лечебных учреждениях, были причиной приступов системного позиционного головокружения.

Длительность головокружения до обращения и обследования составила в среднем $34,3 \pm 2,2$ дня (у мужчин — $43 \pm 9,7$ дня, у женщин — $21 \pm 5,8$ дня). До обследования пациенты получали преимущественно средства, улучшающие

Таблица 1. *Диагнозы у пациентов с жалобами на головокружение (n=80)*

| Диагнозы | Число больных, n(%) |
|---|---------------------|
| ДППГ заднего полукружного канала | 33 (41,2) |
| ДППГ горизонтального полукружного канала | 4 (5) |
| Постуральная фобическая неустойчивость (вследствие тревожно-депрессивного расстройства без агорафобии) | 28 (35) |
| Болезнь Меньера | 4 (8) |
| Вестибулярный нейронит или лабиринтит | 2 (2,5) |
| Вестибулярная мигрень | 4 (8) |
| Цереброваскулярное заболевание (повреждение белого вещества головного мозга вследствие заболевания мелких церебральных артерий) | 5 (6,2) |

Таблица 2. *Клиническая характеристика 37 пациентов (средний возраст $53,8 \pm 12,8$ года) с ДППГ*

| Клиническая характеристика | Число пациентов, n (%) |
|---|------------------------|
| Пол: | |
| мужской | 28 (75,6) |
| женский | 9 (24,4) |
| Артериальная гипертензия | 32 (86,4) |
| Мигрень без ауры | 8 (21,6) |
| Хроническая головная боль напряжения | 11 (29,7) |
| Диагноз до обследования: | |
| ОНМК в вертебробазилярной системе | 2 (5,4) |
| транзиторные ишемические атаки в вертебробазилярной системе | 1 (2,7) |
| дисциркуляторная энцефалопатия | 25 (67,6) |
| вертебробазилярная недостаточность | 3 (8,1) |
| головокружение неясного генеза | 1 (2,7) |
| шейный остеохондроз | 3 (8,1) |
| ДППГ | 2 (5,4) |

мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге (79%), антигипертензивные средства (84%), противорвотные средства (17%), витамины группы В (19%), антитромбоцитарные средства (51%). Даже у двух пациентов, которым сразу был правильно установлен диагноз ДППГ, не проведено его эффективное лечение.

Всем 37 пациентам с ДППГ было проведено комбинированное лечение, включающее лечебные позиционные маневры и назначение бетасерка 48 мг/сут на срок ≥ 2 мес. За период наблюдения (3 мес) у большинства (78 пациентов, 97,3% случаев) отмечен полный регресс ДППГ как по субъективным ощущениям, так и по данным отоневрологического обследования. У этих пациентов полностью регрессировало головокружение, у них полностью исчезла частичная инвалидность, связанная с повторяющимися приступами ДППГ. У одного пациента (1,4% случаев) приступы ДППГ уменьшились, но они периодически возникали и нарушали повседневную активность пациентов. У другого больного (1,4% случаев) частота приступов существенно не изменилась. У обоих пациентов при повторном отоневроло-

гическом обследовании установлено сохранение признаков ДППГ, обоим повторно проведен лечебный позиционный маневр, продолжено лечение бетасерком по 48 мг/сут.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали эффективность обследования пациентов с жалобами на головокружение с использованием специальных отоневрологических проб, направленных на выявление ДППГ (позиционные пробы Дикса—Холлпайка и МакКлюра—Пагинни). При целенаправленном расспросе пациентов с ДППГ в большинстве случаев удается заподозрить это заболевание. В нашем исследовании отмечена высокая эффективность реабилитационных маневров при ДППГ, что согласуется с данными других авторов [1, 2, 7, 17, 18, 22].

Более высокая эффективность лечения ДППГ, отмеченная в настоящем исследовании в сравнении с данными других авторов, во многом могла быть обусловлена тем, что все пациенты после проведенного маневра получали бетасерк по 48 мг/сут в течение 2 мес. При назначении бетасерка мы исходили из имеющихся в литературе данных о том, что эффективность позиционных маневров повышается при последующем назначении бетагистина дигидрохлорида [26–29]. Улучшение вестибулярной функции при использовании бетагистина связывают с улучшением кровоснабжения (активация Н₁-гистаминовых рецепторов внутреннего уха) и уменьшением асимметричного функционирования периферического вестибулярного сенсорного аппарата, а также действием на ядра задних отделов гипоталамуса (усиление синтеза гистамина) и вестибулярные ядра ствола головного мозга (подавление Н₃-гистаминовых рецепторов) [30].

Второй по частоте причиной головокружения в нашем исследовании оказалась постуральная фобическая неустойчивость. Наличие этого диагноза подтверждено путем исключения других причин головокружения на основе тщательного клинического, неврологического, отоневрологического и инструментального (КТ, МРТ и др.) обследования. Полученные нами данные согласуются с результатами одного из наиболее известных отоневрологических центров [2], согласно которым психогенное головокружение — вторая по частоте (после ДППГ) причина головокружения у пациентов, обратившихся в специализированное отоневрологическое отделение. Развитию этого головокружения иногда способствуют различные ятрогении, например ошибочная диагностика ОНМК или вертебробазиллярной недостаточности у больного с ДППГ [31]. Больные, страдающие психогенным головокружением, нередко описывают свои ощущения как «головокружение внутри головы» [32]. В последние годы появились данные, согласно которым у многих пациентов, страдающих психогенным головокружением, отмечаются признаки негрубой вестибулярной дис-

функции, в частности, плохая переносимость с детства вестибулярных нагрузок [33].

В целом, целесообразно исключать ДППГ у каждого пациента с жалобами на головокружение; во многих специализированных центрах с этого начинается обследование каждого пациента с жалобой на головокружение. В нашем исследовании только у двух пациентов (2,7% случаев) был отмечен рецидив заболевания (через 1 и 2 мес после проведения комплексного лечения). У этих пациентов вновь выявлялся типичный горизонтально-ротаторный нистагм при проведении пробы Дикса—Холлпайка, вовлеченным оказывался тот же задний полукружный канал.

До обращения в клинику нервных болезней только 2,5% пациентов был поставлен правильный диагноз ДППГ. При этом диагноз ставился на основании типичных жалоб больных, ни одному пациенту с ДППГ не проводилось исследование с помощью позиционных проб и, соответственно, не назначено эффективного лечения. Результаты проведенного исследования показывают, что ДППГ редко диагностируется у пациентов на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Вместе с тем диагноз ДППГ устанавливается на основании клинического обследования у большинства пациентов, не требуя специального инструментального обследования, а также последующей госпитализации и связанных с этим расходов. Несмотря на то что ДППГ — очень распространенное заболевание, проходит много времени до момента постановки диагноза и назначения рационального лечения. Это связано с недостаточной информированностью врачей и пациентов об этом заболевании.

Таким образом, проводя клиническое обследование пациентов с жалобами на головокружение, целесообразно выполнять позиционные отоневрологические пробы (позиционные пробы Дикса—Холлпайка и МакКлюра—Пагинни) всем пациентам. Такое отоневрологическое обследование повышает эффективность лечения, при этом значительно улучшается клиническое состояние больных, уменьшаются их тревожность и обеспокоенность по поводу своего состояния. Из всех заболеваний, проявляющихся головокружением, ДППГ лучше всего поддается полному излечению. Для лечения ДППГ использовались лечебные позиционные маневры (Эпли, Семонта и др.) в сочетании с приемом бетагистина гидрохлорида (бетасерк) 24 мг 2 раза в день до полного регресса всех симптомов и полного восстановления утраченных функций. По нашим данным, комбинированное лечение (лечебные позиционные маневры с последующим назначением бетагистина) способствуют быстрому излечению больных. Комбинированное лечение ДППГ может быть рекомендовано как способ эффективной и экономически выгодной терапии этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. 2nd ed. London: Springer; 2000.
2. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004. 208 p.
3. Yardley L, Owen N, Nazareth I, Luxon L. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Pract.* 1998;48:1131–5.
4. Davis A, Moorjani P. The epidemiology of hearing and balance disorders. In: Textbook of audiological medicine. Luxon L, Furman JM, Martini A, Stephens D, editors. London: Martin Dunitz; 2003. P. 89–99.
5. Neuhauser HK, Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol.* 2009;29(5):473–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1241043>.
6. Neuhauser HK. Epidemiology of vestibular vertigo. *Neurology.* 2005;65:898–904. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d>.
7. Oghalai JS, Manolidis S, Barth JL, et al. Unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in elderly patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(5):630–4.
8. Burt CW, Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1999–2000. *Vital Health Stat 13.*

- 2004;(157):1–70.
9. Tusa RJ. Dizziness. *Med Clin N Am*. 2009;93:263–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2008.09.005>.
10. Brandt T, Bronstein AM. Cervical vertigo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:8–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.71.1.8>.
11. Fife D, FitzGerald JE. Do patients with benign paroxysmal positional vertigo receive prompt treatment? Analysis of waiting times and human and financial costs associated with current practice. *Int J Audiol*. 2005;44:50–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14992020400022629>.
12. Парфенов ВА, Абдулина ОВ, Замерград МВ. Периферическая вестибулопатия под маской инсульта. Неврологический журнал. 2005;10(6):28–31. [Parfenov VA, Abdulina OV, Zamergrad MV. Peripheral vestibulopathy simulating a stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;10(6):28–31. (In Russ.)]
13. Парфенов ВА, Абдулина ОВ, Замерград МВ. Дифференциальный диагноз, прогноз и лечение острого вестибулярного головокружения. Неврологический журнал. 2007;12(6):21–5. [Parfenov VA, Abdulina OV, Zamergrad MV. Differential diagnosis, prognosis and treatment of acute vestibular vertigo. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(6):21–5. (In Russ.)]
14. Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ*. 2003;169:681–93.
15. Nedzelski JM, Barber HO, McIlmoyl L. Diagnoses in a dizziness unit. *J Otolaryngol*. 1986;15:101–4.
16. Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:40–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e328013f432>.
17. Baloh RW, Honrubia V, Jacobson K. Benign positional vertigo: clinical and oculo-graphic features in 240 cases. *Neurology*. 1987;37:371–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.37.3.371>.
18. Strupp M, Dieterich M, Brandt T. The treatment and natural course of peripheral and central vertigo. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(29–30):505–16. DOI: [10.3238/arztebl.2013.0505](https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0505).
19. Штульман ДР. Головокружение и нарушение равновесия. В кн.: Болезни нервной системы. Под ред. Н.Н. Яхно. Москва; 2007. С. 125–30. [Shtul'man DR. Dizziness and violation of balance. In: *Bolezni nervnoi sistemy* [Diseases of nervous system]. N.N. Yakhno, editor. Moscow; 2007. P. 125–30.]
20. Бронштейн А, Лемперт Т. Головокружение: практический подход к диагностике и лечению. Москва: ГЭОТАР; 2010. 216 с. [Bronstein A, Lempert T. *Golovokruzhenie: prakticheskii podkhod k diagnostike i lecheniyu* [Dizziness: practical approach to diagnostics and treatment]. Moscow: GEOTAR; 2010. 216 p.]
21. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke*. 2006;37(10):2484–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000240329.48263.0d>.
22. Замерград МВ. Основные проблемы диагностики и лечения вестибулярного головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(3):17–21. [Zamergrad MV. Basic problems in the diagnosis and treatment of vestibular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(3):17–21. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-95>.]
23. Bhattacharyya N, Baugh RF, Orvidas L, et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(5 Suppl 4):S47–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2008.08.022>.
24. Epley JM. The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Sep;107(3):399–404.
25. Bisdorff A, von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res*. 2009;19(1–2):1–13.
26. Guneri EA, Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(1):104–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599811419093>.
27. Kulcu DG, Yanik B, Boynukalin S. Efficacy of a home-based exercise program on benign paroxysmal positional vertigo compared with betahistine. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37(3):373–9.
28. Mira E, Guidetti G, Ghilardi L, et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260:73–7.
29. Oosterveld WJ. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. *J Laryngol Otol*. 1984;98:37–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215100146158>.
30. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2001;15(11):853–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200115110-00004>.
31. Толмачева ВА, Парфенов ВА. Причины головокружения у пациентов с артериальной гипертензией и его лечение. Врач. 2007;(4):49–53. [Tolmacheva VA, Parfenov VA. The dizziness reasons at patients with arterial hypertension and its treatment. *Vrach*. 2007;(4):49–53. (In Russ.)]
32. Staab JP. Chronic dizziness: the interface between psychiatry and neurootology. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:41–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000198102.95294.1f>.
33. Furman JM, Jacob RG. Psychiatric dizziness. *Neurology*. 1997;48:1161–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.48.5.1161>.

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.

Челяпина М.В.¹, Шарова Е.В.¹, Зайцев О.С.²¹ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия; ²НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко, Москва, Россия¹117485, Москва, ул. Бултерова, 5А; ²125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Синдром дофаминергической недостаточности в картине тяжелой травмы мозга на фоне длительного угнетения сознания

Цель данного исследования состояла в определении клинико-электроэнцефалографических (ЭЭГ) признаков дофаминергической недостаточности (ДН) в процессе восстановления сознания пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ).

Пациенты и методы. Обследованы 35 пациентов (23 мужчины и 12 женщин, средний возраст 29 ± 13 лет), перенесших ТЧМТ, которая сопровождалась коматозным состоянием (средняя длительность 17 ± 6 сут), и находившихся на лечении в Институте нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Комплексное исследование включало оценку неврологического статуса, психической деятельности, а также ЭЭГ с динамической оценкой паттерна.

Результаты и обсуждение. Выявлена характерная для вегетативного состояния и некоторых форм мутизма совокупность неврологических симптомов в виде повышения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, тремора покоя, специфических вегетативных нарушений, расцениваемая, в соответствии с данными литературы, как синдром недостаточности дофаминергической системы. Синдром ДН сопровождался характерными изменениями ЭЭГ: увеличение выраженности в ее паттерне синхронизированной β -активности 13–14 Гц, усиленной в лобных и передневисочных областях. Применение амантадина сульфата сопровождалось нарастанием (даже по сравнению с нормой) в динамике мощности преимущественно β_3 - (частотой 17–23 Гц) и θ_2 - (5,9–7,4 Гц) диапазонов по передним корковым областям чаще справа; усилением внутрислобных связей (в затылочно-височных отделах) в β_3 -диапазоне (чаще справа), а также в θ -диапазоне (5,9–7,4 Гц) в затылочно-височной области справа. Данный препарат не оказывал значимого влияния на исход ТЧМТ, оцененный через 12 мес после травмы, но влиял на клинические симптомы ДН.

Ключевые слова: синдром дофаминергической недостаточности; дофаминергическая система; электроэнцефалография; тяжелая черепно-мозговая травма; нейротрансмиттерные препараты; амантадина сульфат.

Контакты: Марина Викторовна Челябинина; marinachelyapina@gmail.com

Для ссылки: Челябинина МВ, Шарова ЕВ, Зайцев ОС. Синдром дофаминергической недостаточности в картине тяжелой травмы мозга на фоне длительного угнетения сознания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(4):31–39.

Dopaminergic deficiency syndrome in the picture of severe brain injury in the presence of protracted depression of consciousness Chelyapina M.V.¹, Sharova E.V.¹, Zaitsev O.S.²

¹Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Acad. N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow, Russia

¹5A, Butlerov St., Moscow 117485;

²16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047

Objective: to determine the clinical and electroencephalographic (EEG) signs of dopaminergic deficiency (DD) when recovering consciousness in patients with severe brain injury (SBI).

Patients and methods. Thirty-five patients (23 men and 12 women; mean age 29 ± 13 years), who had experienced SBI accompanied by coma (mean duration 17 ± 6 days) and treated at the Acad. N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, were examined. The comprehensive examination included neurological and mental status evaluation and EEG with dynamic assessment of the pattern.

Results and discussion. The authors defined a constellation of neurological symptoms as increased extrapyramidal muscle tone, resting tremor, and specific autonomic dysfunction, which was characteristic of autonomic status and some forms of mutism, and, in accordance with the data available in the literature, was defined as DD syndrome. The latter accompanied by characteristic EEG changes: its pattern's higher synchronized β -activity (13–14 Hz) enhanced in the frontal and anterior temporal regions. The administration of amantadine sulfate was followed by an increase (even as compared with the normal value) in the dynamics of the power of mainly of β_3 (at frequencies of 17–23 Hz) and θ_2 (5.9–7.4 Hz) bands along the anterior regions more frequently on the right; by the amplification of intrahemispheric connections (in the occipitotemporal regions) in the β_3 band (more often on the right) and θ one (5.9–7.4 Hz) in the right occipitotemporal region. The agent had no significant effect on the SBI outcome assessed 12 months after injury, but it affected the clinical symptoms of DD.

Key words: dopaminergic deficiency syndrome; dopaminergic system; electroencephalography; severe brain injury; neurotransmitters; amantadine sulfate.

Contact: Marina Viktorovna Chelyapina; marinachelyapina@gmail.com

For reference: Chelyapina MV, Sharova EV, Zaitsev OS. Dopaminergic deficiency syndrome in the picture of severe brain injury in the presence of protracted depression of consciousness. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(4):31–39.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-31-39>

Согласно нерадостной статистике последних лет тяжелой черепно-мозговая травма (ТЧМТ) является одной из основных причин инвалидизации среди трудоспособного населения [1]. Несмотря на значительные успехи в терапии этой патологии, стандарты лечения как неврологических, так и психических нарушений у больных с ТЧМТ на сегодняшний день отсутствуют. Это определяет значительный интерес и большое число исследований последних лет по данной проблематике. Одним из наиболее интересных и перспективных направлений представляется изучение изменений активности нейробиологических систем после ТЧМТ — как в остром, так и в отдаленном периоде. При этом ряд авторов подчеркивают высокую значимость для течения и исхода ТЧМТ состояния дофаминергической системы [2, 3].

Как известно, еще в работах Л.И. Смирнова [4] сформулировано положение о «травматической болезни» мозга как сложном комплексе быстро развивающихся и стадийно протекающих реакций, сопровождающих ЧМТ любой степени тяжести. К числу значимых факторов ее развития относятся особенности первичного поражения (ушиб, диффузное аксональное повреждение, компрессия гематомой), вторичное повреждение (гипоксия, отек, снижение перфузии крови), а также развивающиеся биохимические изменения, включая быстрый выброс и последующее истощение нейромедиаторов. Таким образом, данная патология не только сопровождается повреждением морфологических и функциональных церебральных связей, но и сопряжена со сбоем деятельности основных регулирующих систем мозга. При этом наиболее тяжелые функциональные нарушения (включая глубокое угнетение сознания) и исходы наблюдаются при повреждении стволовых и подкорковых отделов головного мозга.

Следует обратить внимание на тот факт, что в остром периоде ТЧМТ происходит так называемая медиаторная буря: острое увеличение в цереброспинальной жидкости концентраций дофамина, ацетилхолина, норадреналина, глутамата, серотонина, которое носит функционально разрушительный характер, — с последующим длительным снижением уровня нейромедиаторов в ЦНС [5, 6].

При травме страдают участки наибольшей экспрессии дофаминергических нейронов [7, 8], причем это может быть обусловлено как непосредственным поражением анатомических структур, содержащих дофаминергические нейроны, так и вторичным отеком и гипоксией — вследствие высокой чувствительности к ней этих нейронов [2, 9–11].

Так, установлено, что наиболее часто при ТЧМТ отмечается билатеральное повреждение стриатума и префронтальной коры [12]. Следствием травмы являются дегенерация аксонов в стриатуме [13], уменьшение количества нейронов [14], а также ишемическое повреждение данной структуры [15]. При повреждении префронтальной коры вследствие ТЧМТ снижается метаболизм глюкозы клетками этой области [16].

Кроме того, экспериментальные модели ЧМТ показали уменьшение количества нейронов в гиппокампе (поля СА2 и СА3) [17, 18]. И хотя гиппокамп не относится к дофаминергической системе, имеются связи этой структуры со стриатумом. Дофаминергические рецепторы в гиппокампе получают также связи от черной субстанции и предположительно играют роль в формировании памяти [19].

Посттравматическое снижение активности дофаминергической системы подтверждено не только многочисленными экспериментальными исследованиями на людях [16] и животных [20, 21]. Оно находит свое отражение и в неврологическом статусе пациентов с ТЧМТ. Экстрапирамидная форма ТЧМТ была описана М.В. Урюмовым в 1976 г. [22]. В более поздних работах показано, что при снижении активности дофаминергической системы в течение первого года после травмы обнаруживаются симптомы экстрапирамидного синдрома [23, 24].

Что касается характерных когнитивных нарушений при ЧМТ, то зачастую они проявляются в сферах внимания [25, 26] и памяти, в частности рабочей [27, 28]. Как показывают многочисленные исследования, включая экспериментальные, в обеспечении этих функций важную роль играет дофаминергическая система [12, 29–33].

Эмоциональная неустойчивость и изменения поведения после ЧМТ не столь хорошо изучены, как когнитивный дефицит. Однако неоднократно показано, что пациенты, перенесшие ЧМТ, испытывают сложности с эмоциональным контролем и поведением [34, 35]; они более подвержены депрессии [36]. При этом установлено, что мезокортиколимбический путь дофаминергической системы участвует в эмоциональных и поведенческих программах [37].

Анализ пострадавших участков мозга на моделях ЧМТ у животных в сочетании с клиническими наблюдениями позволил определить области мозга, несущие ответственность за когнитивные процессы и часто затрагиваемые при данной патологии: префронтальная кора, гиппокамп, стриатум и лимбические структуры [20, 21].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования в области изучения моторных функций, внимания, рабочей памяти и поведения демонстрируют важную роль в них дофаминергической системы. Нарушения этих функций при ЧМТ имеют некоторое сходство с болезнью Паркинсона (БП) и другими заболеваниями, связанными с дисфункцией дофаминергической системы. Как и при БП, у пациентов с ЧМТ могут выявляться ухудшение памяти, брадикинезии, брадифрениии, отвлекаемость, тремор. Прямыми доказательствами того, что дофаминергическая система страдает после ЧМТ, являются исследования, показывающие посттравматические изменения транспорта дофамина [23, 24]. Используя однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), Е. Donnemiller и соавт. [38] показали, что в стриатуме больных через 4–5 мес после ТЧМТ уменьшается количество транспортера дофамина даже при отсутствии анатомических доказательств его повреждения. В некоторых случаях деятельность дофаминергической системы остается нормальной, за исключением части, расположенной в базальных отделах [2]. Возможно, увеличение метаболизма дофамина представляет собой компенсаторный ответ на повышение на тканевом уровне катехоламинов. Уровень дофамина может восстанавливаться после травмы мозга или снижаться.

Эффективность агонистов рецепторов дофаминергической системы у пациентов с ЧМТ [39] демонстрирует, что облегчение центральной передачи дофамина может быть признаком подавления дофаминергической системы после травмы.

Снижение активности дофаминергической системы, как известно, лежит в основе таких заболеваний, как БП и различные виды паркинсонизма. Клиническая картина этих заболеваний описана многими авторами [40–43]. Основываясь на данных литературы, совокупные признаки снижения активности дофаминергической системы (в виде повышения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, тремора покоя, гиперсаливации, потливости, сальности кожи, постуральных расстройств, а также снижения произвольной двигательной и психической активности) можно определить как клинический «синдром дофаминергической недостаточности», в том числе в рамках ЧМТ. Частично изучены также изменения электрофизиологических показателей мозга (электроэнцефалография – ЭЭГ и вызванные потенциалы – ВП) при этих состояниях и выявлены их характерные изменения [44–47].

Как уже отмечалось, в работах В.М. Угюмова [22] были описаны клинические признаки, характерные для дисфункции (угнетения) дофаминергической системы головного мозга в развитии травматической болезни, однако уровень сознания пациентов при этом не учитывался. Значимость исследования указанных расстройств подтверждают опубликованные в последние годы гипотезы о важности состояния дофаминергической системы мозга в скорости восстановления психической деятельности и исходах после ТЧМТ [2, 48]. Восстановление же нормального функционирования дофаминергической системы является одной из важнейших задач при лечении пациентов с ТЧМТ.

Цель данного исследования состояла в определении клинико-ЭЭГ-признаков дофаминергической недостаточности (ДН) в процессе восстановления сознания пациентов с ТЧМТ.

В число задач работы входили:

- 1) исследование проявлений клинического синдрома ДН в динамике восстановления сознания после ТЧМТ;
- 2) изучение данных ЭЭГ в динамике восстановления сознания больных с клиническими признаками ДН после ТЧМТ;
- 3) сопоставление выделенных клинико-ЭЭГ-симптомов ДН со структурными особенностями травматического повреждения головного мозга;
- 4) сравнение динамики клинических показателей и данных ЭЭГ в группах пациентов, получавших и не получавших препарат амантадина сульфат (ПК-Мерц) с доказанным направленным нейротрансмиттерным действием.

Пациенты и методы. Обследовано 35 пациентов (23 мужчины и 12 женщин, средний возраст 29 ± 13 лет), перенесших ТЧМТ, которая сопровождалась коматозным состоянием (средняя длительность 17 ± 6 сут) и находившихся на лечении в Институте нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. В динамике восстановления сознания у них выявлялись указанные выше проявления синдрома ДН. В этой группе были выделены пациенты, в лечении которых не использовались препараты с доказанным нейротрансмиттерным действием ($n=17$; средний возраст 28 ± 13 лет), а также больные ($n=18$; средний возраст 29 ± 13 лет), у которых был применен препарат амантадина сульфат – агонист дофаминергических рецепторов. Его лечебный эффект был подробно описан нами в предыдущей публикации [49]. Амантадина сульфат назначался перорально в дозе от 100 до 400 мг, курсом до 90 дней.

Исследования начинались спустя ≥ 3 нед после травмы и охватывали период от 45 до 495 дней.

У всех пациентов было выявлено многокомпонентное и множественное поражение мозга: различные варианты ушибов с отеком, интракраниальные гематомы с дислокацией в сочетании с диффузно-аксональным поражением мозга (ДАП), верифицированные при компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Уровень сознания пациентов оценивали в соответствии с представлениями о стадиях восстановления психической деятельности после комы [50–52]. Проводили детальную динамическую оценку неврологического статуса, учитывая степень парезов, изменений мышечного тонуса, вегетативных нарушений. Изменения характера и выраженности ригидности и тремора оценивали, используя подшкалы унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений паркинсонизма [53], изменения мышечной силы – по пятибалльной шкале оценки мышечной силы [54, 55]. Вегетативные нарушения оценивали по подшкалам для оценки нарушений потоотделения и слюноотечения [56]. Учитывали также признаки внимания (в виде слежения за предметами, фиксации взора).

Через 1 год оценивали исход травматической болезни по шкале Глазго [57].

При ЭЭГ проводили 19-канальную регистрацию биопотенциалов от симметричных затылочных, теменных, центральных, лобных и височных областей обоих полушарий, а также сагиттальных зон коры по международной схеме 10–20% – в фоне. Запись выполняли на электроэнцефалографе фирмы Nichon Kohden (Япония) при постоянном времени 0,3 с и фильтре верхних частот 35 Гц; в качестве индифферентных использовали ушные электроды. Каждому пациенту было выполнено от 3 до 7 исследований.

ЭЭГ оценивали качественно (визуально) и количественно. Математическая обработка предварительно отредактированных (безартефактных) отрезков монополярной записи ЭЭГ длительностью ≥ 60 с проводилась на специализированном программно-вычислительном комплексе «Нейрокартограф» фирмы МБН (Россия) и включала спектрально-когерентный анализ [58], а также трехмерную локализацию эквивалентных дипольных источников (ЭДИ) отдельных характерных компонентов ЭЭГ [59]. Результаты анализа последних представлялись в виде карт, где источники точками располагались на 8 стандартных срезах головного мозга в соответствии с анатомическим атласом Y. Gambarelli и соавт. [60].

Достоверность изменений частотных показателей и мощности (для всех отведений ЭЭГ), а также когерентности (для всех возможных сочетаний пар отведений) оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни при помощи оригинального пакета программ В.Г. Воронова и О.М. Гриндель [61, 62].

Статистическую обработку клинических данных и клинико-ЭЭГ-сопоставления проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 6.0 для Windows. Для сравнения групп по качественным признакам использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 , а также критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты. Анализ всех наблюдений посттравматического синдрома ДН ($n=35$) показал, что клинически (неврологически) он первично проявлялся при определенных формах угнетения сознания: вегетативный статус (32%), акинетический мутизм (41%), мутизм с пониманием речи

(23%). Лишь у одного пациента его клинические признаки выявлялись в коме (рис. 1, а).

Анализ особенностей структурного повреждения мозга пациентов с синдромом ДН по данным МРТ позволяет выделить наиболее характерное для него сочетание зон деструкции: правая и левая лобные доли (52 и 44%), мозолистое тело (71 и 50%), подкорковые ядра справа (42%), повреждение базальных отделов полушарий (47%).

Клинически синдром ДН характеризовался повышением мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, тремором покоя, снижением произвольной двигательной и психической активности, вегетативными нарушениями в виде гиперсаливации, потливости и/или сальности кожных покровов. В процессе динамического наблюдения пациентов с посттравматическим синдромом ДН (от 44 до 436 дней) отмечались положительные изменения в неврологическом статусе. Уменьшалась выраженность вегетативных нарушений (гиперсаливации и гипергидроза), тремора и ригидности (рис. 2). При этом достоверные позитивные изменения касались выраженности тремора и гипергидроза ($p < 0,05$). Эта динамика может быть объяснена включением более высоких звеньев дофаминергической системы, а также частичным восстановлением дофаминергической регуляции. Тем не менее следует отметить, что такие симптомы, как ригидность и тремор, не исчезали полностью ни в одном из наблюдений, лишь снижалась их выраженность.

Рассматривая изменения психической деятельности, следует подчеркнуть, что при ТЧМТ синдром ДН выявлялся у пациентов на фоне крайне сниженного уровня сознания: в состояниях вегетативного статуса, акинетического мутизма, мутизма с пониманием речи и у одного – в коматозном состоянии. В динамике многомесячного наблюдения в 70% случаев отмечалась смена уровня сознания на более высокий, в остальных (30%) регресс симптомов ДН происходил в пределах одного уровня сознания (см. рис. 1, б).

Результаты проведенных динамических ЭЭГ-исследований у пациентов с посттравматическим синдромом ДН свидетельствуют о наличии ряда характерных для него особенностей паттерна ЭЭГ. Наиболее общим признаком было диффузное усиление синхронизированного β -ритма, акцентированного в лобных областях, при отсутствии или значительной редукции α -активности (рис. 3, а). Наиболее специфичным (статистически значимым) для

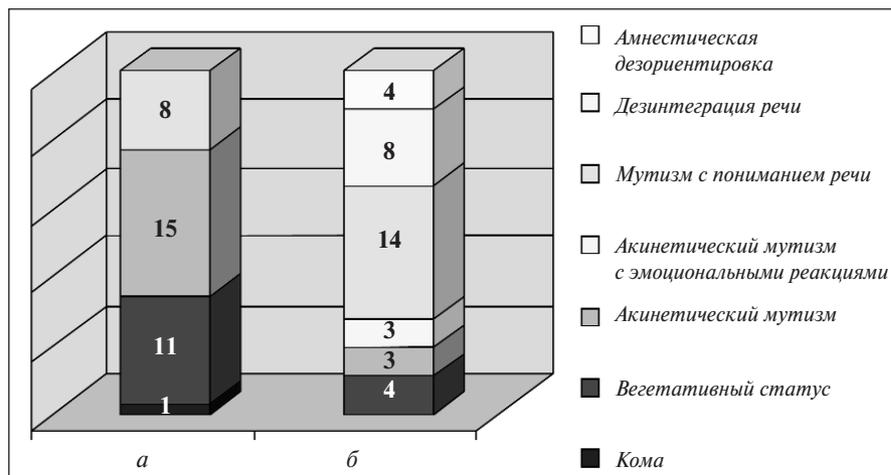


Рис. 1. Распределение пациентов (число больных) с посттравматическим синдромом дофаминергической недостаточности по стадиям восстановления сознания: а – на момент первого исследования, б – на момент окончания наблюдения

пациентов с доминированием β -активности в паттерне ЭЭГ (3А) оказалось выявленное на МРТ повреждение базальных отделов ($p < 0,044$). В части наблюдений – с более выраженным повреждением подкорковых структур, более стойкой картиной синдрома и угнетением сознания – на ЭЭГ, наряду с β -активностью, были усилены и θ -составляющие (рис. 4, а). Регресс симптомов ДН в этой группе сопровождался нарастанием частоты β -активности до 16–23 Гц, а также уменьшением выраженности θ -активности (см. рис. 4, б).

В ходе динамического комплексного клинико-ЭЭГ-обследования установлено, что при отсутствии направленной терапии указанные особенности паттерна ЭЭГ, наряду с такими клиническими признаками синдрома ДН, как тремор и повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, сохранялись длительное время (до нескольких лет после травмы) на фоне уже ча-

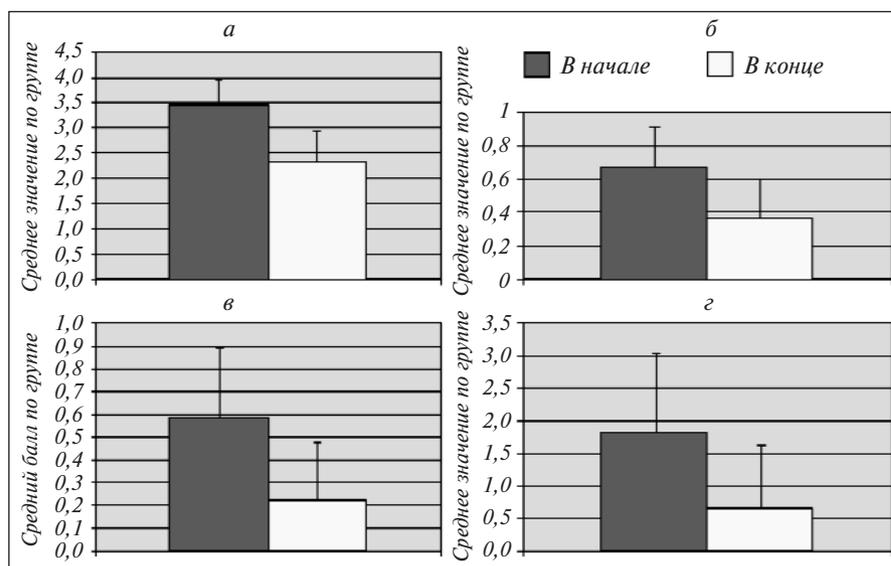


Рис. 2. Динамика ригидности (а), гиперсаливации (б), гипергидроза (в) и тремора (г) у пациентов с синдромом ДН в начале и в конце исследования. Показаны изменения среднего балла по группе. * – $p < 0,05$

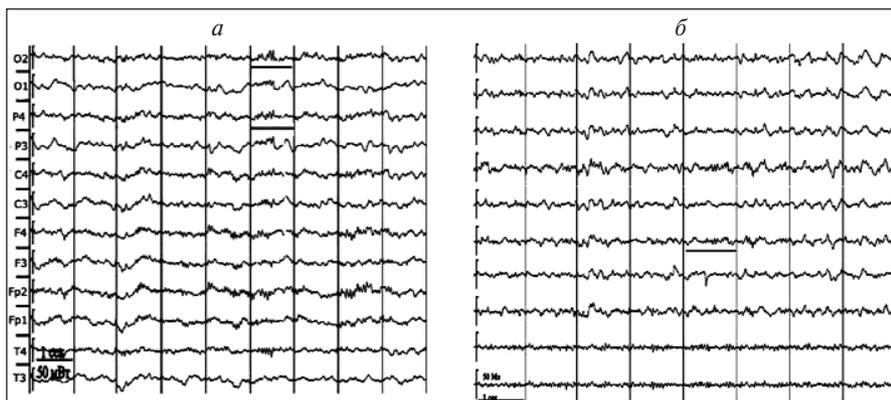


Рис. 3. Картина ЭЭГ у пациента Б. (14 лет): а — исходно (1,5 мес после травмы): клинические признаки синдрома ДН на фоне акинетического мутизма; подгруппа с преобладанием β -активности; б — в конце исследования: клинические признаки синдрома ДН на фоне амнестической дезориентировки; с преобладанием β -активности

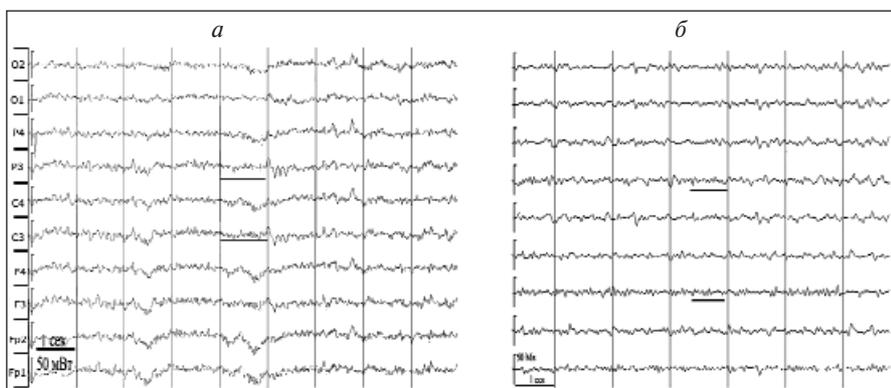


Рис. 4. Картина ЭЭГ у пациентки Б. (16 лет): а — исходно (1 мес после травмы, I): клинические признаки синдрома ДН на фоне вегетативного статуса; подгруппа с преобладанием β - и θ -активности; б — в конце исследования (I, II): клинические признаки синдрома ДН на фоне мутизма с пониманием речи; подгруппа с преобладанием β - и θ -активности

стично или полностью восстановившегося сознания, хотя и с уменьшением выраженности симптоматики.

Применение дофаминимитической терапии сопровождалось более быстрым, по сравнению с контролем, регрессом клинических симптомов ДН. Так, в контрольной группе это было в среднем $213,3 \pm 15$ дней, а в группе с применением препарата — $153,25 \pm 12,74$ дня.

При регрессе синдрома ДН в обеих группах наблюдений более выраженные изменения ЭЭГ касались β -активности: нормализация исходно повышенной мощности на частотах 13–23 Гц в лобных и передневисочных корковых областях, особенно справа; снижение и нормализация исходно повышенных внутриполушарных когерентных связей по этим частотам в передних отделах правого полушария. Вместе с тем у пациентов, получавших дофаминимитическую терапию, обращало на себя внимание поступательное усиление по сравнению с нормой ряда правополушарных когерентных связей θ - и β - (13–17 Гц) активности в затылочно-височных отделах, что может быть специфическим ЭЭГ-признаком приема амантадина сульфата.

Темпы восстановления сознания в группах пациентов, получавших и не получавших амантадина сульфат,

практически не различались.

В целом же проведенные исследования показали положительный клинический эффект (75%) и регресс симптомов ДН на фоне применения амантадина сульфата, причем в случаях полиритмичности исходной ЭЭГ и сочетания в ней β - и θ -составляющих положительный клинический эффект менее вероятен. При уплощении же рисунка ЭЭГ и акцентировании в нем синхронизированной β -активности, отражающей раздражение медиобазальных отделов мозга, можно ожидать более выраженного положительного клинического эффекта.

Следует отметить, что у пациентов, не получавших амантадина сульфат, ни темпы регресса синдрома, ни темпы восстановления сознания значительно не различались в подгруппах с разным типом ЭЭГ. В выборке, где применялся амантадина сульфат, скорость регресса синдрома была выше при сочетании в ЭЭГ β - и θ -активности.

Статистическое сопоставление с нормой ($n=54$) количественных показателей ЭЭГ пациентов с ДН ($n=35$), полученных в первом исследовании, позволило выявить ряд достоверных отклонений от нормы мощности и когерентности (рис. 5, а). Так, установлено диффузное усиление (на 48,3%) мощности медленных составляющих ЭЭГ (δ - и θ -диапазонов) при преимущественном диффузном снижении ее на α - (особенно в полосе от 9 до 12,5 Гц) и β - (от 13 до 23 Гц) частотах.

При этом в β -диапазоне снижение мощности в центрально-теменно-затылочных областях сочеталось с патологическим усилением в передневисочных и височных регионах — больше слева (см. рис 5, I). Для когерентности ЭЭГ характерным было снижение межполушарных связей по всем частотным диапазонам ритмов (для $\theta 1$ — на 36,3%, для $\theta 2$ — на 37,7%, для $\beta 1$ — на 54,8%, для $\beta 2$ — на 72,5%) при усилении ряда внутриполушарных, включая связи с сагиттальными электродами (Cz или Pz) — несколько чаще слева (см. рис 5, II).

При проведении ЭЭГ-анализа в динамике для пациентов с преобладанием в паттерне ЭЭГ β -активности стойким достоверным повышением мощности спектра ЭЭГ в β - и θ -диапазонах (от 30 до 45%) по передним (лобным и передневисочным) корковым областям по сравнению с нормой, а также патологическим усилением когерентности лобно-височных отделов правого полушария в $\theta 1$ -диапазоне. Для пациентов с этим типом ЭЭГ наиболее характерной зоной деструкции на МРТ по статистике оказалась область моста ($p=0,053$).

Для более четкого определения ЭЭГ-коррелятов ДН сопоставляли динамику ее спектрально-когерентных показателей между наблюдениями с регрессом синдрома, но без

выраженной динамики психического статуса, а также с преобладанием позитивных изменений в сфере сознания и психической деятельности (см. таблицу). Поведение ряда характеристик ЭЭГ (например, мощности и когерентности δ - и β -активности) оказалось реципрокным в этих выборках. Для регресса синдрома ДН более характерны были: 1) повышение частоты β -активности (с 13–14 до 16–17 Гц) как в картине ЭЭГ, так и в сдвигах доминирующих пиков ее спектров мощности и когерентности; 2) нормализация спектральной мощности β -активности 13–17 Гц, а также $\alpha 2$ (9–10 Гц) в большинстве корковых областей; 3) нормализация симметричных межполушарных лобных и затылочных связей в θ -, $\alpha 1$ - (7,4–8,6 Гц) и β - (13–17 Гц) диапазонах – наряду с патологическим поступательным повышением когерентности по медленным (δ – θ) ритмам в передних корковых областях зонах; 4) стойкое, превышающее норму усиление внутрислошарных когерентных связей в правом полушарии на частотах $\alpha 3$ (10,5–12,5 Гц) и β (13–17 Гц). В целом складывается впечатление, что выраженность клинической симптоматики ДН (инертность или обратимость) сопряжена по большей части с поведением β -активности ЭЭГ (см. рис. 5, б). Наиболее характерные, статистически значимые особенности ЭЭГ пациентов с синдромом ДН представлены в таблице. При этом статистический анализ показал, что наличие в исходном паттерне ЭЭГ более частых форм активности является достоверно более позитивным фактором для исхода ТЧМТ ($p < 0,0412$), оцениваемого через 1,5 года после травмы.

Как показали наши исследования, у пациентов с угнетением сознания после ТЧМТ различная клиническая картина сочетается с определенными паттернами в ЭЭГ. Были выделены представительные группы пациентов со стойкой (длительностью до нескольких лет) выраженностью клини-

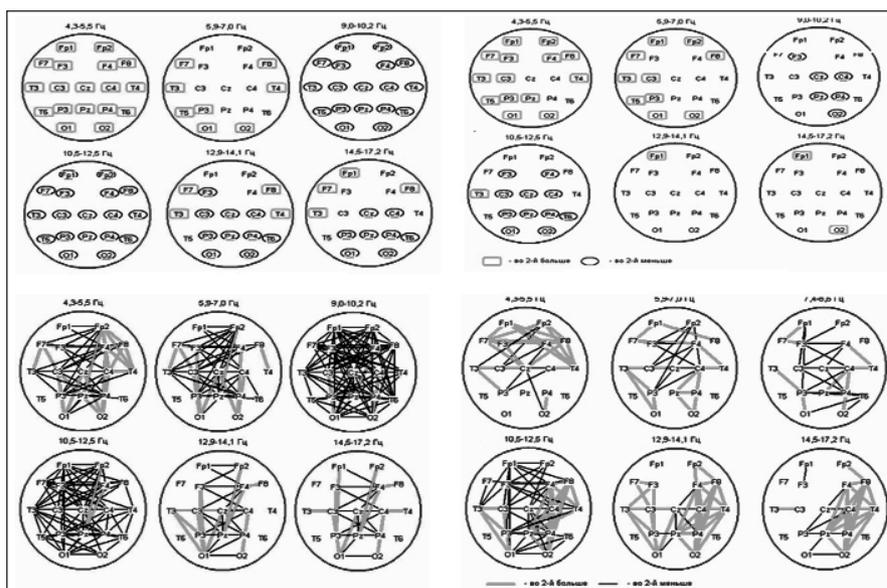


Рис. 5. Статистически значимые ($p < 0,05$) изменения мощности (I) и когерентности (II) в начале (а) и в конце (б) исследования у пациентов с посттравматическим синдромом ДН ($n=18$) по сравнению с нормой ($n=53$)

ческих признаков ДН: повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, тремор покоя, постуральные расстройства, снижение произвольной двигательной и психической активности, вегетативные нарушения в виде гиперсаливации, потливости и/или сальности кожных покровов. В паттерне ЭЭГ этой клинической картине соответствовало диффузное усиление синхронизированного β -ритма, акцентированного в лобных областях, при отсутствии или значительной редукции α -активности. Достоверным было диффузное снижение спектральной мощности в δ - и α -диапазонах наряду со стойким ее повышением в β - и θ - по передним (лобным и передневисочным) корковым областям по сравнению с нормой. Патологически усиленными были внутрислошарные лобно-височные когерентные связи ритма $\theta 1$ справа.

Обсуждение. Выявленные нами клинические особенности согласуются с представлениями об экстрапирамидной форме ТЧМТ [22], дофаминдефицитных состояниях при

Наиболее характерные, статистически значимые особенности ЭЭГ пациентов с синдромом ДН

| Состояние | Особенности |
|-----------------------|--|
| Синдром ДН | Диффузное усиление синхронизированного β -ритма, акцентированного в лобных областях, при отсутствии или значительной редукции α -активности в паттерне ЭЭГ. Достоверное диффузное снижение мощности в δ - и α -диапазонах наряду со стойким ее повышением в β - и θ - по передним (лобным и передневисочным) корковым областям по сравнению с нормой. Патологическое усиление внутрислошарных лобно-височных когерентных связей ритма $\theta 1$ справа |
| Регресс синдрома | Повышение частоты β -активности (с 13–14 до 16–17 Гц) паттерна ЭЭГ и доминирующих пиков ее спектров мощности и когерентности; нормализация мощности β -активности 13–17 Гц, а также $\alpha 2$ (9–10 Гц) в большинстве корковых областей – наряду с патологическим поступательным повышением ее по медленным (δ – θ) ритмам в передних корковых областях; нормализация симметричных межполушарных лобных и затылочных когерентных связей в θ -, $\alpha 1$ (7,4–8,6 Гц) и β (13–17 Гц) диапазонах; стойкое, превышающее норму, усиление внутрислошарных когерентных связей в правом полушарии на частотах $\alpha 3$ (10,5–12,5) и β (13–17 Гц) |
| Стимуляция препаратом | Нормализация исходно повышенной мощности β -активности (13–23 Гц) в лобных и передневисочных корковых областях, особенно справа; снижение и нормализация исходно повышенных внутрислошарных когерентных связей по этим частотам (передние отделы правого полушария). Поступательное усиление по сравнению с нормой ряда правополушарных когерентных связей θ - и β - (13–17 Гц) активности (затылочно-височные отделы) |

ТЧМТ мозга [2, 34, 47] и других заболеваний [38–41]. Описанные в настоящей работе сопутствующие изменения биоэлектрической активности согласуются с данными литературы о патологии дофаминергической системы и ее ЭЭГ-маркерах [43, 46, 62, 63]. Устойчивое сочетание описанных выше клинических и ЭЭГ нарушений позволяет определить их как посттравматический клинико-ЭЭГ-синдром ДН. Данный синдром отмечается у обследованных нами пациентов в состояниях вегетативного статуса, акинетического мутизма и мутизма с пониманием речи, а также, в одном случае, — в коматозном состоянии.

В литературе описана важная роль дофаминергической системы в процессах внимания, эмоционального контроля и психической активности [64–76]. В связи с этим ее критический дефицит у пациентов в вегетативном статусе может объяснять не только неврологические симптомы, но и стойкие перечисленные выше нарушения, включая внимание как базовый компонент сознания. Однако необходимо при этом учитывать, что клинические признаки синдрома ДН (тремор, повышение тонуса по экстрапирамидному типу) часто сохраняются у больных и при ясном сознании.

В наших исследованиях показано, что амантадина сульфат (ПК-Мерц) не оказывает значимого влияния на исход ТЧМТ, но влияет по большей части на клинические симптомы ДН. Таким образом, максимальный эффект данного препарата выражен в период активного лечения, что подтверждается и данными литературы [77].

Таким образом, установлено, что посттравматический синдром ДН более характерен для ранних стадий восстановления психической деятельности (вегетативный статус, акинетический мутизм, мутизм с пониманием речи). Развернутой клинической картине синдрома ДН сопутствуют изменения ЭЭГ в виде увеличения выраженности синхронизированной β -активности частотой 13–14 Гц, достоверно усиленной в лобных и передневисочных областях. Регресс синдрома ДН сопровождается учащением β -активности ЭЭГ (от 13 до 16 Гц), нормализацией ее мощности и когерентности — со стойким патологическим усилением правополушарных связей, особенно в затылочно-височных отделах. Применение амантидина сульфата ускоряет регресс синдрома ДН по сравнению с контрольной группой, достоверно не влияя на темпы восстановления психической деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потапов АА, Лихтерман ЛБ, Кравчук АД, Рошаль ЛМ. Черепно-мозговая травма: проблемы и перспективы. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2009;(2):3–8. [Potapov AA, Likhterman LB, Kravchuk AD, Roshal' LM. Traumatic brain injury: problems and perspectives. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2009;(2):3–8. (In Russ.)]
2. Bales JW, Wagner AK, Kline AE, Dixon CE. Persistent cognitive dysfunction after traumatic brain injury: a dopamine hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:981–1003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.03.011>.
3. Зайцев ОС, Потапов АА, Шарова ЕВ и др. Комплексная реабилитация пострадавших с психическими расстройствами вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. 2009;XLI(4):18–21. [Zaitsev OS, Potapov AA, Sharova EV. Complex rehabilitation of patients with mental disorders after severe cranio-cerebral traumas. *Nevrologicheskii vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva*. 2009;XLI(4):18–21. (In Russ.)]
4. Смирнов ЛИ. Патологическая анатомия и патогенез травматических заболеваний нервной системы. Том 1–2. Москва: Издательство АМН СССР. 1947–1949. С. 310. [Smirnov LI. *Patologicheskaya anatomiya i patogenez travmaticheskikh zabolevanii nervnoi sistemy* [Pathological anatomy and pathogenesis of traumatic diseases of nervous system]. Vol. 1–2. Moscow: Izdatel'stvo AMN SSSR. 1947–1949. P. 310.]
5. Кондратьев АН, Ивченко ИМ. Анестезия и интенсивная терапия травмы ЦНС. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургское медицинское издательство; 2002. С. 128. [Kondrat'ev AN, Ivchenko IM. *Anesteziya i intensivnaya terapiya travmy TsNS* [Anesthesia and intensive therapy of a trauma of TsNS]. St-Petersburg: Sankt-Peterburgskoe meditsinskoe izdatel'stvo; 2002. P. 128.]
6. Reilly PL, Bullock R, editors. *Head Injury, pathophysiology and management*. 2nd ed. 2005. P. 501–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1201/b13492>.
7. Seeman P, Tedesco JL, Lee T, et al. Dopamine receptors in the central nervous system. *Fed Proc*. 1978;37:131–6.
8. Chudasama Y, Robbins TW. Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and deficits induced by closed-head injury in the mouse. *J Neurotrauma*. 2006;15:231–7.
9. Chen Y, Shohami E, Constantini S, Weinstock M. Rivastigmine, a brain-selective acetylcholinesterase inhibitor, ameliorates cognitive and motor deficits induced by closed-head injury in the mouse. *J Neurotrauma*. 1998;15(4):231–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/neu.1998.15.231>.
10. Noble JM, Hauser WA, Silver JM. Effects of rivastigmine on cognitive function in patients with traumatic brain injury. *Neurology*. 2007;68:1749–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000266745.86958.ce>.
11. Tenovuo O. Central acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of chronic traumatic brain injury—clinical experience in 111 patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*. 2005;29:61–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.10.006>.
12. Raz A. Anatomy of attentional networks. *J Anat Rec B New Anat*. 2004;281:21–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ar.b.20035>.
13. Ding Y, Yao B, Lai Q, McAllister JP. Impaired motor learning and diffuse axonal damage in motor and visual systems of the rat following traumatic brain injury. *J Neurol Res*. 2001;23:193–202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/016164101101198334>.
14. Dunn-Meynell AA, Levin BE. Histological markers of neuronal, axonal and astrocytic changes after lateral rigid impact traumatic brain injury. *J Brain Res*. 1997;761:25–41. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)00210-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00210-2).
15. Dietrich WD, Alonso O, Halley M. Early microvascular and neuronal consequences of traumatic brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *J Neurotrauma*. 1994;11:289–301. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/neu.1994.11.289>.
16. Fontaine A, Azouvi P, Remy P, et al. Functional anatomy of neuropsychological deficits after severe traumatic brain injury. *Neurology*. 1999;53:1963–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.53.9.1963>.
17. Hicks RR, Smith DH, Lowenstein DH, et al. Mild experimental brain injury in the rat induces cognitive deficits associated with regional neuronal loss in the hippocampus. *J Neurotrauma*. 1993;10:405–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/neu.1993.10.405>.
18. Smith DH, Lowenstein DH, Gennarelli TA, McIntosh TK. Persistent memory dysfunction is associated with bilateral hippocampal damage following experimental brain injury. *Neurosci Lett*. 1994;168:151–4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90438-3](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(94)90438-3).
19. Lemon N, Manahan-Vaughan D. Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depres-

- sion. *J Neurosci*. 2006;26:7723–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1454-06.2006>.
20. Dixon CE, Lyeth BG, Povlishock JT, et al. A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat. *J Neurosurg*. 1987;67:110–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1987.67.1.011021>.
21. Lighthall JW, Dixon CE, Anderson TE. Experimental models of brain injury. *J Neurotrauma*. 1989;6:83–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/neu.1989.6.83>.
22. Угрюмов ВМ, редактор. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга. Москва: Медицина; 1976. С. 303–7. [Ugryumov VM, editor. *Tyazhelaya zakrytaya travma cherepa i golovnogo mozga* [The severe closed injury of a skull and brain]. Moscow: Meditsina; 1976. P. 303–7.]
23. Goldstein LB. Neuropharmacology of TBI-induced plasticity. *J Brain Inj*. 2003;17:685–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/0269905031000107179>.
24. McAllister TW, Flashman LA, Sparling MB, Saykin AJ. Working memory deficits after traumatic brain injury: catecholaminergic mechanisms and prospects for treatment – a review. *J Brain Inj*. 2004;18:331–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/02699050310001617370>.
25. Gentilini M, Barbieri C, De Renzi E, Faglioni P. Space exploration with and without the aid of vision in hemisphere-damaged patients. *J Cortex*. 1989;25: 643–51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-9452\(89\)80024-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-9452(89)80024-3).
26. Draper K, Ponsford J. Cognitive functioning ten years following traumatic brain injury and rehabilitation. *Neuropsychology*. 2008;22:618–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.22.5.618>.
27. Ponsford J, Kinsella G. Attentional deficits following closed-head injury. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992;14:822–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/01688639208402865>.
28. McDowell S, Whyte J, D'Esposito M. Working memory impairments in traumatic brain injury: evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychologia*. 1997;35:1341–53. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00082-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00082-1).
29. Wise SP, Murray EA, Gerfen CR. The frontal cortex-basal ganglia system in primates. *Crit Rev Neurobiol*. 1996;10:317–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1615/CritRevNeurobiol.v10.i3-4.30>.
30. Brennan AR, Arnsten AF. Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. *J Ann NY Acad Sci*. 2008;1129:236–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1417.00731>.
31. Sanders MJ, Sick TJ, Perez-Pinzone MA, et al. Chronic failure in the maintenance of long-term potentiation following fluid percussion injury in the rat. *J Brain Res*. 2000;861:79–86. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)01986-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(00)01986-7).
32. Baddeley A. Working memory. *J Science*. 1992;255:556–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1736359>.
33. Bales JW, Wagner AK, Kline AE, Dixon CE. Persistent cognitive dysfunction after traumatic brain injury: a dopamine hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:981–1003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.03.011>.
34. Oddy M, Coughlan T, Tyerman A, Jenkins D. Social adjustment after closed head injury: a further follow-up seven years after injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:564–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.48.6.564>.
35. Arciniegas DB, Topkoff J, Silver JM. Neuropsychiatric aspects of traumatic brain injury. *Curr Treat Options Neurol*. 2000;2(2):169–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-000-0017-y>.
36. Moldover JE, Goldberg KB, Prout MF. Depression after traumatic brain injury: a review of evidence for clinical heterogeneity. *J Neuropsychol*. 2004;14:143–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-000-0017-y>.
37. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6:358–70.
38. Donnemiller E, Brenneis C, Wissel J, et al. Impaired dopaminergic neurotransmission in patients with traumatic brain injury: a SPECT study using 123I-beta-CIT and 123I-IBZM. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1410–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002590000308>.
39. Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, Novack TA. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J Head Trauma Rehabil*. 2002;17:300–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00001199-200208000-00004>.
40. Бархатова ВП. Нейротрансмиттерная организация базальных ганглиев. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. Москва: МЕДпресс-информ; 2002. С. 9–15. [Barkhatova VP. Neurotransmitter organization of basal ganglia. In: *Ekstrapiramidnye rasstroystva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Extrapyramidal frustration. Guide to diagnostics and treatment]. Shtok VN, Ivanova-Smolenskaya IA, Levin OS, editors. Moscow: MEDpress-inform; 2002. P. 9–15.]
41. Голубев ВЛ, Левин ЯИ, Вейн АМ. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. Москва: МЕДпресс-информ; 2000. С. 416. [Golubev VL, Levin YaI, Vein AM. *Bolezni' Parkinsona i sindrom parkinsonizma* [Parkinson's disease and syndrome of parkinsonism]. Moscow: MEDpress-inform; 2000. P. 416.]
42. Wagle AC, Wagle SA, Markova IS, Berrios GE. Psychiatric Morbidity in Huntington's disease. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. 2000;8:5–16.
43. Луцкий ИС, Евтушенко СК, Симонян ВА. Болезнь Паркинсона (клиника, диагностика, принципы терапии). Международный неврологический журнал. 2011;5(43):159–74. [Lutskii IS, Evtushenko SK, Simonyan VA. Parkinson's disease (clinic, diagnostics, principles of therapy). *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2011;5(43):159–74. (In Russ.)]
44. Аракелян РК, Неробкова ЕА, Катунина ЕА. Функциональная активность головного мозга у пациента с болезнью Паркинсона при лечении сульфатом амантина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(9):18–22. [Arakelyan RK, Nerobkova EA, Katunina EA. Funktsional'naya aktivnost' golovnogo mozga u patsienta s boleznyu Parkinsona pri lechenii sul'fatom amantadina. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(9):18–22. (In Russ.)]
45. Soikkeli R, Partanen J, Soinen H, et al. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;79(3):159–65. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(91\)90134-P](http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(91)90134-P).
46. Fonseca LC, Tedrus GM, Letro GH, Bossoni AS. Dementia, mild cognitive impairment and quantitative EEG in patients with Parkinson's disease. *J Clin EEG Neurosci*. 2009;40(3):168–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/155005940904000309>.
47. Обухов ЮВ, Королев МС, Карабанов АВ и др. Особенности частотно-временной структуры ЭЭГ у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона. Технологии живых систем. 2011;8:40–7. [Obukhov YuV, Korolev MS, Karabanov AV, et al. The peculiarities of EEG time-frequency structure in patients of early stage of Parkinson disease. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2011;8:40–7. (In Russ.)]
48. Arciniegas DB. The cholinergic hypothesis of cognitive impairment caused by traumatic brain injury. *Curr Psychiatry Rep*. 2003;5:391–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-003-0074-5>.
49. Челябинина МВ, Шарова ЕВ, Зайцев ОС. Клинические и электроэнцефалографические эффекты сульфата амантина (ПК-Мерц) на фоне угнетенного сознания вследствие тяжелой травмы головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(5):24–9. [Chelyapina MV, Sharova EV, Zaitsev OS. Clinical and electroencephalographic effects of amantadine sulfate (PK-Merz) on consciousness disorders due to the severe traumatic brain injury. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(5):24–9. (In Russ.)]
50. Доброхотова ТА, Гриндель ОМ, Брагина НН и др. Восстановление сознания после длительной комы у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985;85(5):720–6. [Dobrokhotova TA, Grindel' OM, Bragina NN, et al. Restoration of consciousness after a long coma at patients with a severe craniocerebral injury. *Zhurnal*

- nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1985;85(5):720–6. (In Russ.)
51. Доброхотова ТА, Потапов АА, Зайцев ОС, Лихтерман ЛБ. Обратимые посткоматозные бессознательные состояния. Социальная и клиническая психиатрия. 1996;6(2):26–36. [Dobrokhotova TA, Potapov AA, Zaitsev OS, Likhberman LB. Reversible post-coma unconsciousnesses. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhia-triya.* 1996;6(2):26–36. (In Russ.)]
52. Зайцев ОС. Проблемы восстановления психической деятельности после тяжелой черепно-мозговой травмы. Перший з'їзд нейрохірургів України. Тези доповідей. Київ; 1993. С. 212. [Zaitsev OS. Problems of restoration of mental activity after a severe cranio-cerebral injury. Перший з'їзд нейрохірургів України. Тези доповідей. Київ; 1993. P. 212.]
53. Fahn S, Marsden C, Calne D, et al., editors. Unified Parkinson's disease rating scale. Recent developments in Parkinson's disease. *McMillan Healthcare Information.* 1987;5:153–63.
54. McPeak LA. Physiatric history and examination. In: Physical medicine and rehabilitation. Braddom R, editor. W.B. Saunders Company; 1996. P. 3–42.
55. Вейс М, Зембатый А. Физиотерапия. Москва: Медицина; 1986. 495 с. [Veis M, Zembatyi A. *Fizioterapiya* [Physiotheraphi]. Moscow: Meditsina; 1986. 495 p.]
56. Коршунов АМ. Особенности течения и эффективность лечения болезни Паркинсона. Дисс. докт. мед. наук. Москва; 2002. 304 с. [Korshunov AM. *Osobennosti techeniya i effektivnosti' lecheniya bolezni Parkinsona.* Diss. dokt. med. nauk [Features of a current and efficiency of treatment of a Parkinson's disease: Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 2002. 304 p.]
57. Teasdale JD, Fogarty SJ. Differential effects of induced mood on retrieval of pleasant and unpleasant events from episodic memory. *J Abnorm Psychol.* 1979;88:248–57.
58. Русинов ВС, Гриндель ОМ, Болдырева ГН, Вакар ЕМ. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ. Москва: Медицина; 1987. С. 254. [Rusinov VS, Grindel' OM, Boldyreva GN, Vakar EM. *Biopotentsialy mozga cheloveka. Matematicheskii analiz* [Biopotentials of a brain of the person. Mathematical analysis]. Moscow: Meditsina; 1987. P. 254.]
59. Коптелов ЮМ, Гнездицкий ВВ. Анализ скальповых потенциальных полей и трехмерная локализация эквивалентных источников эпилептической активности мозга человека. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989;89(6):11. [Koptelov YuM, Gnezditskii VV. Analysis of scalp potential fields and three-dimensional localization of equivalent sources of epileptic activity of a brain of the person. *Zhurnal*
- nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1989;89(6):11. (In Russ.)]
60. Gambarelli Y, Gurinel G, Cherrot L, Mattei M. Computerized axial Tomography (an anat. atlas of sections of the Human body. Anatomy-Radiology-Scannes). Berlin: Heidelberg N.Y.; 1977.
61. Гриндель ОМ, Машеров ЕЛ, Воронов ВГ. Методы математического анализа ЭЭГ. Нейрофизиологические исследования в клинике. Москва: Антидор. 2001. С. 24–38. [Grindel' OM, Masherov EL, Voronov VG. *Metody matematicheskogo analiza EEG. Neirofiziologicheskie issledovaniya v klinike* [Methods of the mathematical analysis of EEG. Neurophysiological researches in clinic]. Moscow: Antidor. 2001. P. 24–38.]
62. Воронов ВГ, Щекутьев ГА, Гриндель ОМ. Пакет программ для статистического сравнения записей ЭЭГ. Материалы международной конференции «Клинические нейронауки: нейро-физиология неврология, нейрохирургия», Украина, Крым, Гурзуф, июнь 2003. С. 22–24. [Voronov VG, Shchekut'ev GA, Grindel' OM. The software package for statistical comparison of records EEG. *Materialy mezhdunarodnoi konferentsii «Klinicheskie neironauki: neuro-fiziologiya neurologiya, neirokhirurgiya»*, Ukraine, Krym, Gurzuf, iyun' 2003 [Materials of the international conference «Clinical neurosciences: neurophysiology neurology, neurosurgery», Ukraine, Crimea, Gurzuf, June. 2003]. P. 22–24.]
63. Dimpfel W. Pharmacological modulation of dopaminergic brain activity and its reflection in spectral frequencies of the rat electropharmacogram. *Neuropsychobiology.* 2008;58(3–4):178–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000191124>.
64. Babiloni C, De Pandis MF, Vecchio F, et al. Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *J Clin Neurophysiol.* 2011;122(12):2355–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.029>.
65. Ploeger GE, Spruijt BM, Cools AR. Spatial localization in the Morris water maze in rats: acquisition is affected by intra-accumbens injections of the dopaminergic antagonist haloperidol. *J Behav Neurosci.* 1994;108:927–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0735-7044.108.5.927>.
66. Ploeger GE, Willemen AP, Cools AR. Role of the nucleus accumbens in social memory in rats. *J Brain Res Bull.* 1991;26:23–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230\(91\)90187-O](http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230(91)90187-O).
67. Cools AR, Ellenbroek B, Heeren D, Lubbers L. Use of high and low responders to novelty in rat studies on the role of the ventral striatum in radial maze performance: effects of intra-accumbens injections of sulpiride. *Can J Physiol Pharmacol.* 1993 May–Jun;71(5–6):335–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1139/y93-052>.
68. Setlow B, McGaugh JL. Sulpiride infused into the nucleus accumbens posttraining impairs memory of spatial water maze training. *J Behav Neurosci.* 1998;112:603–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0735-7044.112.3.603>.
69. Coccorello R, Adriani W, Oliverio A, Mele A. Effect of intra accumbens dopamine receptor agents on reactivity to spatial and non-spatial changes in mice. *Psychopharmacology.* 2000;152:189–99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002130000515>.
70. Mitchell JB, Gratton A. Involvement of mesolimbic dopamine neurons in sexual behaviors: implications for the neurobiology of motivation. *J Rev Neurosci.* 1994;5:317–29.
71. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma.* 2008;25(7):719–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2008.0586>.
72. Baldo BA, Kelley AE. Discrete neurochemical coding of distinguishable motivational processes: insights from nucleus accumbens control of feeding. *Psychopharmacology.* 2007;191:439–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-007-0741-z>.
73. Wickens JR, Budd CS, Hyland BI, Arbuthnott GW. Striatal contributions to reward and decision making: making sense of regional variations in a reiterated processing matrix. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1104:192–212. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1390.016>.
74. Mura A, Feldon J. Spatial learning in rats is impaired after degeneration of the nigrostriatal dopaminergic system. *Move Disord.* 2003;18:860–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10472>.
75. Tamaru F. Disturbances in higher function in Parkinson's disease. *J Eur Neurol.* 1997;38(2):33–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000113474>.
76. Ridley RM, Cummings RM, Leow-Dyke A, Baker HF. Neglect of memory after dopaminergic lesions in monkeys. *J Behav Brain Res.* 2006;166:253–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2005.08.007>.
77. Giacino JT, Zacler ND. Outcome following severe brain injury: the comatose, vegetative and minimally responsive patient. *J Head Traum Rehabil.* 1995;10(1):40–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00001199-199502000-00006>.

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.

Аверченкова А.А.

Смоленский центр кинезитерапии, Смоленск, Россия
214019, Смоленск, ул. Аптечная, 1

Оптимизация терапии пациентов с хронической люмбалгией в амбулаторной практике

Люмбалгия — один из наиболее часто встречающихся во врачебной практике болевых синдромов в области поясницы, который в подавляющем большинстве случаев имеет доброкачественный характер и обусловлен остеохондрозом позвоночника, травмой, растяжением или спазмом мышц. Первоочередная задача при обследовании пациента с люмбалгией — убедиться в том, что боль является скелетно-мышечной и не связана с потенциально опасным заболеванием позвоночника, требующим немедленной специальной терапии.

Цель исследования — анализ эффективности амбулаторного лечения пациентов с хронической люмбалгией.

Пациенты и методы. Проведено обследование 104 пациентов, находившихся под нашим наблюдением в Смоленском центре кинезитерапии. Основную группу составили 84 пациента (34 мужчины и 50 женщин; средний возраст $44,2 \pm 1,29$ года) с хронической дорсалгией (длительность боли ≥ 3 мес, в среднем $7,6 \pm 6,83$ года), контрольную группу — 20 человек (10 мужчин, 10 женщин; средний возраст $31,9 \pm 1,88$ года) без боли в спине. По результатам неврологического обследования, магнитно-резонансной томографии, у 67 (79,8%) пациентов выявлен неспецифический характер боли в спине, у 17 (20,2%) — радикулопатия. Всем пациентам предлагалось комплексное лечение, включающее фармакотерапию и кинезитерапию.

Результаты. Через 2,5–3 мес после начала терапии боль регрессировала полностью у 29 (34,5%) пациентов и значительно уменьшилась — у 27 (32,1%). У большинства больных после лечения улучшилось качество жизни. Пациенты, у которых терапия не была эффективной ($n=26$; 31%), регулярно не посещали занятия кинезитерапией, настороженно относились к физической реабилитации.

Обсуждение. Результаты исследования показали высокую эффективность комплексного подхода в лечении хронической люмбалгии, что во многом связано с рациональной психотерапией, ранней активизацией пациентов, обучением адаптивному поведению.

Ключевые слова: люмбалгия; хроническая неспецифическая боль в спине; радикулопатия; фармакотерапия; кинезитерапия.

Контакты: Анастасия Александровна Аверченкова; a_logvinova@mail.ru

Для ссылки: Аверченкова АА. Оптимизация терапии пациентов с хронической люмбалгией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(4):40–45.

Optimization of therapy in outpatients with chronic lumbago

Averchenkova A.A.

Smolensk Kinesitherapy Center, Smolensk, Russia
1, Aptchnaya St., Smolensk 214019

Lumbago is one of the most common lower back pain syndromes in medical practice, which is benign in the vast majority of cases and caused by spinal osteochondrosis, injury, and muscle strain or spasm. The primary task of examining a patient with lumbago is to be certain that the pain is musculoskeletal and unassociated with a potentially dangerous spinal disease requiring emergency special therapy.

Objective: to analyze the efficiency of treatment in outpatients with chronic lumbago.

Patients and methods. One hundred and four patients followed up by us in the Smolensk Kinesitherapy Center were examined. A study group comprised 84 patients (34 men and 50 women; mean age 44.2 ± 1.29 years) with dorsalgia (pain duration ≥ 3 months; mean 7.6 ± 6.83 years); a control group included 20 persons (10 men and 10 women; mean age 31.9 ± 1.88 years) without pain in the back. Neurological examination and magnetic resonance imaging revealed nonspecific lower back pain in 67 (79.8%) patients and radiculopathy in 17 (20.2%). Combination treatment including pharmacotherapy and kinesitherapy was proposed in all the patients.

Results. 2.5–3 months after the initiation of therapy, pain regressed completely in 29 (34.5%) patients and was considerably alleviated in 27 (32.1%). Quality of life after therapy improved in the majority of patients. The patients in whom therapy was ineffective ($n = 26$; 31%) did not attend kinesitherapy classes and were cautious towards physical rehabilitation.

Discussion. The findings indicated the high efficiency of a comprehensive approach to treating chronic lumbago, which is largely associated with rational psychotherapy, early patient activation, and adaptive behavior training.

Key words: lumbago; chronic nonspecific lower back pain; radiculopathy; pharmacotherapy; kinesitherapy.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Averchenkova; a_logvinova@mail.ru

For reference: Averchenkova AA. Optimization of therapy in outpatients with chronic lumbago. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(4):40–45.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-40-45>

Боль в нижней части спины чаще всего возникает в возрасте 20–50 лет, при этом наиболее выражена она в возрасте 50–64 лет. S. Bigos и G. Davis [1] провели детальный анализ 4600 публикаций по данной теме и сделали вывод, что функциональная мышечная активность с возрастом уменьшается: в 50–60 лет — на 15%, в 60–70 лет — еще на 15%, а дальше — по 30% с каждым десятилетием, и этот показатель коррелирует с частотой боли в нижней части спины. Люмбалгия — один из наиболее часто встречающихся во врачебной практике болевых синдромов в области поясницы, который в подавляющем большинстве случаев имеет доброкачественный характер и обусловлен остеохондрозом позвоночника, травмой, растяжением или спазмом мышц [2]. Обычно ноющая боль сопровождается ограничением подвижности и напряжением мышц поясничного отдела позвоночника и расценивается как неспецифическая боль в спине. При компрессионных осложнениях остеохондроза (радикулопатии), вследствие грыжи межпозвоночного диска, спондилоартроза, кроме болезненного мышечного спазма выявляются чувствительные, рефлекторные, реже — двигательные нарушения в зоне пораженного корешка. В редких случаях (1–3%) боль в спине может быть обусловлена специфическими причинами, такими как компрессионные переломы позвонков, возникающие на фоне остеопороза, новообразования, спондилолиз и спондилолистез, спондилит, дисцит, гнойный эпидурит, спондилоартропатии, заболевания мочеполовой системы, патология органов брюшинного пространства [3]. Таким образом, первоочередная задача при обследовании пациента с люмбалгией — убедиться в том, что боль является скелетно-мышечной и не связана с потенциально опасным заболеванием позвоночника, требующим немедленной специальной терапии. При этом пациента с неспецифической болью и радикулопатией целесообразно проинформировать о доброкачественном характере заболевания и высокой вероятности быстрого выздоровления. Боль длительностью <6 нед считается острой, от 6 до 12 нед — подострой и >12 нед — хронической [4]. Лечение пациентов с острой болью в спине в настоящее время не является предметом дискуссии и включает, в частности, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), парацетамола, миорелаксантов, сохранение повседневной активности, исключение постельного режима и, по возможности, продолжение профессиональной деятельности [5]. Наибольшие трудности представляет лечение хронической люмбалгии, поскольку механизмы хронизации болевого синдрома сложны и требуют дифференцированного подхода при обследовании пациентов и дальнейшей мультидисциплинарной терапии. Зачастую врачи недооценивают значение психологических факторов в развитии хронической боли и не уделяют им должного внимания при планировании лечения, тогда как они провоцируют прогрессирование болевого синдрома и порой сводят на нет все усилия по восстановлению трудоспособности больного [6]. Пациенты с хронической болью обращаются к врачам разных специальностей, становятся постоянными посетителями лечебных учреждений и нередко испытывают разочарование и недовольство, так как их ожидания, связанные с медицинской помощью, не оправдываются и лечение оказывается неэффективным. В то же время рост расходов пациента, ограничение физических возможностей вызывают чувство безнадежности и беспомощности. Развитие эмоционально-аффек-

тивных расстройств искажает восприятие боли, формирует у человека своеобразное «болевое поведение», особый поведенческий стереотип, посредством которого люди не только пытаются уменьшить выраженность болевых ощущений, но и сообщают окружающим о наличии у них боли. Часто болевое поведение выражено непропорционально имеющейся физической проблеме и больше отражает субъективные мыслительные и психологические аспекты, чем лежащее в основе физическое страдание. В последнем случае связанный с болью страх и озабоченность тем, как избежать вредного воздействия, усугубляют симптомы заболевания [7]. Нередко при этом развивается необоснованный страх движения — кинезиофобия. Термин «кинезиофобия» ввели в 1990 г. S. Kogi и соавт. [8] для таких состояний, при которых у больных наблюдается «чрезмерный, изматывающий, иррациональный страх движений и физической активности в результате ощущения подверженности травматизации или повторной травматизации». Исследования, в которых использовались тесты с физической активностью, показали, что избегание движений связано в большей степени со страхом боли, чем с ее выраженностью [9]. Такие больные склонны также «катастрофизировать» ситуацию, слишком остро реагируя на эпизоды самой боли и на обстоятельства, вызывающие или усиливающие ее. При этом они действительно испытывают сильную боль и страдания, что негативно сказывается на процессах реабилитации [10, 11]. Кроме того, показано, что у людей с более выраженным катастрофическим мышлением интенсивность боли выше, чем у тех, у которого тенденция к катастрофизации отсутствует [12].

Важнейшим с практической точки зрения является выбор наиболее эффективных методов лечения хронической боли в нижней части спины. Задачами лечения таких пациентов являются одновременное устранение болевого синдрома, мышечного спазма, расширение объема движений, а также восстановление функциональной активности больного. Попытки облегчить боль всевозможными методами монотерапии, от фармакологических до психологических, не всегда приводят к стойкому избавлению от хронической боли, особенно если они не сопровождаются восстановлением мобильности опорно-двигательного аппарата и нарушенной функции. Детренированность и ограничение подвижности в суставах в результате бездеятельности приводят к уменьшению длины структур мягких тканей. В результате ограничивается объем движений и нарушается нормальная биомеханика тела. Подобные изменения сами по себе могут способствовать ноцицепции и даже повышать риск дальнейшего повреждения [13], поэтому в лечении хронической боли в нижней части спины используют массаж, активную и пассивную мобилизацию суставов, манипуляции и физические упражнения. Медикаментозная терапия при обострениях хронических скелетно-мышечных болевых синдромов включает прием парацетамола и НПВП в общепринятых дозах, миорелаксантов и антидепрессантов [14, 15]. При выборе немедикаментозного лечения следует начинать с физических упражнений, мануальной терапии или акупунктуры [16].

Цель исследования — анализ эффективности амбулаторного лечения пациентов с хронической люмбалгией.

Пациенты и методы. Нами проведено комплексное клиническое, неврологическое и психологическое обследование 104 человек, находившихся под нашим наблюдением в Смоленском центре кинезитерапии. Основную группу составили

84 пациента (34 мужчины и 50 женщин, средний возраст $44,2 \pm 1,29$ года) с хронической дорсалгией (длительность боли ≥ 3 мес, в среднем $7,6 \pm 6,83$ года). Контрольная группа (группа сравнения) состояла из 20 человек (10 мужчин, 10 женщин, средний возраст $31,9 \pm 1,88$ года) без боли в спине. По результатам неврологического обследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 67 (79,8%) пациентов выявлен неспецифический характер боли в спине, у 17 (20,2%) диагностирована радикулопатия.

Использовались методы клинико-психологического обследования в виде анкетных форм: 100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала (ВАШ), болевой опросник Освестри [17], шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина [18, 19], шкала депрессии Бека [20] и 5-балльная шкала оценки вертебро-неврологической симптоматики, по которой оценивали функциональное состояние объема движений в пораженном отделе позвоночника, выраженность сколиоза, корешкового и нейродистрофического синдромов [21].

Все пациенты получали рекомендации в отношении двигательной активности, лечебных упражнений, необходимости избегать длительного статического напряжения и осевой нагрузки на позвоночник. Пациентам разъяснялись причины и особенности течения их болевого синдрома, возможности терапии и благоприятного прогноза. Всем пациентам предлагалось комплексное лечение, включающее фармакотерапию и кинезитерапию. Оценка результатов лечения проводилась через 2,5–3 мес от начала терапии.

Фармакотерапия включала назначение НПВП, миорелаксантов, при радикулопатии – прегабалина или нейронтин (для коррекции невропатической боли) в течение 2 нед, при необходимости – продолжение терапии.

Лечение методом кинезитерапии проводилось по индивидуальной программе, разработанной на основании неврологического осмотра и миофасциального тестирования с использованием методики С.М. Бубновского, посредством силовых упражнений на тренажерах реабилитационного типа и гимнастики без отягощений [22].

Отмечено, что у пациентов с длительным анамнезом боли в спине, как правило, были сформированы собственные представления о боли, методах лечения и степени их эффективности, что в процессе лечения влияло на приверженность пациентов тому или иному виду предлагаемой терапии.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета статистических программ Statgraphics Centurion для Windows 7. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости (p) 0,05.

Результаты. Клиническая характеристика 84 пациентов до лечения представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика 84 пациентов с хронической люмбалгией до лечения

| Клиническая характеристика | Значение |
|--|-----------------|
| Средний возраст, годы, $M \pm \delta$ | $44,2 \pm 1,29$ |
| Число мужчин/женщин | 34/50 |
| Длительность боли в спине, годы, $M \pm \delta$ | $7,6 \pm 6,83$ |
| Длительность последнего обострения боли в спине, мес, $M \pm \delta$ | $4,1 \pm 1,39$ |
| Количество обострений за год, $M \pm \delta$ | $2,5 \pm 2,06$ |
| Неспецифическая боль в спине, n (%) | 67 (79,8) |
| Радикулопатия, n (%) | 17 (20,2) |

Таблица 2. Выраженность боли по ВАШ до и после лечения, мм, $M \pm \delta$

| Пациенты с хронической люмбалгией | Выраженность боли по ВАШ, мм | |
|--|------------------------------|-------------------|
| | до лечения | после лечения |
| Все пациенты ($n=84$) | $40,7 \pm 2,69$ | $17,4 \pm 1,85^*$ |
| С интенсивной болью ($n=45$; 53,6%) | $60,0 \pm 2,56$ | $18,7 \pm 2,91^*$ |
| С умеренной и слабой болью ($n=39$; 46,4%) | $20,5 \pm 1,23$ | $16,1 \pm 2,46^*$ |

Примечание. * – различия статистически достоверны, $p < 0,05$ (здесь и в табл. 3).

До лечения при хронической люмбалгии преобладали пациенты с интенсивной болью, >30 мм по ВАШ, – 45 (53,6%), менее интенсивная боль наблюдалась у 39 (46,4%) пациентов.

После лечения боль полностью регрессировала у 29 (34,5%) пациентов или значительно уменьшилась (не более чем на 10 мм по ВАШ) у 27 (32,1%) пациентов. Наиболее значительный регресс боли наблюдался у пациентов с изначально более выраженным болевым синдромом (табл. 2). В целом, лишь у 5 (5,9%) больных после лечения не произошло уменьшения болевого синдрома, и интенсивность боли по ВАШ сохранилась на уровне около 60 мм; у 23 (27,4%) пациентов регресс боли был небольшой, до 20–50 мм по ВАШ.

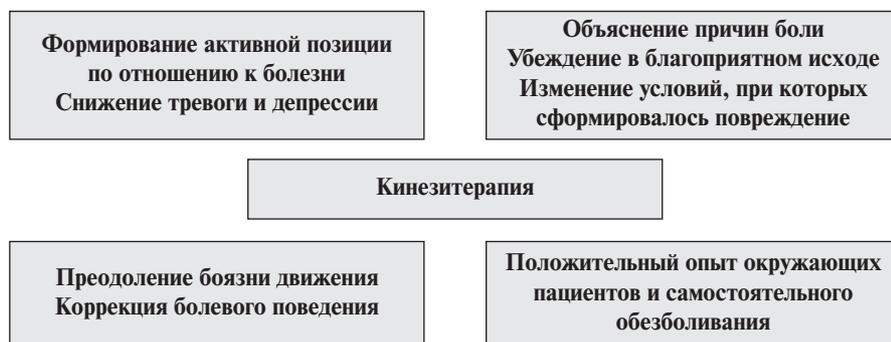
У большинства пациентов после лечения улучшилось качество жизни. Средний процент нарушения жизнедеятельности по опроснику Освестри до лечения составлял $17,3 \pm 0,66$, после лечения он снизился до $5,8 \pm 0,69$ ($p < 0,05$). У пациентов с интенсивной болью степень нарушения жизнедеятельности, составившая в среднем $21,4 \pm 0,75\%$ до лечения, снизилась после лечения до $6,1 \pm 0,77\%$ ($p < 0,05$). В группе контроля процент нарушения жизнедеятельности составил $3,0 \pm 1,0$.

У пациентов с хронической люмбалгией выявлялся повышенный, по сравнению с контрольной группой, уровень личностной и реактивной тревожности, что значительно снижало возможности самоконтроля, способствуя развитию болевого поведения. Больные были склонны «катастрофизировать» ситуацию, слишком остро реагируя на эпизоды самой боли и на обстоятельства, вызывающие или усиливающие ее.

Среди 84 пациентов с хронической болью высокая личностная тревожность (>45 баллов по шкале Спилберге-

Таблица 3. Сравнительная характеристика психологического исследования пациентов и их качества жизни до и после лечения

| Показатель | Сравнительная характеристика пациентов | | |
|------------------------------------|--|---------------|------------|
| | до лечения | после лечения | контроль |
| Опросник Освестри, %, М±δ | 17,3±0,66 | 5,8±0,69 | 3,0±1,0* |
| Личностная тревожность, баллы, М±δ | 45,9±0,81 | 40,0±0,83 | 34,8±0,78* |
| Реактивная тревожность, баллы, М±δ | 41,6±0,91 | 37,7±0,83 | 34,6±1,44* |
| Шкала Бека, баллы, М±δ | 9,2±0,77 | 5,5±0,46 | 4,5±0,86* |



Возможности кинезитерапии в лечении хронической дорсалгии

ра–Ханина) наблюдалась у 44 (52,4%) человек, умеренный и низкий уровень тревожности был у 40 (47,6%) пациентов. Высокий уровень реактивной тревожности выявлялся у 28 (33,3%) пациентов, умеренный или низкий – у 56 (66,7%). У 25 (29,8%) пациентов имело место сочетание высокого уровня как личностной, так и реактивной тревожности. В группе контроля высокая личностная тревожность выявлена у 5 (25%) пациентов, высокая реактивная тревожность – у 2 (10%), высокая личностная и реактивная тревожность – у 1 (5%) больного.

Как видно из табл. 3, показатели реактивной и личностной тревожности в среднем до лечения составили 41,6±0,91 и 45,9±0,81 балла, после лечения они достоверно снизились и составили 37,7±0,83 и 40,0±0,83 балла соответственно ($p<0,05$). В группе контроля реактивная тревожность составила 34,6±1,44 балла, личностная тревожность – 34,8±0,78 балла.

У пациентов с хронической люмбалгией были выявлены более высокие уровни депрессии, чем в контрольной группе. Депрессия выявлялась у 29 из 84 пациентов (34,5%), в контрольной группе депрессия была выявлена у 1 (5%) больного. Средний балл по шкале Бека до лечения составил 9,2±0,77, после лечения он достоверно снизился до 5,5±0,46 ($p<0,05$).

Большинство пациентов находились в состоянии детренированности, у них были выявлены значительное ограничение объема движений в позвоночнике, спазм глубоких мышц, сколиоз, мышечная недостаточность. По данным 5-балльной шкалы оценки вертебро-неврологической симптоматики, средний балл до лечения составил 4,2±0,3, после лечения он был достоверно ниже – 1,69±0,17 ($p<0,05$).

Пациенты, у которых терапия не была эффективной ($n=26$; 31%), регулярно не посещали занятия кинезитерапией, настороженно относились к физической реабилитации. За период наблюдения у 8 (30,8%) пациентов воз-

никала необходимость в дополнительном приеме НПВП.

Обсуждение. Результаты исследования показали высокую эффективность комплексного подхода в лечении хронической дорсалгии. Анализируя наш клинический опыт, можно сделать вывод, что положительный результат лечения во многом был связан с рациональной психотерапией, которая заключалась в разъяснении причин болевого синдрома, возможностей терапии и благоприятного исхода заболевания. Наличие высокоточной диагностики (компьютерная томография и МРТ) часто вызывают у пациентов заблуждение, что наличие грыжи межпозвоночного диска является единственной причиной болевого синдрома и предполагает неизбежное хирургическое лечение и инвалидизацию, оставляя без внимания условия, при которых сформировалось повреждение (недостаточность мышечного корсета, спазм и перенапряжение глубоких мышц, нарушение нормальной биомеханики структур

позвоночника). Таким образом, эти диагностические методы далеко не всегда дают надежное клинико-морфологическое обоснование боли [23]; более того, распространенность таких повреждений в бессимптомной популяции ставит под сомнение значение этих нарушений у данных пациентов [24]. Часто больные ограничивали любую физическую активность, вплоть до постельного режима, считая, что любое движение может вызвать ухудшение состояния. Разъяснение пациенту, что двигательная активность не опасна, изменение его представления о боли и приобретение положительного опыта лечения явились ключевыми этапами когнитивного фактора контроля над болью.

При анализе недостаточно эффективного лечения выявлено, что эти пациенты не посещали регулярно занятия кинезитерапией, настороженно относились к физической реабилитации. По нашим данным, наибольший положительный вклад в лечение пациентов с хронической люмбалгией оказывает применение кинезитерапии.

Многие больные отмечали, что, наблюдая за занятиями других пациентов в зале, их опытом положительного обезболивания с помощью упражнений, они чувствовали себя намного увереннее и укрепляли собственную мотивацию к выздоровлению. Частые, доступные консультации врача и инструктора, постоянный контроль за выполнением упражнений и слова одобрения также способствовали снижению тревожности и коррекции поведенческих расстройств. Помимо занятий с пациентами на тренажерах реабилитационного типа и гимнастики, в задачи инструктора по кинезитерапии входило обучение пациентов правильному дыханию, «обезболивающему» комплексу упражнений для выполнения дома, рекомендации по сохранению двигательной активности, избеганию подъема тяжестей и длительного статического напряжения в положении сидя или стоя.

Применение стандартной фармакотерапии оказывается гораздо более успешным при лечении острых неспецифических болей в спине [3, 4, 16]. Этого нельзя сказать о хронических болях, в лечении которых наиболее эффективным является комплексный подход с обязательным применением методик кинезитерапии [25–27]. Доказано, что активизация пациента, использование системы дозированной физической нагрузки не только способствуют преодолению физической детренированности, развившейся вследствие отказа от движения, но, главным образом, требуя активного участия больного в лечебном процессе, помогает преодолеть страх перед болью и движением, лежащий в основе эмоционально-аффективных расстройств при хронической боли. При этом все упражнения должны быть направлены на уменьшение механической нагрузки на структуры позвоночника, растяжение напряженного связочного аппарата и мышц, снятие спазма, укрепление ослабленных мышц, стабилизацию гипермобильных сегментов, повышение общего физического тонуса и улучшение осанки. Первоочередной же задачей упражнений является то, что они позволяют пациенту самостоятельно и активно участвовать в лечебном

процессе, контролировать свое состояние, заменяя пассивную, неадаптивную стратегию на активную позицию по отношению к боли. Пациенты наблюдают свой собственный вклад в лечение и свои достижения, прогресс других пациентов в группе, что становится крайне важным как с физической, так и с психологической точки зрения, а также является мощным фактором изменения поведения, необходимого для управления болью (см. рисунок).

Обучение пациентов с хронической болью адаптивному поведению снижает интенсивность боли и увеличивает ее переносимость. Стратегии преодоления боли, таким образом, направлены на изменение восприятия пациентом интенсивности боли и улучшение способности справляться с ней и продолжать повседневную активность, в то время как пассивные копинг-стратегии (поиск помощи от других людей, лучших лекарств, избегание физической активности из-за страха боли и повреждения) сопровождаются более сильной болью, тревожными и депрессивными расстройствами. Полученные данные объективно доказывают целесообразность применения адаптивных дозированных физических упражнений в реабилитации пациентов с хронической люмбагией.

ЛИТЕРАТУРА

- Bigos SJ, Davis GE. Scientific basis for recommendation to elderly limited by low back symptoms. *Clin Geriatr.* 1999;7(7):41–53.
- Парфенов ВА. Диагноз и лечение при болях в спине. *Русский медицинский журнал.* 2004;12(2):115–9. [Parfenov VA. The diagnosis and treatment at a back pains. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2004;12(2):115–9. (In Russ.)]
- Герасимова ОН, Парфенов ВА. Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис®) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;(2):68–73. [Gerasimova ON, Parfenov VA. Clinical experience with meloxicam (Movalis®) in nonspecific back pain and radiculopathy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;(2):68–73. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-387>.
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 368 p.]
- Подчуфарова ЕВ. Лечение острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. Справочник поликлинического врача. 2006;4(4):57–60. [Podchufarova EV. Treatment of sharp pain syndromes of lumbar and sacral localization. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2006;4(4):57–60. (In Russ.)]
- Григорьева ВН. Психосоматические аспекты нейрореабилитации. В кн.: Хронические боли. Нижний Новгород: Изд-во НГМА; 2004. С. 78–144, 212–55. [Grigor'eva VN. Psychosomatic aspects of neurerehabilitation. In: *Khronicheskie boli* [Chronic pains]. Nizhnii Novgorod: Izd-vo NGMA; 2004. P. 78–144, 212–55.]
- Gatchel RJ, Gardea MA. Lower back pain: psychosocial issues. Their importance in predicting disability, response to treatment and search for compensation. *Neurologic clinics.* 1999;17:149–66. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8619\(05\)70119-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8619(05)70119-5).
- Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinesiophobia: a new view of chronic pain behavior. *Pain Management.* 1990;3:35–43.
- Vlaeyen JW, KoleSnijders AM, Boeren RG, van Eek H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain.* 1995;62(3):363–72. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00279-N](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(94)00279-N).
- Кукушкин МЛ. Механизмы хронизации болевых синдромов. Патогенез. 2005;1:16–7. [Kukushkin ML. Mechanisms of synchronization of pain syndromes. *Patogenez.* 2005;3(1):16–7. (In Russ.)]
- Кукушкин МЛ. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. *Русский медицинский журнал.* 2007;15(10):827. [Kukushkin ML. Etiopatogenetic principles of treatment of chronic pain. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2007;15(10):827. (In Russ.)]
- Von Roenn J, Paice JA, Preodor ME. Current diagnosis&treatment of pain. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2006. P. 364.
- Данилов АВ, Голубев ВЛ. О концептуальной модели перехода острой боли в хроническую. *Русский медицинский журнал.* Специальный выпуск. Болевой синдром. 2009;17:11–4. [Danilov AV, Golubev VL. About conceptual model of transition of an acute pain to the chronic. *Russkii meditsinskii zhurnal.* Special issue «Bolevoi sindrom». 2009;17:11–4. (In Russ.)]
- Парфенов ВА. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.* 2009;(1):1922. [Parfenov VA. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya i psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2009;(1):19–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-17>.
- Last AR, Hulbert K. Chronic low back pain: evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2009 Jun 15;79(12):1067–74.
- Подчуфарова ЕВ. Боль в пояснично-крестцовой области: организация помощи пациентам в Великобритании. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(2):75–80. [Podchufarova EV. Lumbosacral pain: Delivery of care to patients in the United Kingdom. *Neurologiya, neiropsikhiatriya i psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2):75–80. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-75-80>.
- Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine.* 2000 Nov 15;25(22):2940–52.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene KE. State-trait anxiety inventory test manual for form X. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1970.
- Ханин ЮП. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Ленинград: ЛНИИФК, 1976. 18 с. [Khanin YuP. *Kratkoe rukovodstvo k primeneniyu shkaly reaktivnoi i lichnostnoi trevozhnosti Ch.D. Spilbergera* [The short management to application of a scale of jet and personal uneasiness of Ch.D. Spilberger]. Leningrad: LNIIIFK, 1976. 18 p.]

20. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consul Clin Psychol.* 1974;42:861–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/h0037562>.
21. Белова АН, Шепетова ОН. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников. Москва: Антидор; 2002. 439 с. [Belova AN, Shepetova ON. *Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoj reabilitatsii: Rukovodstvo dlya vrachej i nauchnykh rabotnikov* [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation: the management for doctors and scientists]. Moscow: Antidor; 2002. 439 p.]
22. Бубновский СМ. Руководство по кинезиотерапии. 2-е изд., доп. Москва; 2004. 112 с. [Bubnovskii SM. *Rukovodstvo po kinezioterapii* [Guide to a kineziterapiya]. 2nd ed. Moscow; 2004. 112 p.]
23. Черненко ОА, Ахадов ТА, Яхно НН. Соотношение клинических данных и результатов магнитно-резонансной томографии при болях в пояснице. Неврологический журнал. 1996;2:12–6. [Chernenko OA, Akhadov TA, Yakhno NN. Ratio clinical yielded and results of a magnetic-resonance tomography at a waist pains. *Nevrologicheskii zhurnal.* 1996;2:12–6. (In Russ.)]
24. Boden SD, McCowin SR, Davis DO, et al. Abnormal magnetic-resonance scans of the cervical spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;72:1178–84.
25. Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. [Review]. *Eur Spine J.* 2011;20(1):19–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-010-1518-3>.
26. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006;15(2):192–300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-006-1072-1>.
27. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara AV, et al. Meta-analysis: exercise therapy for non-specific low back pain. *Ann Intern Med.* 2005;142:765–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00013>.

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

Куприянова И.Е.¹, Ефанова Т.С.¹, Захаров Р.И.²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск, Россия; ²Кафедра психотерапии и сексологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия
¹634014, Томск, ул. Алеутская, 4; ²123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Психотерапевтическая коррекция и реабилитация нарушений психического здоровья у беременных с угрозой невынашивания

Цель исследования – изучение эффективности психотерапевтической коррекции нарушений психического здоровья у беременных с угрозой невынашивания.

Пациенты и методы. Проведена психотерапевтическая коррекция психических расстройств и донозологических нарушений у 84 беременных с угрозой невынашивания (возраст от 18 лет до 41 года). Эффективность проведенных мероприятий оценивали с помощью опросника качества жизни, шкалы Spielberger–Ханина, шкалы оценки эффективности терапии больных с пограничными состояниями. Проанализированы исходы родов в зависимости от способа ведения данного контингента беременных. Оценку состояния здоровья новорожденных проводили неонатологи родильных домов.

Результаты и обсуждение. После проведенной психотерапевтической коррекции показатели качества жизни у беременных с угрозой невынашивания из основной группы стали достоверно выше, чем у беременных из группы сравнения. Уровень реактивной и личностной тревожности беременных основной группы достоверно снизился. Наиболее «успешными» в плане психотерапевтической реабилитации оказались беременные с астеническим вариантом донозологических состояний, а также беременные с диагнозами регистра F40–48 по МКБ-10. На фоне проведения программы психотерапевтического сопровождения отмечены единичные случаи неполного выздоровления. У 100% женщин в основной группе беременность окончилась рождением в срок доношенных детей. У беременных из основной группы с донозологическими состояниями и психическими расстройствами родовый акт протекал достоверно быстрее, чем у беременных из группы сравнения. Выявлены достоверно более высокие показатели физического состояния новорожденных от рожениц основной группы.

Таким образом, показана высокая эффективность психотерапии, которая дополняет комплексную систему лечебных мероприятий у женщин с угрозой невынашивания, сопровождающейся психическими нарушениями.

Ключевые слова: беременность; психотерапия; угроза невынашивания; качество жизни; уровень тревожности; новорожденные.

Контакты: Ирина Евгеньевна Куприянова; irinakupr@rambler.ru

Для ссылки: Куприянова ИЕ, Ефанова ТС, Захаров РИ. Психотерапевтическая коррекция и реабилитация нарушений психического здоровья у беременных с угрозой невынашивания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(4):46–50.

Psychotherapeutic correction and rehabilitation of mental disorders in pregnant women with threatened miscarriage

Kupriyanova I.E.¹, Efanova T.S.¹, Zakharov R.I.²

¹Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia;

*²Department of Psychotherapy and Sexology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Russia
¹4, Aleutskaya St., Tomsk 634014; ²2/1, Barrikadnaya St., Moscow 123995*

Objective: to study the efficiency of psychotherapeutic correction of mental disorders in pregnant women with threatened miscarriage.

Patients and methods. Psychotherapy for mental disorders and prenosological conditions was performed in 84 pregnant women aged 18 to 41 years with threatened miscarriage. The efficiency of performed measures was evaluated using the quality of life questionnaire, Spielberger–Hanin's scale, and a therapy efficiency assessment scale in patients with borderline states. Delivery outcomes were analyzed in relation to management tactics in this cohort of pregnant women. The health status of newborn infants was assessed by the neonatologists of maternity hospitals.

Results and discussion. After psychotherapeutic correction, the quality-of-life indicators in the pregnant women with threatened miscarriage from the study group were significantly higher than in those from the comparison group. The level of reactive and personality anxiety significantly decreased in the pregnant women in the study group. The pregnant women with the asthenic variant of prenosological conditions and those who had ICD-10 diagnoses F40-48 were most successful in the context of psychotherapeutic rehabilitation. Sporadic cases of incomplete recovery were noted when psychotherapeutical support was got. In the study group, pregnancy resulted in full-term babies in 100% of the women. In the pregnant women with prenosological conditions and mental disorders from the study group, parturition proceeded significantly more rapidly than in those from the comparison study. Significantly higher physical quotients were found in the newborn babies from the study group parturients.

The psychotherapy that supplements the complex system of therapeutic measures has been shown to be highly effective in the women with threatened miscarriage accompanied by mental disorders.

Key words: pregnancy; psychotherapy; threatened miscarriage; quality of life; anxiety level; newborn babies.

Contact: Irina Evgenyevna Kupriyanova; irinakupr@rambler.ru

For reference: Kupriyanova IE, Efanova TS, Zakharov RI. Psychotherapeutic correction and rehabilitation of mental disorders in pregnant women with threatened miscarriage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):46–50.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-46-50>

В настоящее время одним из ведущих направлений работы здравоохранения является повышение репродуктивного здоровья и уровня рождаемости. В современной психиатрии приоритетное направление в терапии, реабилитации и профилактике пограничных психических расстройств принадлежит комплексному, многостороннему мультидисциплинарному подходу [1–3]. Всесторонняя оценка социальной адаптации, выявление слабых сторон качества жизни (КЖ) и их психотерапевтическая коррекция – задача психотерапевтов в новых социально-экономических условиях.

Психотерапевтическая и психопрофилактическая подготовка беременных на дородовом этапе позволяет в 1,5 раза чаще родоразрешать женщин без медикаментозного обезболивания [4]. Бесспорным преимуществом использования психотерапевтических методов является отсутствие тератогенного влияния на развивающийся плод, в отличие от медицинских препаратов, а также благотворное влияние на лактацию [5]. Применение техник релаксации позволяет корректировать нарушенное психоэмоциональное состояние, снизить степень эмоционального напряжения [6]. На фоне психокоррекционных мероприятий снижается процент временной утраты нетрудоспособности во время беременности (19%), госпитализаций (9,4%), повышается вероятность рождения здоровых детей [7, 8]. В зарубежной литературе описано эффективное воздействие психотерапии на депрессивные расстройства беременных и рожениц. M.W. O’Hara и соавт. [9], M.G. Spinelli и соавт. [10], N.K. Grote и соавт. [11] представили профилактическую подготовку к беременности как программу, повышающую КЖ беременных. Эмоциональный статус беременных, которые принимали участие в превентивных программах, был достоверно выше. На фоне психокоррекционной программы на 5,2% снижается число преждевременных родов, а количество осложнений в родах – до 37,1% [12].

В настоящее время, по ряду причин, акушеры-гинекологи уделяют недостаточное внимание выявлению, диагностике и терапии психопатологии беременных. Вместе с тем степень тяжести течения беременности при патологии взаимосвязана с психическим состоянием женщины, присутствием значимых социально-стрессовых воздействий и имеющимися личностными психологическими проблемами. Это значительно усложняет ход родов, уменьшает вероятность рождения здорового потомства. **Цель** исследования – оценить эффективность проведенной психотерапевтической и психореабилитационной работы у беременных с угрозой невынашивания, имеющих различные уровни нарушений психического здоровья.

Пациенты и методы. Выборка проводилась на базе женской консультации при клинической больнице №1 г. Новосибирска, в нее вошли 146 беременных (средний возраст $26,93 \pm 4,1$ года). В результате исследования определены группы психического здоровья: «условно здоровые», «психоадаптивные и психодезадаптивные состояния» (ПАС-ПДАС) и «психические расстройства» (ПР). Преобладали беременные с ПР (60,33%), беременных с ПАС-ПДАС было

44 (36,36%). У 4 (3,31%) женщин с угрозой невынашивания беременности ПР не выявлено. В основе исследования лежал клинический метод: анкетирование с выяснением семейного, психического, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза. Клинико-психопатологическое исследование включало: шкалу самооценки уровня реактивной и личностной тревожности (Ч.Д. Спилбергер, Ю.Л. Ханин), «Розу качества жизни» по И.А. Гундарову (1995), опросник механизмов совладания со стрессом Е. Heim и опросник жизненного стиля («Life style index») Келлермана–Плутчика, адаптированный Е.Б. Клубовой. Исследования по шкале самооценки Спилбергера–Ханина и уровню КЖ проводились двукратно: до начала и по окончании курса психотерапии. Эффективность проведенных мероприятий оценивали с помощью «Шкалы оценки эффективности терапии больных пограничными состояниями» (В.Я. Семке, 1980).

С 2011 г. в женской консультации внедрена программа психопрофилактической подготовки к родам, разработанная Р.И. Захаровым (2001).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета программ Statistica 60 (StatSoft Inc., США) с использованием описательной статистики, параметрического t-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Спирмана, непараметрического критерия Манна–Уитни для зависимых показателей, метода корреляционных путей (Л.Д. Выханду, 1964). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05, соответственно доверительная вероятность составила 0,95.

Результаты и обсуждение. Психологический профиль беременных с угрозой невынашивания характеризовался высоким уровнем тревожности, нарушением механизмов совладания со стрессом в когнитивной и эмоциональной сфере, использованием инфантильных защит. Эти показатели оказывали существенное влияние на формирование психических расстройств.

Субъективная оценка суммарного КЖ у женщин с донозологическими состояниями была достоверно выше ($p < 0,001$), чем при психопатологии. У женщин с донозологическими состояниями выявлена более высокая оценка по уровню психологического ($p < 0,001$) и физического статуса ($p < 0,001$). Во всех группах минимально оценивались следующие категории: душевное равновесие, жилище, отдых, развлечения, здоровье, материальное положение и работа.

Выявлены достоверные различия при исследовании уровня реактивной ($p < 0,001$) и личностной тревожности ($p < 0,001$) у женщин с донозологическими и психическими расстройствами. Обнаружены обратные корреляционные связи показателей тревожности и дефиниций КЖ, а также то, что реактивная тревожность в большей степени, чем личностная, коррелирует с показателями КЖ.

Исследование неблагоприятных факторов выявило, что формирование психических нарушений при угрозе невынашивания беременности обусловлено возрастом бере-

менной, наличием генитальной патологии, экстрагенитальных и социально-психологических факторов.

Психопрофилактическая подготовка к родам проводилась в три этапа: вводный, этап коррекции и закрепляющий.

Психокоррекционная и реабилитационная тактика работы с беременными, имеющими психические нарушения, выстраивалась следующим образом. После установления раппорта между врачом и беременной осуществлялась работа по повышению уровня информированности последней. Собственно психотерапия была направлена на работу с личностью, психотравмами, коррекцию неадаптивных стратегий совладания, перевод «примитивных» механизмов психологической защиты в более зрелые путем изменения отношения в микросоциуме. Использовались эмоционально-стрессовая, нейролингвистическая, рациональная и когнитивно-поведенческая психотерапия, элементы транзактного анализа, эриксоновского гипноза, семейная психотерапия. Комплекс психотерапевтических мероприятий представлял собой индивидуально подобранный набор подходов и техник. Он был ориентирован на осознание деструктивного стереотипа мышления и, как следствие, патологического личностного реагирования на разного рода психотравмирующие воздействия, коррекцию эмоциональных реакций и формирование позитивного мышления [13].

В процессе психотерапии донозологических состояний при дистимическом варианте ПАС-ПДАС на коррекционном этапе проводились преимущественно позитивная психотерапия и обучение навыкам самопомощи (телесно-ориентированный компонент патогенетически ориентированной этиологической психотерапии), саморегуляция с элементами аутогенной тренировки. При астеническом и соматовегетативном варианте более пристальное внимание уделялось саморегуляции.

При проведении психотерапии психических расстройств депрессивного спектра акцент делался на психотерапевтическом сопровождении беременных, нейролингвистическом программировании, гетеро- и аутогенной тренировке, саморегуляции, обучении навыкам самопомощи (телесно-ориентированный компонент этиологической психотерапии), когнитивно-поведенческой терапии. При психотерапии беременных с невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами в основу коррекционного этапа ложилась рациональная и эмоционально-стрессовая терапия. При расстройствах личности и поведения у взрослых фокус внимания был направлен на поведенческую и семейную терапию, гетеро- и аутогенную тренировку с постепенным переводом на аутогенное проведение сеансов релаксации.

При наличии расстройств, обусловленных повреждением или дисфункцией головного мозга, в программу включался телесно-ориентированный компонент патогенетически ориентированной этиологической психотерапии.

Профилактическая составляющая программ была направлена на облегчение воздействия психогенных факторов

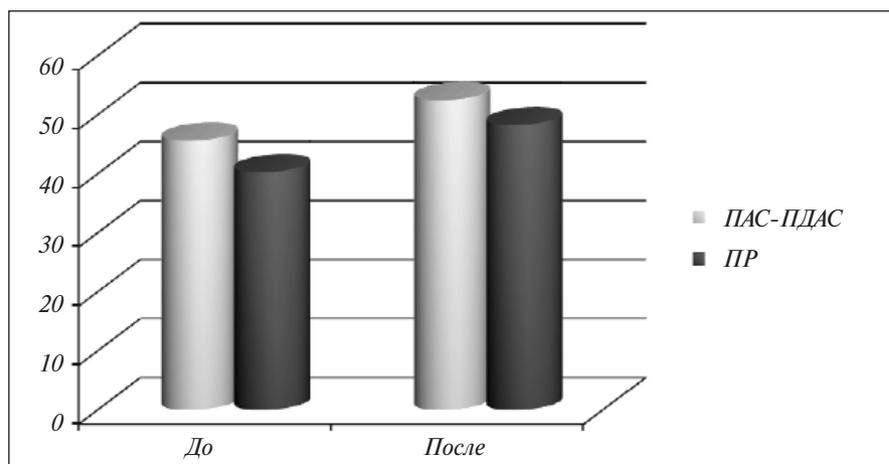


Рис. 1. Уровень общего КЖ до и после психотерапии

риска прерывания беременности, а также обязательные компоненты лечебно-охранительного режима: регулирование режима сна—труда—отдыха, выполнение релаксационных заданий, занятия физическими упражнениями и дезактуализацию психогений.

Клиническая эффективность комплексных программ выражалась в исчезновении или уменьшении психопатологических проявлений либо значительном снижении тяжести тревожных и депрессивных проявлений, что подтверждалось показателями клинических шкал. КЖ после психотерапии при ПАС-ПДАС и ПР достоверно повысилось ($p < 0,001$) по сравнению с тестированием до психотерапии (рис. 1).

После психотерапии отмечалось достоверное снижение уровней реактивной и уровня личностной тревожности ($p < 0,001$ в обоих случаях) у беременных с угрозой невынашивания и с ПР. Аналогично выявлено достоверное снижение уровней реактивной и личностной тревожности ($p < 0,001$ в обоих случаях) среди беременных с донозологическими состояниями (рис. 2).

После проведенной психотерапевтической коррекции при снижении уровня тревожности у беременных с психопатологией наблюдалась смена личностных ориентиров. У беременных с ПАС-ПДАС прослеживался слом корреляционных связей со стороны реактивной тревожности и характеристик КЖ.

Исходя из данных таблицы, наиболее «успешными» в плане психотерапевтической реабилитации оказались беременные с астеническим вариантом донозологических состояний, а также беременные с диагнозами регистра F40—48 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). На фоне проведения программы психотерапевтического сопровождения отмечены лишь единичные случаи неполного выздоровления и ни одного состояния без динамики. Имеет место предположение о том, что это обусловлено подвижностью и обратимостью донозологических состояний у беременных.

Что касается исходов родов, у 100% женщин в основной группе беременность окончилась родами в срок доношенными детьми. У беременных основной группы, страдающих донозологическими состояниями ($p < 0,01$) и ПР ($p < 0,05$), родовый акт протекал достоверно короче, чем у беременных группы сравнения. Самопроизвольными родами окончилась беременность у 26 (74,28%) жен-

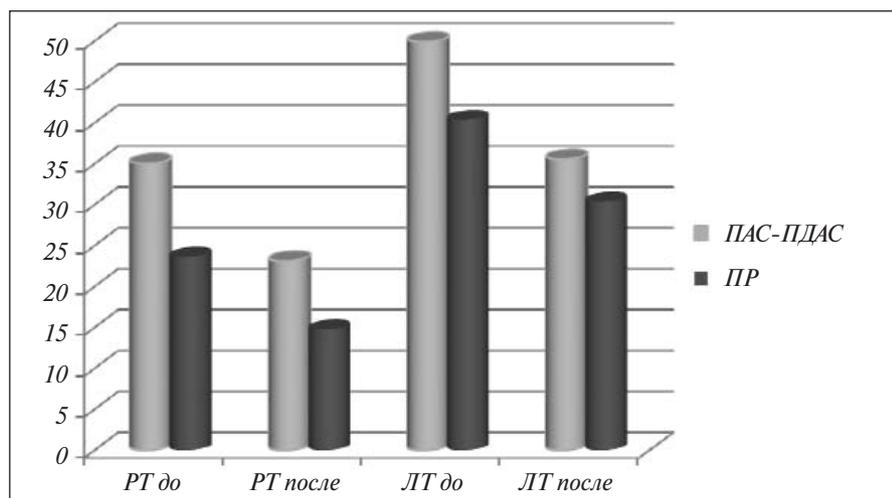


Рис. 2. Результаты тестирования по шкале Спилберга–Ханина до и после психотерапии. РТ – реактивная тревожность, ЛТ – личностная тревожность

1 (11,11%) ребенок с массой тела 500 г – 6–6 баллов. У женщин основной группы, имеющих психопатологию, состояние 23 (46%) детей было оценено в 7–7 или 7–8 баллов по шкале Апгар, 24 (48%) детей – в 8–8 или 8–9 баллов, 3 (6%) детей – в 9–10 баллов. У беременных из группы сравнения с психопатологией состояние 13 (56,53%) детей оценено по Апгар в 7–7 или 7–8 баллов, 4 (17,39%) детей – в 8–8 или 8–9 баллов, в 1 (4,35%) случае (преждевременные роды ребенком с массой тела 500 г) баллы по Апгар 6–6; 5 (21,73%) беременностей закончились самопроизвольным прерыванием.

При анализе реактивной и личностной тревожности достоверных различий между группами здоровых

Оценка эффективности проводимых мероприятий в зависимости от заболевания и уровня ПР

| Патология | Вид | Всего | Исход | | | |
|-------------------------------|--|-------|-------|----|---|---|
| | | | А | В | С | Д |
| Донозологические расстройства | Астеническое с психической слабостью | 17 | 16 | 1 | – | – |
| | Астеническое с физической слабостью | 8 | 8 | – | – | – |
| | Дистимическое | 5 | 2 | 3 | – | – |
| | Соматовегетативное | 5 | 3 | 2 | – | – |
| ПР | F32 Легкий депрессивный эпизод | 6 | 1 | 3 | 2 | – |
| | F40 | 3 | 3 | – | – | – |
| | F41 | 2 | 2 | – | – | – |
| | F42 | 1 | – | 1 | – | – |
| | F43 Смешанная тревожная и депрессивная реакция | 20 | 16 | 4 | – | – |
| | F44 | 7 | 5 | 2 | – | – |
| | F45 | 2 | 2 | – | – | – |
| | F48 Неврастения | 5 | 3 | 1 | 1 | – |
| | F60 | 3 | 2 | 1 | – | – |
| | F 06 | 1 | – | – | 1 | – |
| Итого | | 85 | 63 | 18 | 4 | – |

Примечание. А – полное выздоровление, В – значительное выздоровление, С – неполное выздоровление, Д – состояние без динамики.

щин с ПАС-ПДАС и в 34 (68%) – с психопатологией в основной группе. Вместе с тем оперативное родоразрешение проведено у 55,55% беременных с ПАС-ПДАС и 39,12% с психопатологией из группы сравнения. У 5 женщин с психопатологией из группы сравнения беременность прервалась до 22 нед, в анамнезе этих беременных имело место привычное невынашивание.

Масса тела при рождении у детей женщин из основной группы с донозологическими состояниями ($p < 0,05$ при $t = 1,84$) и у детей женщин с психопатологией ($p < 0,01$ при $t = 2,81$) был достоверно выше. Рост при рождении у детей женщин из исследуемых групп не различался. Показатели по шкале Апгар у детей, рожденных от матерей с ПАС-ПДАС основной группы, таковы: 8 (22,85%) детей – 7–8 баллов, 23 (65,72%) ребенка – 8–9 баллов и 4 (11,43%) ребенка – 9–10 баллов. В группе сравнения: 6 (66,67%) детей – 7–8 баллов, 2 (22,22%) ребенка – 8–8 баллов,

беременных и беременных с угрозой невынашивания без психических нарушений выявлено не было. При этом выявлены достоверные различия при исследовании реактивной и личностной тревожности ($p < 0,0005$ в обоих случаях) у беременных с угрозой невынашивания, с выявленными донозологическими и психическими расстройствами.

Проведение психотерапии показывает высокую эффективность у беременных с угрозой невынашивания как по клиническим шкалам, так и по уровню КЖ, способствует оптимизации родовой деятельности и улучшению физических показателей новорожденных. Это обосновывает необходимость включения психотерапевтической работы с беременными как обязательного вида терапии, решающей клинические, психологические и социальные проблемы, и дополняет комплексную систему лечебных мероприятий у женщин с угрозой невынашивания, сопровождающейся психическими нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семке ВЯ, Ветлугина ТП, Невидимова ТИ. Клиническая нейроиммунопатология. Томск: РАСКО; 2003. [Semke VYa, Vetlugina TP, Nevidimova TI. *Klinicheskaya nejroimmunopatologiya* [Clinical neuroimmunology]. Tomsk: RASKO; 2003. 298 p.]
2. Рыбалко МИ, Кузенкова НН, Трешутин ВА. Поведенческие и пограничные психические расстройства у подростков. Томск: Издательство ТГУ; 2003. 182 с. [Rybalko MI, Kuzenkova NN, Treshutin VA. *Povedencheskie i pogranichnye psihicheskie rasstrojstva u podrostkov* [Behavioral and borderline mental disorders in adolescents]. Tomsk: Izdatel'stvo TGU; 2003. 182 p.]
3. Семке ВЯ, Епанчинцева ЕМ. Душевные кризы и их преодоление. Томск: Издательство ТГУ; 2005. 212с. [Semke VYa, Epanchinцева EM. *Dushevnye krizy i ih preodolenie* [Emotional crises and their overcoming]. Tomsk: Izdatel'stvo TGU; 2005. 212 p.]
4. Немцева ТВ. Влияние психопрофилактической подготовки и индивидуальной поддержки в родах на эффективность обезболивания и исходы родов. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2005. 23 с. [Nemceva TV. *Vliyanie psikhoprofilakticheskoy podgotovki i individual'noy podderzhki v rodakh na effektivnost' obezbolivaniya i iskhody rodov* [The influence of psychoprophylactic program and individual support in the childbirth on the effectiveness of anesthesia and birth outcomes: Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Barnaul; 2005. 23 p.]
5. Захаров РИ. Особенности психических расстройств при гестозах (клиника, психотерапевтическая коррекция, профилактика). Дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2001. 127 с. [Zakharov RI. *Osobennosti psihicheskikh rasstrojstv pri gestoazah (klinika, psihoterapevticheskaya korrekciya, profilaktika)* [Speciality of mental disorders in gestosis (clinic, psychotherapeutic correction, prevention): Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Novosibirsk; 2001. 127p.]
6. Прохоров ВН, Прохорова ОВ, Петросян ЕА. Возможности применения методики психофизической релаксации при психоэмоциональном напряжении у беременных. Уральский медицинский журнал. 2007;(2):64–6. [Prohorov VN, Prohorova OV, Petrosyan EA. The possibility of using methods of psychophysical relaxation during emotional stress in pregnant. *Uralskiy medicinskiy journal*. 2007;(2):64–6. (In Russ.)]
7. Турченко НМ. Использование гипносуггестивной психотерапии в ведении осложненной беременности при различной стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод». Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2005. 23 с. [Turchenko NM. *Ispol'zovanie gipnosuggestivnoj psihoterapii v vedenii oslozhnennoj beremennosti pri razlichnoj stereofunkcional'noj organizacii sistemy «mat'-placenta-plod»* [Using of gipnosuggestive psychotherapy in the management of complicated pregnancies at the different stereotactically organization of system "mother-placenta-fetus": Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 2005. 23 p.]
8. Ширинян ЛВ. Роль психофизиологической адаптации во время беременности в профилактике гестационных и перинатальных осложнений. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск; 2006. 25 с. [Shirinyan LV. *Rol' psihofiziologicheskoy adaptacii vo vremya beremennosti v profilaktike gestacionnyh i perinatal'nyh oslozhenij* [The role of psycho-physiological adaptation during pregnancy in the prevention of gestational and perinatal complications: Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Blagoveszhensk; 2006. 25 p.]
9. O'Hara MW, Stuart S, Gorman LL, Wenzel A. Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(11):1039–45. DOI: 10.1001/archpsyc. 57.11.1039.
10. Spinelli MG, Endicott J. Controlled clinical trial of interpersonal psychotherapy versus parenting education program for depressed pregnant women. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):555–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.555>.
11. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, et al. Meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1012–24. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry. 2010.111.
12. Рыбалка АН, Глазков ИС, Глазкова ИБ. Психологическая адаптация женщин во время беременности и после родов. Здоровье Украины. 2011;3(42):44–9. [Rybalka AN, Glazkov IS, Glazkova IB. [The psychological adaptation of women during pregnancy and after childbirth]. *Zdorovje Ukrainy*. 2011;3(42):44–9. (In Russ.)]
13. Пезешкиан Н. Психосоматика и позитивная психотерапия. Москва: Институт позитивной психотерапии; 2009. 464 с. [Pezeshkian N. *Psihosomatika i pozitivnaya psihoterapiya* [Psychosomatics and positive psychotherapy]. Moscow: The Institute of positive psychotherapy; 2009. 464 p.]

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.

Преображенская И.С., Сницкая Н.С.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Некоторые генетические аспекты развития и лечения болезни Альцгеймера

В статье представлены современные данные о возникновении и развитии болезни Альцгеймера (БА) – заболевания, проявляющегося неуклонным снижением памяти. БА широко распространена в современной популяции; согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в XXI в. следует ожидать эпидемии этого заболевания. Причиной роста заболеваемости являются особенности современной информационной сферы – рост объемов информации, ее низкое качество, сложность обработки, изменение паттернов обучения, низкая приспособленность человека к жизни в информационном пространстве, стрессы, тревожные расстройства, социальная изоляция. Крайне важны и генетические факторы, как непосредственно приводящие к развитию БА, так и опосредованно влияющие на возможность ее возникновения. В настоящее время генетический банк мутаций, так или иначе связанных с развитием БА, содержит сведения более чем о 300 вариантах различных мутаций. Генетическая предопределенность данного заболевания, согласно данным большинства исследователей, оказывает негативное влияние на прогноз и перспективу лечения пациентов. Нами проанализировано распределение наследственных форм БА в российской популяции. Исследование выполнено на базе клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Оценена заболеваемость БА в зависимости от возраста, сопутствующей патологии, тяжести когнитивных нарушений, характера течения заболевания. В исследование были включены пациенты, удовлетворявшие международным критериям БА, все – с доказанным наследственным анамнезом заболевания. Оценка анамнеза проводилась методом анкетирования. Картирование генома не выполнялось. Проведенное исследование позволило выявить некоторые особенности течения и клинической картины как генетически детерминированной БА в целом, так и, в частности, сенильной и пресенильной ее форм.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; генетические факторы; наследственная форма.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@yandex.ru

Для ссылки: Преображенская ИС, Сницкая НС. Некоторые генетические аспекты развития и лечения болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(4):51–58.

The development and treatment of Alzheimer's disease: Some genetic aspects Preobrazhenskaya I.S., Snitskaya N.S.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991*

The paper gives an update on the occurrence and development of Alzheimer's disease (AD), a condition manifesting itself as a steady reduction in memory. AD is common in the modern population. The reason for its higher incidence rate is the specific features of the current information sphere. Genetic factors that both directly lead to the development of AD and indirectly influence its occurrence are also imperative. At the present time, the genetic bank of mutations associated with the development of AD contains information on more than 300 different mutations. Genetic predetermination of this disease has a negative impact on prognosis and prospects for patient treatment.

Patients and methods. The distribution of hereditary forms of AD in a Russian population was analyzed at the Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. The investigation enrolled 46 patients (13 men and 33 women) who met the international criteria for AD; all had its proven hereditary history. The patients' mean age was 73.7 ± 8.3 years in the men and 73.4 ± 8.5 in the women; the mean disease duration was 29.6 ± 12.4 and 28.0 ± 18.8 months, respectively. The incidence of AD was estimated depending on age, comorbidity, degree of cognitive impairments, and pattern of the disease. Its history was rated using a questionnaire. No genome mapping was carried out.

Results and discussion. The patients were divided into two groups: 1) presenile AD (age at its onset less than 65 years; $n=8$) and 2) senile AD (age at its onset more than 65 years; $n=38$). There was a preponderance of patients with mild dementia in both groups; however, in the patients with senile AD, the latter was diagnosed at the stage of moderate cognitive impairments in 7.9% of cases. Comorbidity was mild in all the patients. Depression and behavioral disorders were noted in half of the patients with AD; at the same time, behavioral and emotional disorders were significantly more common in the presenile and senile AD groups, respectively. The prevalence of senile AD was shown to be 4.7 times greater than that of presenile AD, as shown by our data.

The performed investigation could reveal some features of the course and clinical presentation of both genetically determined AD as a whole and its senile and presenile forms in particular.

Key words: genetic factors of Alzheimer's disease; hereditary form of Alzheimer's disease; presenile Alzheimer's disease; senile Alzheimer's disease.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@yandex.ru

For reference: Preobrazhenskaya IS, Snitskaya NS. The development and treatment of Alzheimer's disease: Some genetic aspects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):51–58.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-51-58>

В последние годы болезнь Альцгеймера (БА) стала предметом пристального изучения врачей и исследователей многих специальностей. БА — одна из распространенных форм старческой деменции. В развитых странах ею страдают 2–5% лиц старше 60 лет и 11–20% лиц старше 70 лет [1]. К 2050 г. согласно математическому моделированию удельный вес БА среди всех случаев деменции будет составлять около 55% [2]. Важность этих значений невозможно переоценить — не случайно БА названа чумой XXI в.

Несмотря на огромный объем накопленных в последние десятилетия знаний о биологических основах БА, необходимо признать, что этиология подавляющего большинства случаев заболевания до сих пор остается неизвестной. Расшифровка патогенеза и особенностей нейрохимии приблизит человечество к решению глобальной проблемы продления полноценной жизни [3]. Следует отметить, что в последнее время начинает ставиться под сомнение правильность основной гипотезы происхождения заболевания, согласно которой развитие клинической симптоматики при БА является следствием отложения в веществе головного мозга нерастворимого амилоидного белка.

Важнейшим при анализе причин развития и особенностей клинического течения БА является генетический подход. Генетическая предрасположенность, неблагоприятные факторы и возраст являются наиболее четко определенными факторами риска развития БА.

В настоящее время известны четыре основные генные мутации, связанные с данным заболеванием [4]:

1. Мутация гена белка — предшественника амилоида (*APP*). Ген локализован на 21-й хромосоме. Тип наследования — аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью [5].

2. Мутация гена белка пресенилина 1 (*PSEN1*), локализующегося на 14-й хромосоме [6].

3. Мутация гена белка пресенилина 2 (*PSEN2*), локализующегося на 1-й хромосоме. Мутация как пресенилина 1, так и пресенилина 2 наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Первые три мутации чаще встречаются у пациентов с ранним (пресенильным) развитием БА.

4. Мутация гена, кодирующего четвертую изоформу аполипопротеина Е (*e4-APOE*), который локализуется на 19-й хромосоме. С ней связаны семейные случаи БА с поздним началом и большинство спорадических случаев. Наследование — аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью [7].

Проведенные исследования показали, что мутации генов пресенилина 1 и пресенилина 2 встречаются у 30–70% пациентов с БА, мутации *APP* — менее чем в 5% случаев семейных форм БА с ранним началом. *APOE e4* является одним из факторов риска в 30–50% всех случаев БА. Естественно, в значительной части случаев БА отмечается несколько генетических факторов, которые потенциально могут лежать в основе развития заболевания.

Согласно существующей на настоящий момент версии патогенеза БА образование амилоидных бляшек является

результатом патологического процессинга *APP*, который в свою очередь состоит из 695–700 аминокислот и представляет собой нормальную составляющую мембран нейронов и клеток других тканей [8–11]. Биологическая функция *APP* состоит в регуляции синаптогенеза и нейрональной трансмиссии, а также в обеспечении внеклеточной адгезии и миграции. Показано, что *APP*-связывающие белки играют ведущую роль в регуляторных механизмах развития мозга. Так, Fe65-белки передают *APP*-зависимый сигнал о расположении нейронов в развивающейся коре головного мозга, mDab1 принимает участие в рилиновой сигнализации при развитии неокортекса. Другие белки модулируют синаптическую пластичность, стимулируют развитие дендритов, внося вклад в работу механизмов памяти и обучения.

Собственно *APP* (рис. 1) относится к семейству трансмембранных гликопротеинов 1-го типа. Этот белок состоит из гидрофильного N-терминального внеклеточного домена, гидрофобного трансмембранного домена и С-терминального цитоплазматического домена. N-терминальный богатый цистеином участок внеклеточного домена *APP* включает фрагмент, подобный фактору роста, и медь-связывающий фрагмент [12, 13].

Интересно, что нехватка амилоида в мозге может быть так же вредна для человека, как и его избыток. Если избыток белка грозит развитием БА, то его недостаток приводит к проблемам в усвоении новой информации и к забывчивости. Таким образом, вредоносным является не сам белок, а достижение его отложениями некоторой «критической» массы.

Большая часть *APP* деградирует в эндоплазматическом ретикулуме, и только небольшая доля этого белка подвергается неамилоидогенному или амилоидогенному процессингу с образованием активных фрагментов. При каталитическом действии протеазы, условно обозначенной как γ -секретеза, по неамилоидному пути происходит образование двух пептидов — р3 (3 кДа) и С7 (7 кДа), функции которых пока неизвестны. В условиях избыточной синтеза *APP* активируется патологический амилоидный путь. Патологический процессинг заключается в последовательной «нарезке» (клиппировании) *APP* с помощью ферментов β - и γ -секретаз на отдельные фрагменты с карбоксильными концами (CTFs) — фрагменты β -амилоида. При этом состоящий из 42 аминокислот β -амилоид [14] склонен к быстрой агрегации; именно эта форма амилоидного белка является основной формой нейротоксичного β -амилоида, откладывающегося при БА как диффузно, так и в сенильных бляшках в межклеточном пространстве головного мозга [4, 15].

Оксидативный стресс — важная составляющая патогенеза нейродегенераций вообще и БА в частности. Он прямо связан с амилоидогенезом, поскольку при избыточной аккумуляции *APP* в митохондриях в виде трансмембранного белка последний вызывает митохондриальную дисфункцию и угнетение энергетического метаболизма [16]. В условиях гипоксии митохондрии клеток начинают производить боль-

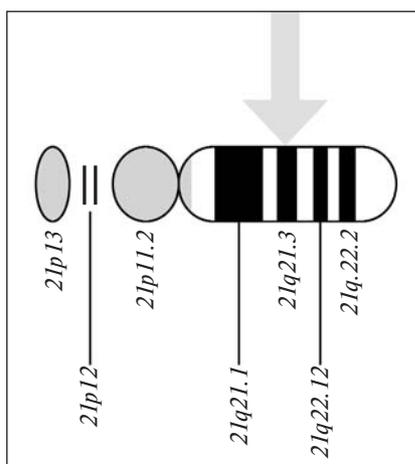


Рис. 1. Структура и функции *APP*

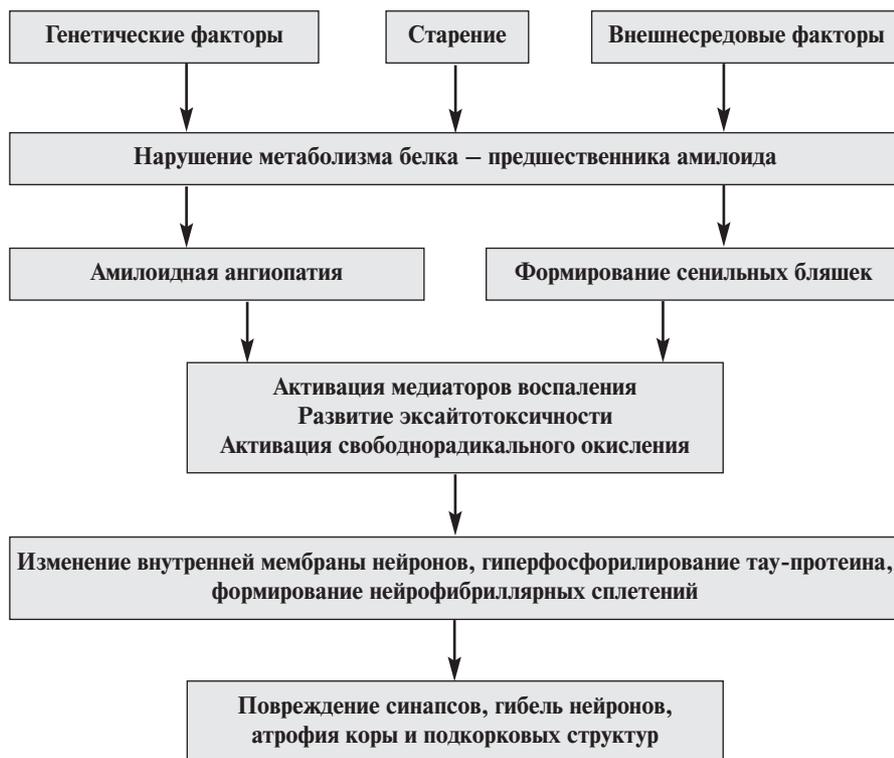


Рис. 2. Патогенез БА [25]

шое количество активных форм кислорода, что, собственно, и лежит в основе оксидативного стресса [17].

Гипоксия является субстратом для активации специфических факторов, таких как фактор HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1, или индуцируемый гипоксией фактор-1). Этот белок является фактором транскрипции, вовлеченным в ответ клетки на гипоксический стресс. Субъединица α белка HIF-1 чувствительна к содержанию в среде кислорода; в условиях гипоксии белок HIF-1 переходит в активное состояние. Хотя механизм биологической активности HIF-1 до конца еще не изучен, уже ясно, что этот белок опосредует запуск ряда адаптационных реакций ответа клетки на гипоксию, как повышающих ее жизнеспособность в стрессовых условиях, так и способных привести к гибели.

Последние исследования свидетельствуют также о том, что увеличение уровня экспрессии и активация HIF-1 при гипоксии усиливает продукцию β -амилоида [18].

Способность патологического амилоидного белка к агрегации зависит от наличия в среде ионов металла. Эти данные согласуются с исследованиями, согласно которым β -амилоид представляет собой металлопротеин, нейротоксичность которого связана со способностью белка взаимодействовать с ионами цинка, меди и, по некоторым данным, железа [19, 20]. Известны и другие факторы, способствующие повышенной агрегации амилоидного белка. Наиболее известный и широко изученный из них – это повышение содержания холестерина и собственно высокий уровень ацетилхолина в церебральных структурах [17, 21].

Значимым для развития БА являются не только избыточное образование и агрегация, но и нарушение элиминации β -амилоида. В норме данный процесс осуществляется из периваскулярных пространств [20, 22]. С возрастом элиминация амилоида существенно замедляется. Интересны

данные, согласно которым клиренс амилоидного белка повышается во сне и, соответственно, нарушается у плохо спящих пациентов. Это открытие, сделанное в 2013 г., стало, по мнению многих нейрофизиологов, величайшим открытием нового века, которое, возможно, позволит более глубоко понять как роль сна, так и собственно развитие нейрональных дегенераций [23].

Важным и давно обсуждаемым в патогенезе БА является механизм эксайтотоксичности и нарушения глутаматной трансмиссии [24]. Так, при БА уровень глутамата в синаптической щели повышен, что приводит к вытеснению ионов Mg^{2+} из NMDA-рецепторов, повышенному вхождению ионов Ca^{2+} в нейрон с последующей гибелью клетки и развитием нейродегенерации [8].

Активно изучается вопрос, как собственно патологический амилоидный белок повреждает церебральные нейроны. Данные, опубликованные исследователями из Мичиганского и Калифорнийского университетов, приближают нас к пониманию этого процесса. Целью настоящего исследования стало изучение механизмов, благодаря которым нарушается целостность нейрональной мембраны. Проведенные эксперименты показали, что типично образование пор, а не истощение клеточной мембраны. Эти данные вселяют надежду на дальнейшее создание патогенетических лекарственных средств. Так, если β -амилоид вызывал бы истончение клеточной мембраны, этот процесс трудно поддавался бы любому лечению.

Таким образом, патогенез БА является сложным, многофакторным и не до конца изученным процессом (рис. 2).

Возвращаясь к генетическим механизмам БА, следует особо обговорить роль пресенилинов в развитии данного заболевания. В норме белки PSEN1 и PSEN2 содержатся в основном в эндоплазматическом ретикулуме и комплексе Гольджи. Пресенилины или их фрагменты обнаруживаются и в ядре, и в плазматической мембране [25, 26].

Пресенилины, так же как и APP, включаются в процесс активации генов, ответственных за клеточный рост и созревание. Помимо этого, PSEN1 играет ключевую роль в обработке белка – предшественника амилоида. Мутация гена, кодирующего PSEN1, приводит к созданию белка с неполной функцией, что, в свою очередь, будет нарушать катаболизм APP и приводить к перепроизводству β -амилоидного пептида. Как уже было сказано ранее, мутации PSEN1 чаще всего выявляются при БА (до 70% случаев с наследственным анамнезом; рис. 3).

Ген PSEN2, возможно, выполняет те же функции, что и PSEN1 [28] (рис. 4).

Важнейшую роль в развитии БА играет мутация гена, кодирующего APOE (рис. 5) – белок со множеством функций, экспрессируемый клетками глии. Данный белок участвует в процессах нейрональной регенерации, повышая спо-

способность к аксональному росту и синаптогенезу. Показана взаимосвязь между генотипом *APOE* и холинергическим дефицитом при БА: снижение активности ацетилхолинтрансферазы в гиппокампе и височной коре обратно пропорционально числу изоформы 4 гена *APOE* [29].

Существует три разновидности гена *APOE*: *APOE2*, *APOE3*, *APOE4*. Поскольку все гены в организме человека представлены однородными парами, экземпляров каждого гена два – по одному от каждого из родителей. Если человек получил от обоих родителей генотип *APOE2*, его генотип будет кратко обозначаться как *e2/2*. Патологическими в отношении развития БА являются *e4/2*, *e4/3* и *e4/4*. Лишь 5% населения имеют ге-

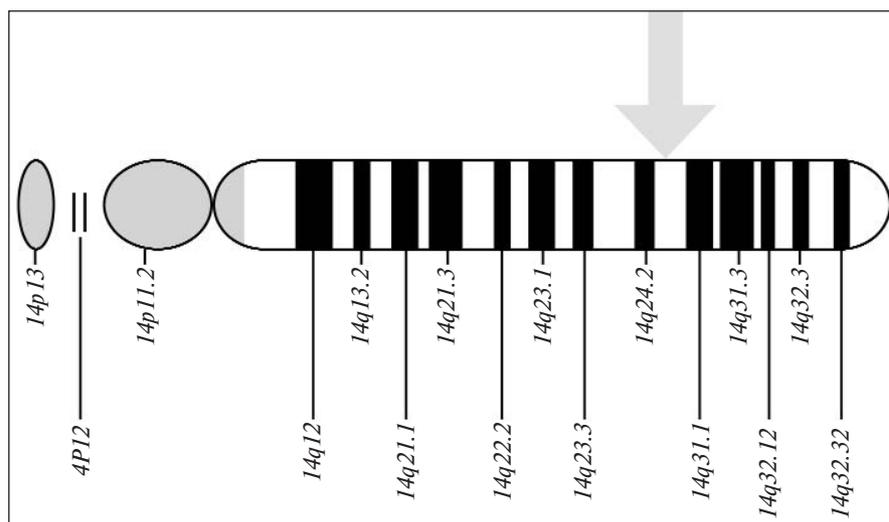


Рис. 3. Ген *PSEN1* (расположен на длинном плече 14-й хромосомы в позиции 24.3) [27]

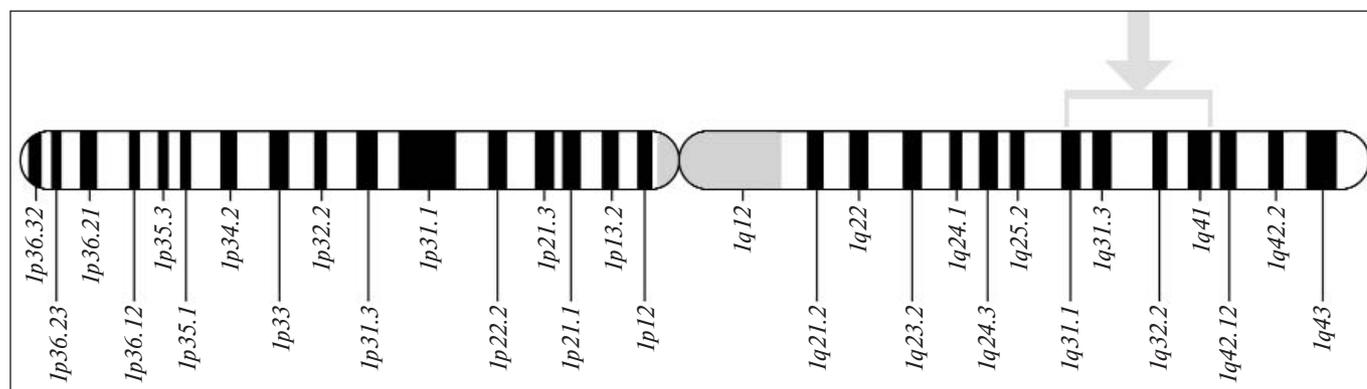


Рис. 4. Ген *PSEN2* расположен на длинном (д) плече 1-й хромосомы между позициями 31 и 42

нотип *APOE e4/4* и 20% (суммарно) – генотипы *APOE e4/3* и *APOE e4/2* [30].

Изоформа *e4* гена *APOE* увеличивает риск развития БА как при гомо-, так и при гетерозиготном ее носительстве. На настоящий момент не вполне понятно, какие механизмы используются в данном случае, однако доказано, что количество церебрального амилоидного белка у людей с носительством изоформы 4 достоверно возрастает [31].

Важно отметить, что люди с аллелью *APOE e4* наследуют повышенный риск развития БА, а не саму болезнь. Не все люди с БА имеют аллель *APOE e4*, и не у всякого человека, имеющего этот ген, развивается БА [3].

Примерно у 1/3 больных с БА перечисленные выше генные мутации не найдены; очевидно, существуют и другие гены, ответственные за возникновение болезни.

Относительно недавно была подтверждена роль в развитии так называемой поздней, или сенильной, БА еще нескольких генов – *CRI*, *CLU*, *BIN1*, *CD2AP*, *CD33*, *EPHA* и *ABCA7* [32].

В настоящее время все больше исследователей высказывают предположение, что патологический процесс при БА не является следствием накопления амилоидного белка, а связан с отложением гиперфосфорилированного нерастворимого τ -протеина, являющегося основным белком

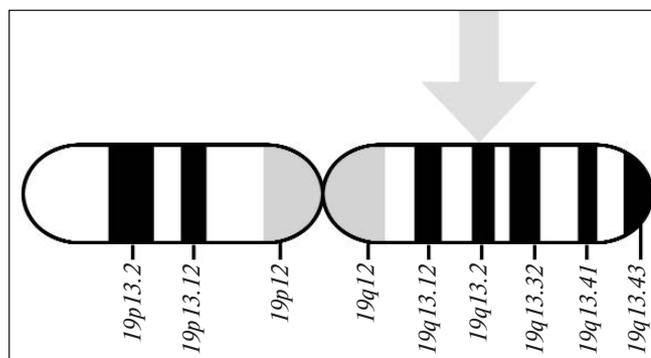


Рис. 5. Ген *APOE* расположен на длинном (д) плече 19-й хромосомы в позиции 13.2

нейрофибрилярных сплетений [3]. Гиперфосфорилирование τ -протеина, являющегося белком цитоскелета нейронов, приводит к нарушению строения микротрубочек и вследствие этого – к нарушению аксоплазматического тока, снижению доставки трофических факторов и отсутствию нейротрофической стимуляции. Нейротрофические факторы, в свою очередь, регулируют не только выживаемость нейронов и ветвление отростков нервных клеток, но и выработку нейротрансмиттеров [3].

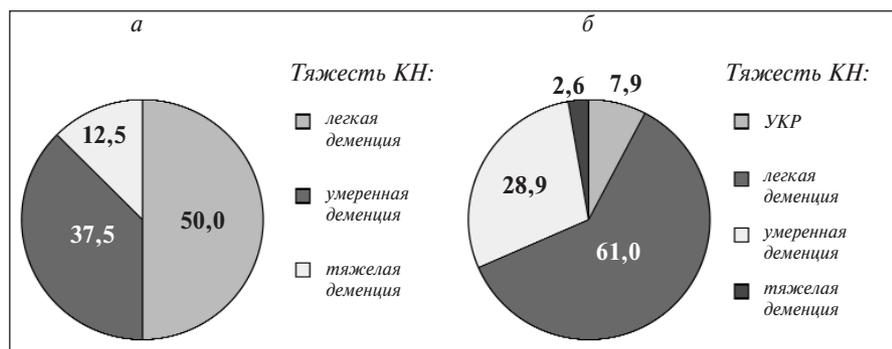


Рис. 6. Распределение пациентов (%) по тяжести КН в группах ПБА (а) и СБА (б)

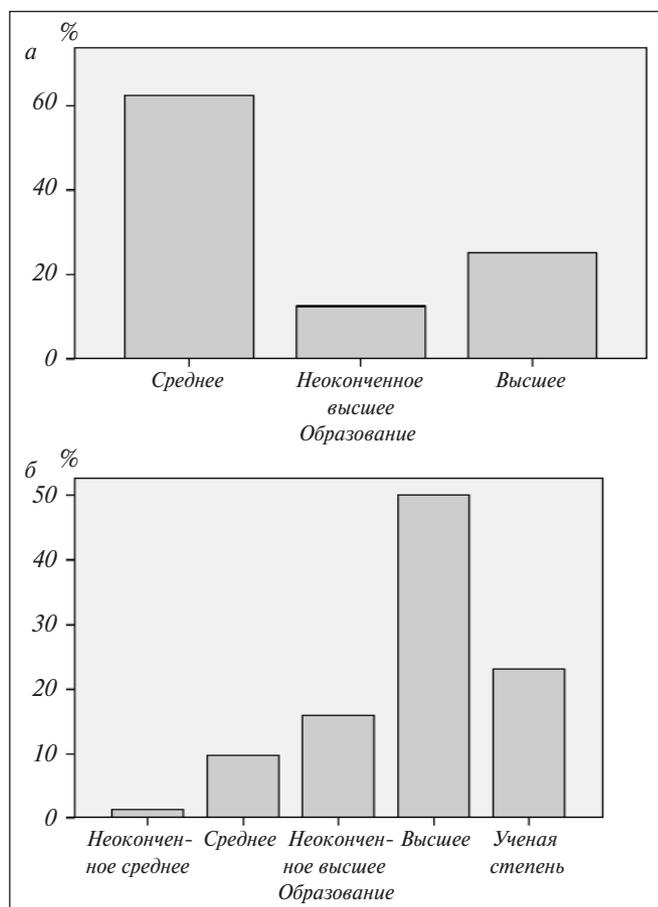


Рис. 7. Распределение больных по уровню образования в группах ПБА (а) и СБА (б). Наблюдения взвешены по возрасту дебюта заболевания

Отложение β-амилоида и фосфорилирование τ-протеина взаимосвязано. β-Амилоид повышает активность киназы гликогенсинтетазы-3 (GSK-3) – фермента, усиливающего фосфорилирование τ-протеина. В результате образуются аномальные сдвоенные филаменты τ-протеина – основной компонент патологических нейрофибриллярных сплетений. Наличие внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений свидетельствует о необратимом повреждении клетки и ее скорой гибели, после которой они выходят в межклеточное пространство. Таким образом, первыми страдают именно нейроны, окружающие сенильные бляшки. Предполагают также, что *e4-APOE* может усиливать фосфорили-

рование τ-протеина, повреждая его структуру [27].

Значительной проблемой БА является отсутствие эффекта симптоматической терапии у ряда пациентов. Пациенты, у которых ответ на лечение не получен, могут иметь генетически детерминированную недостаточность лекарственного эффекта некоторых препаратов. Так, известно, что больные с некоторыми генотипами системы цитохрома P450 (CYP) чаще не отвечают на лечение, чем пациенты с иным генотипом [17,

33–36]. Предполагается, что генетические изменения в системе цитохрома P450 также могут быть непосредственно связаны с большей прогрессией болезни – в экспериментах было показано, что CYP450-редуктаза индуцирует образование амилоида при БА [35, 37].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы – класс препаратов, считающихся основными симптоматическими лекарственными средствами в лечении БА, – метаболизируются с помощью CYP-связанных ферментов (P450), наиболее часто – с помощью CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2. В зависимости от генотипа человека скорость работы ферментов может быть различной. Выделяют четыре основные категории генотипа P450:

I – обширный метаболизм (EM; 51,61% людей в популяции);

II – промежуточный метаболизм (IM; 32,26%);

III – бедный метаболизм (PM; 9,03%);

IV – ультрабыстрый метаболизм (UM; 7,10%).

Пациенты с генотипом I и II типа лучше реагируют на лечение, чем III и IV типа [35]. Кроме того, наличие гетероили гомозиготного носительства *APOE4* дополнительно снижает показатели терапевтической эффективности у пациентов групп с бедным и ультрабыстрым метаболизмом. Согласно существующим данным, фармакогеномные факторы лежат в основе 75–85% случаев отсутствия терапевтического ответа у пациентов с БА [21, 35].

Пациенты и методы. В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова было проведено исследование особенностей клинических проявлений заболевания у пациентов с предположительно наследственной БА. Исследование проводилось на базе специализированного амбулаторного приема. Критериями отбора были диагноз БА в соответствии с критериями NINCDS-ADRDA [38]; БА в анамнезе не менее чем у одного родственника первой степени родства. В исследование были включены 46 пациентов с БА (13 мужчин и 33 женщины). Средний возраст пациентов составил 73,7±8,3 года у мужчин и 73,4±8,5 года у женщин, средняя длительность заболевания – 29,6±12,4 у мужчин и 28,0±18,8 мес у женщин. Всем пациентам выполнялось количественное нейропсихологическое тестирование по стандартному протоколу, оценивались наличие и выраженность сопутствующей соматической патологии и сосудистых факторов риска, проводилось неврологическое исследование. Дальнейший анализ данных осуществлялся с помощью методов математической статистики с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 19.0. Использовались методы непараметрической статистики, оценка частот, средних величин, корреляционный анализ.

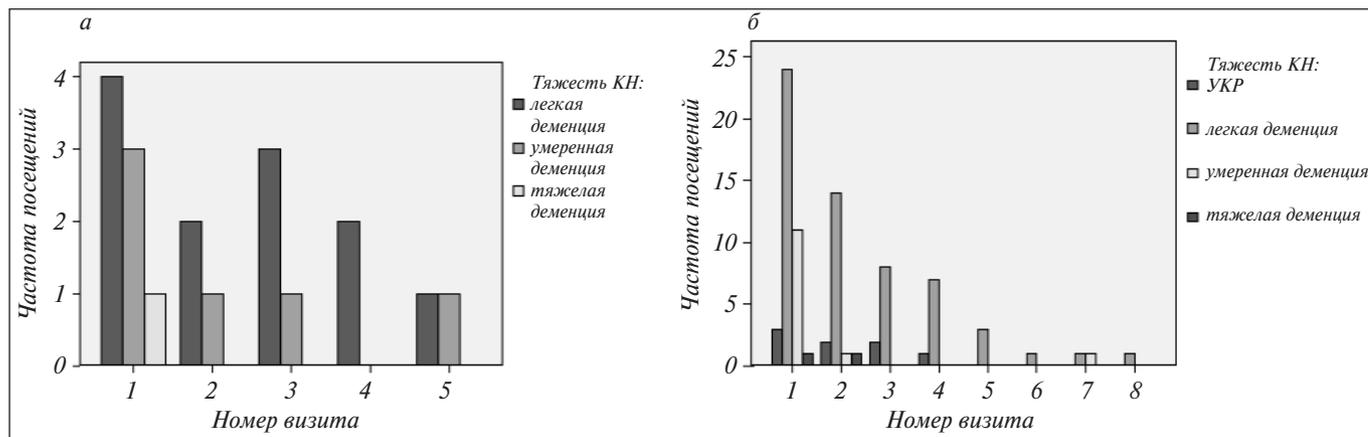


Рис. 8. Длительность посещения в зависимости от тяжести КН в группах ПБА (а) и СБА (б)

Результаты и обсуждение. Все пациенты в зависимости от возраста, в котором дебютировало заболевание, были разделены на две группы – пресенильной БА (ПБА, дебют до 65 лет, n=8) и сенильной БА (СБА, дебют после 65 лет, n=38). Средний возраст пациентов с ПБА составил $58,8 \pm 3,0$ года у мужчин и $57,4 \pm 5,3$ года у женщин, в группе СБА – $77,5 \pm 5,3$ года у мужчин и $75,3 \pm 5,5$ года у женщин. Женский пол преобладал в обеих группах (соотношение мужчин и женщин составило 3:5 в группе ПБА и 10:28 – в группе СБА).

Средняя длительность заболевания на момент начала наблюдения составила $25,5 \pm 16,4$ мес у пациентов с ПБА и $30,3 \pm 17,1$ мес в группе СБА. Средний балл краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) составил $18,7 \pm 4,7$ у пациентов с ПБА и $21,4 \pm 4,1$ при СБА. По длительности заболевания и выраженности деменции пациенты исследуемых групп достоверно не различались.

Распределение пациентов в зависимости от тяжести когнитивных нарушений (КН) представлено на рис. 6. Как следует из представленных данных, в обеих подгруппах преобладали пациенты с легкой деменцией. Однако у пациентов с СБА в 7,9% случаев диагноз заболевания выставлялся на стадии умеренных когнитивных расстройств (УКР), что заставляет предположить несколько более раннюю обращаемость этих пациентов к врачу или, возможно, несколько менее быстрое прогрессирование заболевания.

Согласно большинству представленных в мировой литературе данных, одним из факторов, влияющих на развитие БА, является низкий уровень образования. В настоящем исследовании в обеих группах преобладали пациенты с высшим образованием (рис. 7). Мы предполагаем, что эти результаты, скорее всего, являются

следствием низкой осведомленности о БА в Российской Федерации, вследствие чего пациенты с низким уровнем образования просто не обращаются в медицинские учреждения для получения помощи. Наше предположение косвенно подтверждается проведенным нами математическим анализом полученных данных.

Так, корреляционный анализ подтвердил обратную взаимосвязь между выраженностью КН и уровнем образования пациентов – 0,655 в группе ПБА и 0,391 в группе СБА (в обоих случаях корреляция значима на уровне 0,01). Таким образом, выраженность КН при одинаковой дли-

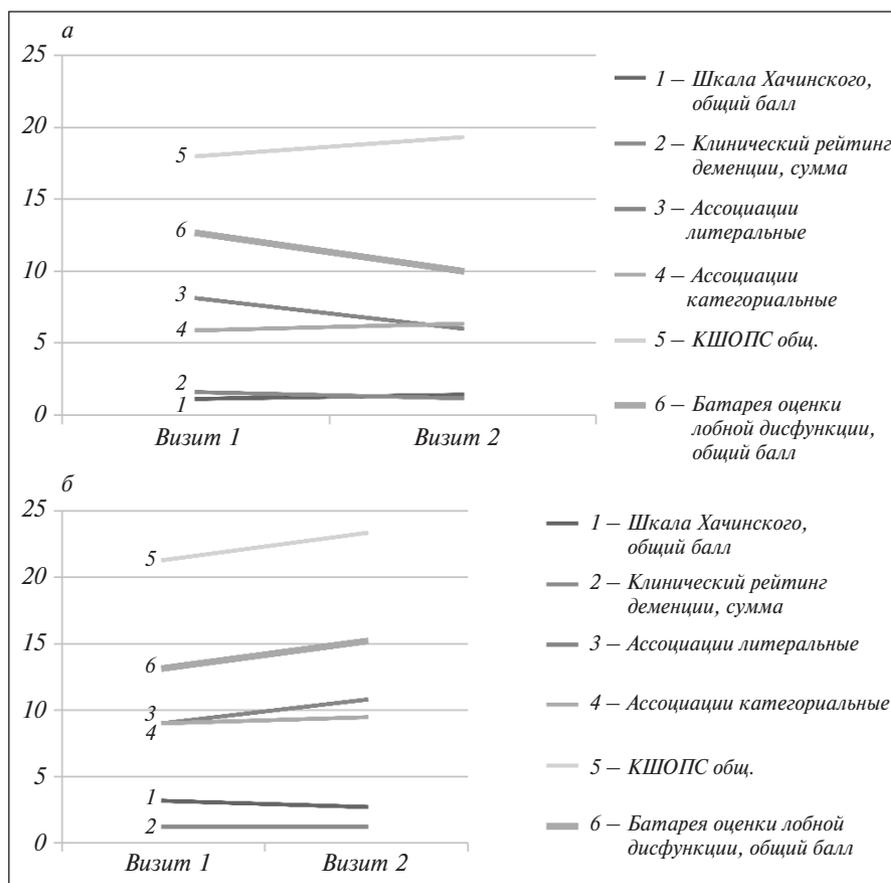


Рис. 9. Динамика нейропсихологических показателей у пациентов с ПБА (а) и СБА (б)

тельности заболевания была выше у пациентов с низким уровнем образования.

Сопутствующая патология была выражена неярко в обеих группах. Наиболее часто представленными заболеваниями и сосудистыми факторами риска были: курение в анамнезе (12,5%), язвенная болезнь (12,5%), онкологические заболевания с доброкачественным течением (12,5%), компенсированная патология щитовидной железы (37,5%), инфаркт миокарда в анамнезе (7,9%), артериальная гипертензия (компенсированная препаратами или без них, 52,6%). Выявленность сосудистых факторов риска была достоверно выше у пациентов с СБА ($p < 0,05$).

Интересные результаты были получены при анализе длительности наблюдения пациентов. Так, общее число пациентов, пришедших в следующий раз, уменьшается и в той, и в другой группе. При этом отмечается взаимосвязь с выраженностью деменции: пациенты с легкой стадией посещают врача дольше, а с тяжелой — практически сразу прекращают наблюдение (рис. 8).

Пациентам исследуемых групп проводился анализ сопутствующих заболеванию эмоциональных и поведенческих расстройств. Проведенный анализ показал, что депрессия и нарушения поведения отмечаются у половин пациентов с БА; при этом нарушения поведения достоверно чаще отмечались у пациентов группы ПБА, а эмоциональные расстройства — у пациентов группы СБА ($p < 0,05$).

Анализ течения заболевания показал, что в целом для БА характерно постепенное нарастание выраженности симптоматики, вне зависимости от наличия или отсутствия симптоматического лечения. Однако отмечались и некоторые различия в прогрессировании заболевания при СБА и ПБА. Так, у 9,7% пациентов группы СБА отмечалось уменьшение выраженности КН на фоне лечения препаратами базовой симптоматической терапии (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов), в то время как у пациентов группы ПБА отмечалось стационарное течение заболевания во время периода наблюдения (36,8%) либо прогрессирование КН (63,2%).

Анализ скорости динамики симптомов показал, что для пациентов с СБА в большей степени типична медленная (37,8%) или умеренная (31,7%) скорость прогрессирования КН, в то время как у 15,8% пациентов группы ПБА отмечается быстрое развитие симптоматики.

Анализ динамики отдельных клинических симптомов показал, что у пациентов группы ПБА на фоне стабильного когнитивного дефекта отмечается постепенное, неуклонное нарастание выраженности лобной дисфункции, в то время как пациенты с СБА такой динамики симптомов не обнаруживают. Возможно, нарастание выраженности лобной дисфункции вместе с большей выраженностью поведенческих расстройств у пациентов с ПБА является нейропсихологическим эквивалентом постепенного прогрессирования заболевания (рис. 9).

Проведенный линейный регрессионный анализ позволил выявить еще несколько факторов, оказывающих влияние на развитие БА у исследуемых пациентов. Так, исследование показало, что сосудистые факторы риска не только влияют на скорость прогрессии у пациентов с СБА, но и ускоряют течение ПБА. Пациенты с СБА наблюдались дольше, и это позволило выявить ряд закономерностей развития заболевания в группе с поздним дебютом болезни. Проведенный анализ показал, что, несмотря на постоянный прием базовых симптоматических лекарственных препаратов и коррекцию сосудистых факторов риска, у пациентов этой группы с течением времени нарастает выраженность как сердечно-сосудистой патологии, так и КН.

Таким образом, наше исследование, так же как и исследования, выполненные ранее, показало, что по распространенности СБА значительно превосходит ПБА (согласно нашим данным, в 4,75 раза). Вне зависимости от возраста дебюта женщины болеют чаще, чем мужчины. Пациенты с СБА обращаются в клинику раньше, заболевание у них протекает мягче и лучше реагирует на лечение средствами базовой симптоматической терапии БА. Мы предполагаем, что обращаемость пациентов с БА за помощью в Российской Федерации хуже, чем в других европейских странах, что, скорее всего, обусловлено недостаточной осведомленностью населения о симптомах заболевания и возможностях помощи пациентам с БА. Наряду с этим, так же как и в предыдущих исследованиях, мы получили данные, согласно которым низкий уровень образования прогностически неблагоприятен в отношении дальнейшего течения болезни.

Сосудистые факторы достоверно чаще выявляются у пациентов с СБА. Полученные данные косвенно подтверждают результаты других исследований, согласно которым прогрессия при СБА в значительной степени определяется выраженностью сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Однако неблагоприятное действие сосудистых факторов риска отмечается и у пациентов с ПБА.

В целом наблюдается более прогрессивное течение ПБА по сравнению с СБА. Вероятно, данный феномен можно связать с большей экспрессией генов у пациентов этой группы, большим числом генов, участвующих в патогенезе. Полученные данные диктуют необходимость проведения дальнейших исследований с целью оценки сравнительной скорости прогрессии наследственных и не наследственных форм, особенностей течения заболевания в зависимости от генотипа, факторов, определяющих потенциально неблагоприятное или, напротив, благоприятное течение болезни. Вместе с тем очевидна необходимость широкой просветительской работы, повышения осведомленности населения Российской Федерации о симптомах заболевания, что делает проблему БА интересной не только для ученых, но и для широкого круга врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аршавский ЮИ. Роль аутоиммунных механизмов в инициации болезни Альцгеймера. Иммунология. 2011;32(4):216–21. [Arshavskii YuI. The role of autoimmune mechanisms in the initiation of Alzheimer disease. *Immunologiya*. 2011;32(4):216–21. (In Russ.)]

2. Преображенская ИС. Десятый международный конгресс «Болезни Альцгеймера и Паркинсона: достижения, концепции и новые вызовы» (Барселона, Испания, 09.03.2011–13.03.2011). Неврологический журнал. 2011;16(4):60–4. [Preobrazhenskaya IS.

The 10th international congress «Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Advances, Concepts and New Challenges» (Barcelona, Spain, 09.03.2011–13.03.2011). *Neurologicheskii zhurnal*. 2011;16(4):60–4. (In Russ.)]

3. Гаврилова СИ. Болезнь Альцгеймера:

- современные подходы к диагностике и лечению. Клиническая фармакология и терапия. 2002;11(4):1–8. [Gavrilova SI. Alzheimer's disease: modern approaches to diagnostics and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2002;11(4):1–8. (In Russ.)]
4. Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med*. 2008 Apr;10(4):231–9. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31816b64dc.
5. Farrer LA, Bowirrat A, Friedland RP, et al. Identification of multiple loci for Alzheimer disease in a consanguineous Israeli–Arab community. *Hum Mol Genet*. 2003;12(4):415–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddg037>.
6. Суханов АВ, Короленко ЦП, Виноградова ТЕ и др. Молекулярно-генетические факторы риска болезни Альцгеймера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;101(1):65–8. [Sukhanov AV, Korolenko TsP, Vinogradova TE, et al. Molecular and genetic risk factors of Alzheimer's disease. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;101(1):65–8. (In Russ.)]
7. Iqbal K, Winblad B, Nishimura T, et al. Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics. Chichester: J Willey and Sons Ltd; 1997. 831 p.
8. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*. 2001;81(2):741–66.
9. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/349704a0>.
10. Hardy J. Towards Alzheimer's therapy based on genetic knowledge. *Annu Rev Med*. 2004;55:15–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.55.091902.103607>.
11. Li Y, Grupe A. Genetics of late-onset Alzheimer's disease: progress and prospect. *Pharmacogenomics*. 2007 Dec;8(12):1747–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/14622416.8.12.1747>.
12. Соколик ВВ. Биохимия В-амилоидного пептида и болезнь Альцгеймера. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010;(3):3–8. [Sokolik VV. Biochemistry of β -amyloid protein and Alzheimer's disease (a review). *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*. 2010;(3):3–8. (In Russ.)]
13. Lott IT, Head E. Down syndrome and Alzheimer's disease: a link between development and aging. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001;7(3):172–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.1025>.
14. Cardenas AM, Ardiles AO, Barraza N, et al. Role of tau protein in neuronal damage in Alzheimer's disease and down syndrome. *Arch Med Res*. 2012;43(8):645–54. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.10.012. Epub 2012 Nov 7.
15. Haass C. Take five – BACE and the gamma-secretase quartet conduct Alzheimer's amyloid beta-peptide generation. *EMBO J*. 2004;23(3):483–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.emboj.7600061>.
16. Успенская ОА, Захаров ВВ. Патогенетические и нейрохимические основы развития болезни Альцгеймера. Врач. 2010;(4):72–4. [Uspenskaya OA, Zakharov VV. Alzheimer's disease: pathogenetic and neurochemical bases of its development. *Vrach*. 2010;(4):72–4. (In Russ.)]
17. Su B, Wang X, Zheng L, et al. Abnormal mitochondrial dynamics and neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Jan;1802(1):135–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.09.013>. Epub 2009 Sep 30.
18. Smith MA, Zhu X, Tabaton M, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2010 Jan;19(1):363–72.
19. Carvalho C, Correia SC, Santos RX, et al. Role of mitochondrial-mediated signaling pathways in Alzheimer disease and hypoxia. *J Bioenerg Biomembr*. 2009; 41(5):433–40. DOI: 10.1007/s10863-009-9247-1.
20. Opazo C, Huang X, Cherny RA, et al. Metalloenzyme-like activity of Alzheimer's disease beta-amyloid. Cu-dependent catalytic conversion of dopamine, cholesterol, and biological reducing agents to neurotoxic H(2)O(2). *J Biol Chem*. 2002 Oct 25;277(43):40302–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M206428200>. Epub 2002 Aug 20.
21. Макдональд П. Генетическая диета АпоЕ. Решение проблем веса, повышенного холестерина, сердечно-сосудистых заболеваний. Серия: Медицина намерения. Санкт-Петербург: Издательство «Весь»; 2011. 560 с. [Makdonal'd P. *Geneticheskaya dieta ApoE. Reshenie problem vesa, povyshennogo kholesterina, serdечно-sosudistykh zabolevanii*. Seriya: Meditsina namereniya. Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo «Ves»; 2011. 560 p.]
22. Sensi SL, Paoletti P, Bush AI, Sekler I. Zinc in the physiology and pathology of the CNS. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Nov;10(11):780–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2734>. Epub 2009 Oct 14.
23. Xie L, Hongyi K, Qiwu X, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):342–73.
24. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect*. 1998;11(9):523–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1358/dnp.1998.11.9.863689>.
25. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii: Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementias: the management for doctors]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
26. Thinakaran G. The role of presenilins in Alzheimer's disease. *J Clin Invest*. 1999;104(10):1321–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI8728>.
27. Ashford JW. APOE genotype effects on Alzheimer's disease onset and epidemiology. *J Mol Neurosci*. 2004;23(3):157–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1385/JMN:23:3:157>.
28. Papassotiropoulos A, Fountoulakis M, Duncley T, et al. Genetics, transcriptomics, and proteomics of Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr;67(4):652–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v67n0418>.
29. Alonso Vilatela ME, Lopez-Lopez M, Yescas Gomez P. Genetics of Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. 2012;43(8):622–31. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.10.017.
30. Wahlster L, Arimon M, Nasser-Ghods N, et al. Presenilin-1 adopts pathogenic conformation in normal aging and in sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2013 Feb;125(2):187–99. DOI: 10.1007/s00401-012-1065-6. Epub 2012 Nov 9.
31. Oh SY, Ellenstein A, Chen CD, et al. Amyloid precursor protein interacts with notch receptors. *J Neurosci Res*. 2005;82(1):32–42.
32. Hoe HS, Tran TS, Matsuoka Y, et al. DAB1 and Reelin effects on amyloid precursor protein and ApoE receptor 2 trafficking and processing. *J Biol Chem*. 2006;281(46):35176–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M602162200>. Epub 2006 Sep 1.
33. Гаврилова СИ, Жариков ГА, Селезнева НВ. АпоЕ генотип и терапевтический ответ при болезни Альцгеймера. Врач. 2006;(5):8–13. [Gavrilova SI, Zharikov GA, Selezneva NV. ApoE a genotype and the therapeutic answer at Alzheimer's disease. *Vrach*. 2006;(5):8–13. (In Russ.)]
34. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 320 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeimera* [Alzheimer's disease pharmacotherapy]. Moscow: Pul's; 2003. 320 p.]
35. Lott IT, Head E. Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. *Neurobiol Aging*. 2005 Mar;26(3):383–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.08.005>.
36. Cacabelos R. Pharmacogenetic basis for therapeutic optimization in Alzheimer's disease. *Mol Diagn Ther*. 2007;11(6):385–405. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03256262>.
37. Chace C, Pang D, Weng C, et al. Variants in CYP17 and CYP19 cytochrome P450 genes are associated with onset of Alzheimer's disease in women with Down syndrome. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;28(3):601–12. DOI: 10.3233/JAD-2011-110860.
38. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising of the NINCDS-ADRDR criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):734–46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3).

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.

Сапронова М.Р.^{1,2}, Шнайдер Н.А.^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» ФМБА России, Железногорск, Россия
¹660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²662970, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, 5

Эпидемиологическая и клиничко-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска)

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием человека. С генетической точки зрения БП можно рассматривать как моногенное и как мультифакторное заболевание. В настоящее время большой интерес уделен поиску генетических маркеров мутации 6055G>T в 41-м экзоне гена LRRK2, играющей роль в развитии как моногенных, так и спорадических случаев БП. В статье представлены результаты 4-летнего эпидемиологического исследования БП на территории г. Железногорска (Красноярский край). Цель — изучение эпидемиологии и клиничко-генетических особенностей БП.

Пациенты и методы. Были сформированы три группы наблюдения: первая группа — 135 пациентов с БП, из них 72,6% с ранее диагностированной БП и 27,4% — с впервые выявленной БП, вторая группа — 44 пациента с БП, принявших участие в молекулярно-генетическом исследовании (75% женщин и 25% мужчин), третья (контрольная) группа — 30 здоровых добровольцев (66,7% женщин и 33,3% мужчин). Группы наблюдения были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$). Исследование включало ретроспективный анализ медицинской документации, проспективное клиничко-эпидемиологическое исследование и когортное исследование генетических предикторов БП.

Результаты и обсуждение. Средневзвешенная распространенность БП на территории Железногорска составила 124,2 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 13,8 на 100 тыс. в 2013 г., смертность была минимальной — 0 случаев на 100 тыс. населения в 2010 и 2012 гг., 1,1 на 100 тыс. — в 2012 и 2012 гг. Генетические маркеры rs1427263, rs11176013, rs11564148, сцепленные с мутацией гена LRRK2 в локусе PARK8 на хромосоме 12q12 (6055G>T), не ассоциировались с развитием БП среди жителей Железногорска. Частота встречаемости генетического маркера rs7966550 (по гомозиготному генотипу C/C) в группе пациентов с БП была выше, чем в группе здоровых добровольцев (44,5% против 16,5%). Особенности в характере течения и клиничко-картине БП с учетом одонуклеотидных полиморфизмов не выявлено.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; эпидемиология; распространенность; смертность; генетика.

Контакты: Маргарита Рафаильевна Сапронова; sapronova.mr@yandex.ru

Для ссылки: Сапронова МР, Шнайдер НА. Эпидемиологическая и клиничко-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(4):59–64.

The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk)

Sapronova M.R.^{1,2}, Shnaider N.A.^{1,2}

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

²Clinical Hospital Fifty-One, Federal Biomedical Agency of Russia, Zheleznogorsk, Russia

¹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

²5, Kirov St., Zheleznogorsk, Krasnoyarsk Territory 662970

Parkinson's disease (PD) is the second most common human neurodegenerative disorder. Genetically, PD may be considered as both a monogenous and multifactorial disease. At the moment, much consideration is being given to a search for genetic markers for the LRRK2 6055G>T mutation in exon 41, which plays a role in the development of both monogenous and sporadic cases of PD. The paper presents the results of a 4-year epidemiological study of PD in the town of Zheleznogorsk (Krasnoyarsk Territory).

Objective: to study the epidemiology and clinical and genetic features of PD.

Patients and methods. There were three observation groups: 1) 135 patients with PD, including 72.6% with previously diagnosed PD and 27.4% with new-onset PD; 2) 44 patients (75% of women and 25% of men) with PD who underwent molecular genetic examination; 3) 30 healthy volunteers (66.7% of women and 33.3% of men) — a control group. The observation groups were matched for gender and age ($p > 0.05$). The study included a retrospective analysis of medical documentation, a prospective clinical and epidemiological study, and a cohort study of genetic predictors for PD.

Results and discussion. The weighted mean prevalence of PD in Zheleznogorsk was 124.2 per 100,000 population; morbidity, 13.8 per 100,000 in 2013; mortality was minimal (0 case per 100,000 in 2010 and 2012 and 1.1 case in 2012 and 2013). The genetic markers rs1427263, rs11176013, and rs11564148 of the LRRK2 6055G>T mutation linked to the PARK8 locus on chromosome 12q12 were unassociated with the development of PD among the dwellers of Zheleznogorsk. The frequency of the genetic marker rs7966550 (the homozygous genotype C/C) in the group of PD patients was higher than in that of healthy volunteers (44.5% vs 16.5%). No specific features were found in the pattern and clinical presentations of PD with regard to single-nucleotide polymorphism markers.

Key words: *Parkinson's disease; epidemiology; prevalence; mortality; genetics.*

Contact: *Margarita Rafailievna Sapronova; sapronova.mr@yandex.ru*

For reference: *Sapronova MR, Shnaider NA. The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(4):59–64.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-59-64>

Достижения современной медицины позволили существенно увеличить продолжительность жизни населения [1, 2]. По данным ООН, число лиц старше 65 лет к 2050 г. будет достигать 2 млрд человек; сейчас в России насчитывается не менее 18 млн пожилых людей [3]. Соответственно возрастает число людей, страдающих хроническими и нейродегенеративными заболеваниями. Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности (после болезни Альцгеймера) нейродегенеративным заболеванием человека. По прогнозам, за период с 2005 по 2030 г. число людей, страдающих БП, удвоится [4]. Клинико-эпидемиологические исследования БП важны для формирования подходов к наиболее рациональному использованию лекарственных средств [5, 6].

С генетической точки зрения БП является гетерогенным заболеванием. В 10–15% случаев заболевание может наследоваться по моногенному аутосомному типу, но чаще всего оно носит спорадический идиопатический характер [7, 8]. Наиболее обоснованной на сегодняшний день признается точка зрения о мультифакторной модели развития БП [9, 10]. Идентифицированы 14 хромосомных локусов и 12 самостоятельных генов, ответственных за развитие семейных форм БП, в том числе пять генов для аутосомно-доминантных и семь — для аутосомно-рецессивных вариантов болезни [11, 12]. Наиболее частой причиной развития семейной БП с аутосомно-доминантным типом наследования является мажорная мутация *6055G>T* в 41-м экзоне гена *LRRK2* на хромосоме 12q12, ведущая к замещению глицина (G) на серин (S) в белковой позиции 2019 [13, 14]. Показана роль этой мутации и в развитии спорадической формы БП. Проведение работ по анализу однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и мутаций гена *LRRK2* (*PARK8*), вовлеченных в патогенез БП, изменение экспрессии генов-кандидатов позволят лучше понять причины и механизмы развития БП, а также разработать молекулярно-генетические тесты для определения групп риска развития БП и ее ранней диагностики [15, 16], что и определило выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования — изучение эпидемиологии и клинико-генетических особенностей БП на территории г. Железногорска (Красноярский край) для совершенствования лечебно-диагностической и медико-социальной помощи больным.

Пациенты и методы. Исследование проведено на базе клинической больницы №51, кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Красноярского государственного медицинского университета (КрасГМУ) в 2010–2013 гг. в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (номер государственной регистрации 0120.0807480). Исследование одобрено на заседании локального этического комитета КрасГМУ (протокол от 22.12.2011 г. №36).

Выбор Железногорска обусловлен минимальным уровнем миграции населения и тем обстоятельством, что все жители обслуживаются в одном лечебно-профилактическом учреждении, что облегчает проведение сплошного эпидемиологического исследования. С этой точки зрения город является удобной моделью для проведения клинико-генетического исследования нейродегенеративного заболевания с наследственной предрасположенностью. Объект исследования — БП. Предмет исследования — клинические и генетические особенности БП у жителей Железногорска. Единицы наблюдения — больной с БП, регистрационная карта больного БП, учетные первичные медицинские документы.

Все обследуемые проходили предварительный анамнестический и клинический отбор с использованием метода стратифицированной рандомизации. **Критерии включения:** женщины и мужчины любой национальности, любого возраста, страдающие БП, зарегистрированные на территории Железногорска. **Критерии исключения:** регистрация вне территории Железногорска, нежелание выполнять протокол исследования или диагностические процедуры в рамках настоящего исследования.

Всего обследовано 162 пациента. Согласно критериям включения и исключения в настоящей работе проанализировано 135 (83,3±2,9%) клинических случаев, 27 (16,7±2,9%) случаев исключены из обработки в связи с изменением диагноза в ходе дополнительного обследования. Итоговая выборка составила 135 пациентов в возрасте от 42 до 85 лет (медиана [25-й; 75-й перцентили] — 72 [69; 76] года); женщин — 89 (65,9±4,1%); возраст 73 [70; 75] года); мужчин — 46 (34,1±4,1 %); возраст — 70 [68; 74] лет).

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования было сформировано три группы наблюдения. **Первая группа** — 135 пациентов с БП, из них 72,6% — с ранее диагностированной БП и 27,4% — с впервые выявленной БП. **Вторая группа** — 44 пациента с БП, принявших участие в молекулярно-генетическом исследовании, из них женщин 75%, мужчин — 25%; возраст — 72 [69; 76] года. **Третья (контрольная) группа** — 30 здоровых добровольцев, из них 66,7% женщин и 33,3% мужчин, возраст — 71,5 [69; 76] года. Группы наблюдения были сопоставимы по полу и возрасту ($p>0,05$).

Проводили неврологическое и соматическое обследование, клинико-генеалогический анализ, молекулярно-генетическое исследование генетических маркеров *rs7966550*, *rs1427263*, *rs11176013* и *rs11564148*, сцепленных с мутацией гена *LRRK2* в локусе *PARK8*, магнитно-резонансную/компьютерную томографию (МРТ/КТ) головного мозга, нейропсихологическое тестирование.

В исследование вошли данные сплошного эпидемиологического исследования, включены все пациенты с БП, постоянно проживающие в Железногорске. Исследование заболеваемости и распространенности за 2008–2009 гг. проведено с использованием ретроспективного анализа статистических форм №025-2/у, 025/у-04, 003-у, в 2010–2013 гг. проводилось проспективное сплошное эпидемиологиче-

ское исследование с участием врачей первичного звена и узких специалистов (с элементами метода подворового обхода). Исследование показателей смертности проводилось путем ретроспективного анализа учетных статистических форм №106/у-08 и посмертных эпикризов.

Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей, их стандартных ошибок (m) и стандартных отклонений (σ). Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и квартилей (Me [25-й; 75-й перцентили]). Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Для сравнения параметрических данных применяли t -критерий Стьюдента и Фишера; для непараметрических – критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости тестов определен при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных лицензионных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение. Клинические аспекты заболеваемости болезнью Паркинсона в Железногорске. Длительность БП на момент регистрации данных варьировала от 0 до 24 лет (5 [2; 8] лет); на момент постановки диагноза БП – от 0 до 22 лет (1 [0; 2] год). У женщин длительность БП на момент постановки диагноза варьировала от 0 до 22 лет (1 [1; 2] год), у мужчин – от 0 до 12 лет (1 [1; 3] год).

Нами изучен темп прогрессирования БП среди пациентов с III, IV и V стадиями заболевания ($n=76$): быстрый темп прогрессирования выявлен у 32 (42,1%), умеренный – у 39 (51,3%), медленный – у 5 (6,6%) больных. Стадии БП по Хен и Яру были распределены следующим образом: у 13 (9,6%) пациентов установлена I стадия БП, у 46 (34,0%) – II, у 55 (40,7%) – III, у 20 (14,8%) – IV, у 1 (0,7%) больного – V стадия. Распределение стадий заболевания не имело статистически значимых различий по полу ($p > 0,05$). У большинства пациентов диагностирована III стадия заболевания. Медиана длительности болезни у пациентов с I стадией БП – 1 [1; 2] год (у женщин – 1,7 [1; 2], у мужчин – 0,5 [0; 2] года), со II стадией – 2 [1; 5] года (у женщин – 2 [1; 5], у мужчин – 4 [1; 5] года), с III стадией – 5 [4; 8] лет (у женщин – 5 [4; 8], у мужчин – 6 [4; 9] лет), с IV стадией – 9 [6; 17,5] лет (у женщин – 14,5 [8; 20], у мужчин – 6 [4,5; 9] лет), с V стадией наблюдался только один человек с продолжительностью заболевания 9 лет [17].

Смешанная форма БП на момент внесения в регистр диагностирована в 119 (88,1%) случаях, акинетико-ригидная – в 12 (8,9%), дрожательная – в 5 (3,7%) $p < 0,01$. В четырех из пяти случаев дрожательная форма в динамике трансформировалась в смешанную. Дрожательная форма при дебюте БП диагностирована только среди женщин ($p < 0,05$). Статистически значимых различий в частоте встречаемости смешанной (87,0% против 87,6%; $p > 0,05$) и акинетико-ригидной форм БП (13,0% против 6,7%; $p > 0,05$) не выявлено.

Таким образом, различий по полу и возрасту дебюта БП в исследуемой популяции не выявлено, преобладал быстрый и средний темп прогрессирования заболевания с достижением IV–V стадий БП в среднем через 6–12 лет от дебюта заболевания.

Эпидемиологические и социальные аспекты заболеваемости болезнью Паркинсона в Железногорске. По данным пилотного ретроспективного анализа медицинской документации, в 2008 г. распространенность БП в Железногорске со-

ставляла 40,6 случая, в 2009 г. – 50,1 случая на 100 тыс. населения. Распространенность БП среди населения Железногорска на 100 тыс. населения составила 91,6 в 2010 г., 123,8 – в 2011 г., 130,7 – в 2012 г. и 150,7 – в 2013 г. Средневзвешенная распространенность БП составила 124,2 на 100 тыс. населения всех возрастов, среди жителей старше 40 лет – 287,6 на 100 тыс. человек. Показан рост распространенности БП в зависимости от возраста: в возрастной группе 40–49 лет – 210,4 на 100 тыс. населения, 70–79 лет – 459,2 на 100 тыс. В старшей возрастной группе (>75 лет) распространенность БП была выше среди женщин (915,9 против 684,6 на 100 тыс. населения старше 75 лет; $p < 0,05$); в возрастной группе до 65 лет показатель был выше среди мужчин (543,4 против 168,4 на 100 тыс. населения моложе 65 лет; $p < 0,05$).

Заболеваемость БП на 100 тыс. населения составила 5,9 в 2010 г., 10,8 – в 2011 г., 13,7 – в 2012 г. и 13,8 – в 2013 г. Выявленный рост показателей заболеваемости и распространенности БП на территории Железногорска за анализируемый период может быть объяснен проведением нами сплошного популяционного эпидемиологического исследования и повышением обращаемости пациентов к неврологу в первые организованного кабинета по лечению экстрапирамидных расстройств на базе клинической больницы №51 в 2011 г. [18].

За исследуемый период умерло 24 (17,8 \pm 3,3%) пациента с БП. Медиана возраста умерших больных составила 77,5 [74; 82] года: женщин – 77 [72; 81] лет, мужчин – 78 [75; 85] лет ($p > 0,05$). На момент смерти пациенты имели II–V стадии БП. Возраст дебюта БП у умерших больных варьировал от 64 до 87 лет, медиана – 69,6 [63,5; 75] года. Средняя продолжительность БП к моменту смерти составила 7 [5; 9,5] лет. Большая длительность БП на момент смерти отмечена среди женщин (8 [4; 10] лет), чем среди мужчин (6 [5; 8] лет; $p < 0,05$). При анализе медицинских свидетельств о смерти было выявлено, что БП как первоначальная причина смерти указана лишь в 2 (8,3%) случаях (по одному случаю в 2012 и 2013 гг.). Соответственно смертность от БП в 2010 и 2011 гг. составила 0 на 100 тыс. населения, в 2012 и 2013 гг. – 1,1 случая на 100 тыс. населения общей популяции, что не согласуется с показателями смертности от БП в других странах. В структуре причин смерти больных БП преобладали цереброваскулярная патология (37,5%), патология сердечно-сосудистой системы (29,7%), онкологические заболевания (8,3%). Один пациент (4,2%) умер от патологии дыхательной системы (пневмонии). Существующие низкие показатели смертности от БП могут быть следствием неверного выбора врачами первичного звена здравоохранения первоначальной причины смерти больных БП. Так, в томе 2 Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995 г.) п. 4.1.11 «Замечания, касающиеся кодирования первоначальной причины смерти» указано: «Церебральный атеросклероз с упоминанием о БП кодируют G20». При анализе посмертных эпикризов умерших пациентов с БП нами было выявлено, что церебральный атеросклероз как первоначальная и единственная причина смерти указан в 1/4 (25%) случаев. В целом, если принять во внимание рекомендации МКБ-10, смертность от БП в Железногорске на 100 тыс. населения в 2010 г. составила 0,9, в 2011 г. – 1,9, в 2012 г. – 5,3, в 2013 г. – 3,2.

Следует отметить, что структура причин смерти пациентов с БП также отличается от показателей других стран. Однако после уточнения структура причин смерти больных БП меняется следующим образом: БП (41,7%), сердечно-

сосудистая патология (29,2%), цереброваскулярные заболевания (8,3%), онкологические заболевания (8,3%), смерть от внешних причин (8,3%), патология дыхательной системы (4,2%). Кроме того, при анализе посмертных эпикризов было выявлено, что диагноз БП, упомянутый в анамнезе эпикриза, никак не фигурировал в фоновом или сопутствующем диагнозе, а также не вносился в медицинское свидетельство о смерти (29,2 %) [19].

В общей выборке (n=135) городское население (жители г. Железнодорожска) составило 133 (98,5%) человека, сельское население (жители д. Додоново, Новый Путь и Шивера) – 2 (1,5 %) человека, т. е. преобладали городские жители. Из общей выборки женщин трудоспособного возраста (до 55 лет) было двое (2,2%), мужчин – пятеро (10,9%). Были трудоустроены 9,6% пациентов, в том числе пациенты пенсионного возраста (6,7%), из них женщины – 44,4%, мужчины – 55,6%. Трудовой стаж обследуемых пациентов варьировал от 23 до 59 лет, средний стаж – 39,6±8,1 года.

Имели группу инвалидности 60,7% пациентов, в том числе: по поводу БП – 46,3%, по поводу сопутствующей соматической патологии – 52,4%; I группа инвалидности была у 21,9% пациентов, II – у 68,3%, III – у 9,7%. Таким образом, преобладала II группа инвалидности по поводу сопутствующей соматической патологии. Группа инвалидности по поводу БП, как правило, устанавливалась при достижении IV–V стадий по Хен и Яру. Все пациенты с БП (100%) получали противопаркинсонические лекарственные средства по льготному обеспечению, из них двое (1,5%) получали препараты по льготе и дополнительно покупали лекарства, не входящие в перечень льготного обеспечения, за свой счет. По региональной льготе (код 302) обеспечивались противопаркинсоническими препаратами 37% пациентов, по федеральной льготе – 63% [20].

По результатам проведенного нами анкетирования (EuroQoL-5D), 25,9% пациентов не испытывали трудностей с передвижением; умеренные затруднения отметили 60,7% пациентов, выраженные затруднения – 13,3% пациентов. Не испытывали трудностей в самообслуживании 34,8% больных, умеренные трудности отмечали 44,4% пациентов, 20,7% – были не в состоянии самостоятельно мыться и одеваться. Посторонняя помощь в ведении домашнего хозяйства была необходима 41,5% пациентов. Умеренная депрессия и тревога выявлены в 54,1% случаев (из них 39,7% мужчин и 60,3% женщин). Выраженная депрессия выявлена у 17,8% пациентов (из них 25% мужчин и 75% женщин).

Исследование частоты встречаемости полиморфных аллельных вариантов гена LRRK2 локуса PARK8 у пациентов с

болезнью Паркинсона в Железнодорожке. Клинико-генеалогический анализ родословных был проведен в 135 (100%) случаях: наследственный анамнез по БП был отягощен в 8,1%, в том числе по материнской линии – 54,5%, по отцовской – в 36,4%, по боковой – в 9,1%. Проведение клинико-генеалогического анализа имело свои особенности. Пациенты с БП часто не могли однозначно подтвердить или опровергнуть наличие характерных клинических симптомов БП у старшего поколения их семьи, что затруднило анализ родословной по вертикали. Личный осмотр родителей пробандов был неосуществим из-за возрастных особенностей дебюта БП – родителей пробандов к моменту проведения настоящего исследования уже не было в живых. Наблюдение и осмотр детей пробандов также были неинформативны из-за позднего дебюта симптомов БП. Кроме того, на успешность проведения клинико-генеалогического анализа оказали влияние развивающиеся когнитивные нарушения, которые на развернутых стадиях БП достигали значительной выраженности. Эти сложности не позволили нам однозначно установить тип наследования БП в отягощенных по этому заболеванию семьях.

Медиана возраста дебюта заболевания в отягощенных по БП семьях составила 60 [49; 65] лет. Более молодой возраст дебюта в данной группе пациентов может объясняться наличием в выборке одного случая ювенильной формы БП и одного случая БП с ранним началом. Оба случая были выявлены у родных сестер в одной семье, что позволило нам высказаться об аутосомно-доминантном типе наследования БП.

В молекулярно-генетическом исследовании приняли участие 44 пациента с БП (женщин – 75%, мужчин – 25%), в том числе 11 (25%) пациентов с отягощенным по БП анамнезом и 33 (75%) пациентов со спорадической формой БП. Медиана возраста пациентов – 72 [69; 76] года, медиана возраста дебюта БП – 65 [58; 69] лет. Контрольная группа состояла из 30 здоровых добровольцев (медиана возраста – 68,8 [63,5; 75] года), соответствующих основной группе по возрастному и половому составу (66,7% женщин и 33,3% мужчин). В результате статистической обработки полученных данных нами показано, что частота генотипов исследуемых ОНП-маркеров *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148* у пациентов с БП и клинически здоровых добровольцев статистически значимо различалась по гетерозиготному носительству в пользу группы контроля ($p < 0,01$). Выявлены статистически значимые различия по частоте генотипов ОНП-маркера *rs7966550*. В группе пациентов с БП достоверно чаще встречался генотип С/С по сравнению с группой контроля (44,5±7,5% против 16,7±6,8%; $p < 0,01$; см. таблицу).

Частота генотипов ОНП-маркеров мутации гена LRRK2 в локусе PARK8 у пациентов с БП и клинически здоровых добровольцев

| ОНП-маркер | Генотип | Пациенты с БП (n=44) | | Группа контроля (n=30) | | p* _{4,6} |
|------------------|---------|----------------------|------|------------------------|------|---|
| | | абс. число | % | абс. число | % | |
| <i>rs7966550</i> | T/T | 15 | 35,5 | 1 | 3,3 | $\varphi^*_{эмп} = 3,725$ $p < 0,01$ |
| | T/C | 9 | 20 | 24 | 80 | $\varphi^*_{эмп} = 5,381$ $p < 0,01$ |
| | C/C | 20 | 44,5 | 5 | 16,7 | $\varphi^*_{эмп} = 2,699$ $p < 0,01$ |

Примечание. p*_{4,6} – статистическая значимость различий (по φ -критерию Фишера).

Частота исследуемых ОНП-маркеров *rs7966550*, *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148* по мутантным гомозиготным генотипам у пациентов с отягощенным по БП семейным анамнезом не отличалась от частоты генотипов пациентов со спорадической формой БП ($p > 0,05$). Суммарная частота встречаемости диких и мутантных полиморфных аллельных вариантов гена *LRRK2* по ОНП-маркеру *rs7966550*, в группе пациентов с БП и группе контроля значимо не различалась. Мутантные полиморфные аллельные варианты гена *LRRK2* по ОНП-маркерам *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148* встречались чаще в группе контроля (*rs1427263*: $66,7 \pm 7,1\%$ против $47,7 \pm 5,3\%$; *rs11176013*: $50,0 \pm 6,45\%$ против $27,3 \pm 4,75\%$; *rs11564148*: $46,7 \pm 6,4\%$ против $32,9 \pm 5,0\%$; $p < 0,05$). При анализе частот компаунд-гетерозигот в группе пациентов с БП и у здоровых добровольцев показано статистически значимое преобладание компаунд-гетерозигот по исследуемым нами ОНП-маркерам в группе здоровых добровольцев ($92,7\%$ против $32,4\%$; $p < 0,01$).

Показано статистически значимое преобладание компаунд-гетерозигот по исследуемым маркерам в группе здоровых добровольцев ($p < 0,01$). Пациенты – носители гомозиготного генотипа С/С (*rs7966550*) по клиническому характеристикам не отличались от общей выборки пациентов с БП.

Таким образом, полученные нами данные дополняют ранее проведенные исследования роли ОНП-маркеров мутации гена *LRRK2* в локусе *PARK8* на хромосоме 12q12 (*6055G>T*) в российской популяции и не согласуются с результатами исследования Е. В. Филатовой (2012), выполненного у населения европейской части России, и противоречат результатам исследований, проведенных в странах Западной Европы. Следует отметить, что размер выборки и отсутствие других этнических контрольных групп на рассматриваемой территории, которые могли бы дополнить существующую картину распределения аллелей, не позволяют на данном этапе исследования делать выводы об отсутствии ассоциации других ОНП-маркеров с генетической предрасположенностью к БП. Тем не менее полученные нами данные на уровне десятков образцов определяют целесообразность дальнейших исследований, поскольку необходимо учитывать различие в распределении генетических маркеров в различных популяциях (фактор популяционной стратификации). При этом частота полиморфных аллельных вариантов (*rs7966550*, *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148*) гена *LRRK2*, по-разному представленных у населения европейского и азиатского регионов, может различаться как в пределах различных популяций стран Западной и Восточной Европы, так и в пределах популяционной системы населения России. Так, по имеющимся данным распространенности исследо-

ванных нами ОНП-маркеров в евроазиатском регионе, генфонд популяции, проживающей на территории Сибири, в меньшей степени испытывает на себе влияние «притока генов» со стороны стран Западной Европы по сравнению с центральной и европейской частями России [21]. В целом, показано, что лишь немногие ранее известные ОНП-маркеры гена *LRRK2* связаны с риском БП у жителей Красноярского края (на примере Железногорска). Изученные ОНП-маркеры *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148* менее полезны для прогнозирования риска БП на рассматриваемой территории, чем ОНП-маркер *rs7966550*, при этом вероятность развития БП повышается при гомозиготном генотипе С/С.

Таким образом, среди жителей Железногорска, страдающих БП, преобладали женщины ($65,9\%$), средний возраст которых был выше (73 [70; 75] лет), чем у мужчин (70 [68; 74] лет), что объясняется половозрастной структурой населения Железногорска и в целом отражает демографическую ситуацию в России. Преобладали смешанная форма БП ($88,1\%$), быстрый ($42,1\%$) и умеренный ($51,3\%$) темпы прогрессирования заболевания. Среди больных с БП преобладали городские жители ($98,5\%$). Группу инвалидности имели $60,7\%$ больных. Выявлено существенное ограничение повседневной активности исследуемых пациентов: $41,5\%$ больных нуждались в посторонней помощи по ведению домашнего хозяйства. Состояние тревоги и депрессии (умеренной и выраженной степени) чаще выявлялось среди женщин, чем среди мужчин ($60,3\%$ против $39,7\%$).

Заболеваемость БП в Железногорске на 100 тыс. населения составила $5,9$ в 2010 г., $10,8$ – в 2011 г., $13,7$ – в 2012 г. и $13,8$ – в 2013 г. Распространенность БП составила $124,2$ на 100 тыс. населения, среди населения старше 40 лет – $287,6$. Смертность от БП в 2010 и 2011 гг. составила 0 , в 2012 и 2013 гг. – $0,9$ случая на 100 тыс. населения.

Генетические маркеры *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148*, сцепленные с мутацией гена *LRRK2* в локусе *PARK8* на хромосоме 12q12 (*6055G>T*), не ассоциировались с развитием БП среди жителей Железногорска. Частота встречаемости генетического маркера *rs7966550* (по гомозиготному генотипу С/С) в группе пациентов с БП была выше, чем в группе здоровых добровольцев ($44,5\%$ против $16,5\%$). Особенности характера течения и клинической картины БП с учетом ОНП-маркеров не выявлено.

Организация кабинета экстрапирамидной патологии на базе клинической больницы №51 позволила уточнить эпидемиологические показатели БП (заболеваемость, распространенность, смертность), а также клиническую и социальную характеристику пациентов, страдающих БП, на территории Железногорска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН. Болезнь Паркинсона – достижения и новые вопросы. Руководство для врачей (по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений). Москва; 2008. С. 7–8. [Yakhno NN. *Bolezn' Parkinsona – dostizheniya i novye voprosy. Rukovodstvo dlya vrachei (po materialam II Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii)* [Parkinson's disease – achievements and new questions. The management for doctors (on materials II of the National congress due to Parkinson's disease and to disorders of the movements)]. Moscow; 2008. P. 7–8.]
2. Kalender-Rich JL, Mahnken JD, Dong L, et al. Development of an ambulatory geriatrics knowledge examination for internal medicine residents. *J Grad Med Educ.* 2013;5(4):678–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.4300/JGME-D-13-00123.1>.
3. Захарова ИА. Компенсаторный потенциал при нормальном и патологическом старении. Системная психология и социология. 2013;7:65–74. [Zakharova IA. Compensatory potential in normal and pathological aging. *Sistemnaya psikhologiya i sotsiologiya.* 2013;7:65–74. (In Russ.)]
4. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations

- 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>.
5. Труфанов ЕА, Головченко ЮИ, Слободин ТН и др. Эпидемиология болезни Паркинсона в Украине. Международный неврологический журнал. 2012;7(53):42–6. [Trufanov EA, Golovchenko YuI, Slobodin TN, et al. Epidemiology of Parkinson's disease in Ukraine. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2012;7(53):42–6. (In Russ.)]
6. Johnson SJ, Kaltenboeck A, Diener M, et al. Costs of Parkinson's disease in a privately insured population. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(9):799–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-013-0075-0>.
7. Ковальчук АЮ, Быканова МА, Пизова НВ и др. Клинико-эпидемиологические аспекты болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(12):74–6. [Koval'chuk AYu, Bykanova MA, Pizova NV, et al. Clinical and epidemiological aspects of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(12):74–6. (In Russ.)]
8. Chung CY, Khurana V, Auluck PK, et al. Identification and rescue of b-synuclein toxicity in Parkinson patient-derived neurons. *Science*. 2013;342(6161):983–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1245296>.
9. Левин ОС, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Москва: Медпресс; 2012. 315 с. [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezni' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: Medpress; 2012. 315 p.]
10. Bernal-Pacheco O, Limotai N, Go CL, et al. Nonmotor manifestations in Parkinson disease. *Neurologist*. 2012;18(1):1–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/NRL.0b013e31823d7abb>.
11. Багыева ГХ, Иллариошкин СН, Сломинский ПА и др. Сочетание мутаций в локусах PARK2 и PARK8 у пациентов с ранней формой болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2007;12(2):15–8. [Bagyeva GK, Illarioshkin SN, Slominskii PA, et al. The combination of mutations at the loci PARK2 and PARK8 in a female patient with early-onset form of Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2007;12(2):15–8. (In Russ.)]
12. Fujishiro H, Imamura AY, Lin WL, et al. Diversity of pathological features other than Lewy bodies in familial Parkinson's disease due to SNCA mutations. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2(4):266–75.
13. Пугенихина ВП, Хидиятова ИМ, Ахмадеева ГН и др. Репликация данных полногеномных анализов ассоциации с болезнью Паркинсона в республике Башкортостан. Вестник Челябинского государственного университета. 2013;7:42–3. [Putenikhina VP, Khidiyatova IM, Akhmadeeva GN, et al. Replication of these full-genomic analyses of association with Parkinson's disease in the Republic of Bashkortostan. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013;7:42–3. (In Russ.)]
14. Hindle SJ, Elliott CJ. Spread of neuronal degeneration in a dopaminergic, LRRK-G2019S model of Parkinson disease. *Autophagy*. 2013;9(6):936–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/auto.24397>.
15. Левин ОС. Как лечили болезнь Паркинсона в 2013 году. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013;3–4:5–16. [Levin OS. As treated Parkinson's disease in 2013. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2013;3–4:5–16. (In Russ.)]
16. Liao XX, Zhan ZX, Luo YY, et al. Association study between SNP rs150689919 in the DNA demethylation gene, TET1, and Parkinson's disease in Chinese Han population. *BMC Neurol*. 2013;11:196–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-13-196>.
17. Сапронова МР, Шнайдер НА, Похабов ДВ. Гендерная характеристика болезни Паркинсона в ЗАТО г. Железногорск. Проблемы женского здоровья. 2013;8(2):46–52. [Sapronova MR, Shnaider NA, Pokhabov DV. Gender characteristics of Parkinson's disease closed administrative territorial associations Zheleznogorsk. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2013;8(2):46–51. (In Russ.)]
18. Сапронова МР, Касперович НА, Волков СН и др. Проспективное эпидемиологическое исследование болезни Паркинсона в ЗАТО г. Железногорск. Вестник Клинической больницы № 51. 2013;(4):45–50. [Sapronova MR, Kasperovich NA, Volkov SN, et al. Prospective epidemiological research of Parkinson's disease in BUT Zheleznogorsk. *Zheleznogorsk. Vestnik Klinicheskoi bol'nitsy № 51*. 2013;(4):45–50. (In Russ.)]
19. Сапронова МР, Шнайдер НА, Ломакин АИ и др. Анализ показателей смертности от болезни Паркинсона на территории закрытого административно-территориального образования Железногорск. Репринт. Главврач. 2014;9:6–11. [Sapronova MR, Shnaider NA, Lomakin AI, et al. The analysis of indicators of mortality from Parkinson's illness in the territory of the closed administrative-territorial education Zheleznogorsk. Reprint. *Glavvrach*. 2014;9:6–11. (In Russ.)]
20. Сапронова МР, Шнайдер НА, Похабов ДВ и др. Социально-демографическая характеристика болезни Паркинсона на территории закрытого административно-территориального образования Железногорск. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2013;11(3):161–7. [Sapronova MR, Shnaider NA, Pokhabov DV, et al. Socio-demographic characteristics of Parkinson's disease in the closed independent territorial formation. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2013;11(3):161–7. (In Russ.)]
21. Сапронова МР, Шнайдер НА, Муравьева АВ и др. Исследование частоты встречаемости полиморфных аллельных вариантов гена LRRK2 (PARK8) у пациентов с болезнью Паркинсона. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2014;12(1):19–25. [Sapronova MR, Shnaider NA, Murav'eva AV, et al. Frequency study of polymorphic allelic variants of LRRK2 gene (PARK8) in patients with Parkinson's disease. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2014;12(1):19–25. (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.

Шалькевич Л.В.¹, Львова О.А.², Кудлач А.И.¹, Комир В.В.³

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь; ²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ³УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» Минск, Беларусь

¹220013, Республика Беларусь, Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; ²620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ³220018, Республика Беларусь, Минск, ул. Якубовского, 53

Особенности и характер течения у детей синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES)

Рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения у детей синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (*febrile infection-related epilepsy syndrome* — FIRES), а также аспекты выделения данного заболевания в отдельную нозологическую форму. Подробно изложены изучение возможных этиологических факторов FIRES, таких как метаболические, генетические и иммунологические нарушения, асептические воспалительные процессы, а также поиск определенного инфекционного агента при помощи посевов различных биологических сред организма и полимеразной цепной реакции; особенности диагностики FIRES на современном этапе, включая использование электроэнцефалографии, позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной томографии; различные подходы к медикаментозной терапии FIRES на этапах дебюта клинических проявлений, затяжного эпилептического статуса и фармакорезистентной эпилепсии. Рассмотрены и вопросы прогнозируемого исхода данного заболевания, включая выживаемость и возможность последующего развития эпилепсии и сохранения когнитивных функций. Излагаются диагностические критерии синдрома: начало в возрасте от 3 до 15 лет у ранее здоровых детей; острое начало в виде лихорадки с развитием через несколько дней фокальных судорог высокой частоты; отсутствие выявленного при исследовании цереброспинальной жидкости, сыворотки и других сред организма и идентифицированного возбудителя болезни; развитие фармакорезистентной эпилепсии и тяжелого стойкого когнитивного и двигательного дефицита по окончании острого периода в большинстве случаев. Статья проиллюстрирована клиническим примером собственного наблюдения мальчика 11 лет, соответствующего вышеперечисленным критериям синдрома, но с относительно благоприятным течением, без формирования тяжелой резистентной эпилепсии.

Ключевые слова: FIRES; эпилептический статус; судороги; эпилепсия; дети.

Контакты: Леонид Валентинович Шалькевич; shalkevich_tut@tut.by

Для ссылки: Шалькевич ЛВ, Львова ОА, Кудлач АИ, Комир ВВ. Особенности и характер течения у детей синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(4):65–71.

The specific features and pattern of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in children

Shalkevich L.V.¹, Lvova O.A.², Kudlach A.I.¹, Komir V.V.³

¹Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; ²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ³City Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases, Minsk, Belarus

¹3, P. Brovka, Build. 3, Minsk 220013, Republic of Belarus; ²3, Pepin St., Yekaterinburg 620028, Russia; ³53, Yakubovsky St., Minsk 220018, Republic of Belarus

The paper considers the etiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment in children with febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) and the aspects of identifying this disease as an individual nosological entity. It details a study of the possible etiological factors of FIRES, such as metabolic, genetic, and immunological disorders, aseptic inflammatory processes, as well as a search for a certain infectious agent by inoculations of different biological environments of the body and by polymerase chain reaction; the diagnostic characteristics of FIRES at the present stage, including the use of electroencephalography, positron emission tomography, and magnetic resonance imaging; different approaches to drug therapy for FIRES at the onset stages of its clinical manifestations, protracted status epilepticus, and drug-resistant epilepsy. The issues of the predictable outcome of this disease, including survival and the probability of further development of epilepsy and maintenance of cognitive functions, are also viewed. Diagnostic criteria for the syndrome, such as age at its onset 3 to 15 years in previously healthy children; acute onset as fever to develop high-frequency focal seizures several days later; the absence of the identified disease pathogen detected by the examinations of cerebrospinal fluid, serum, and other environments of the body; the development of drug-resistant epilepsy and severe permanent cognitive and motor deficits after the completion of an acute period in most cases are presented. The paper is clinically exemplified by the authors' observation of an 11-year-old boy who meets the above criteria for the syndrome, but has a relatively favorable course, without developing severe drug-resistant epilepsy.

Key words: febrile infection-related epilepsy syndrome; status epilepticus, seizures; epilepsy; children.

Contact: Leonid Valentinovich Shalkevich; shalkevich_tut@tut.by

For reference: Shalkevich LV, Lvova OA, Kudlach AI, Komir VV. The specific features and pattern of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in children. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):65–71.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-65-71>

FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome – синдром эпилепсии, индуцированный фебрильной инфекцией) представляет собой особую форму злокачественной эпилептической энцефалопатии у детей школьного возраста. Этот синдром встречается крайне редко (1 случай на 1 млн детского населения) [1]. Он характеризуется возникновением эпилептических приступов у ранее здоровых детей во время или спустя несколько дней после неспецифического, предположительно инфекционного, заболевания с фебрилитетом в дебюте. Развившийся судороги быстро прогрессируют и переходят в эпилептический статус, после прекращения которого формируется фармакорезистентная эпилепсия с выраженными когнитивными нарушениями.

В мировой литературе при описании случаев данного синдрома большое внимание уделялось предположительной связи формирующейся эпилептической энцефалопатии с инфекционной патологией. Первоначально синдром носил названия: «острый энцефалит с устойчивыми повторяющимися парциальными приступами» (AERRPS – Acute Encephalitis with Refractory Repetitive Partial Seizures) [2], «эпилептический статус с упорной лихорадкой ввиду предполагаемого энцефалита» [3], «идиопатическая злокачественная эпилептическая энцефалопатия» [4], «первичный рефрактерный эпилептический статус» (NORSE – New-Onset Refractory Status Epilepticus) [5], «разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста» (DESC – Devastating Epileptic encephalopathy in School-aged Children) [6, 7] и, наконец, «синдром эпилепсии, индуцированный фебрильной инфекцией» (FIRES) [1, 8].

Общими для всех описаний этого синдрома были безуспешность курсов медикаментозного лечения (в том числе интенсивной терапии) и неблагоприятный исход, что и нашло отражение в большинстве предложенных названий: «злокачественная», «катастрофическая», «разрушительная эпилептическая энцефалопатия».

В настоящее время в англоязычной литературе наиболее употребительным является термин FIRES, хотя японские авторы предпочитают термин AERRPS.

Со времени первых описаний клинических проявлений FIRES рассматривалось несколько теорий его происхождения, однако этиология и патогенез данного синдрома продолжают оставаться до конца не выясненными. Многосторонние исследования, выполненные с целью идентификации метаболических нарушений (включая уровни молочной кислоты в крови и ликворе, аммиака в сыворотке крови, мочевой кислоты и аминокислот в плазме и т. д.), дали отрицательные результаты, дальнейший поиск, направленный на выявление митохондриальных болезней, включая синдром Альперса, также не увенчался успехом. Инфекционная провокация FIRES была и остается доминирующей в связи с непосредственной связью с признаками инфекционного эндотоксикоза и лихорадки накануне и/или в дебюте эпилептической энцефалопатии. Несмотря на многочисленные и активные поиски инфекционного агента, этиология FIRES так и осталась неизвестной, поскольку патогенные организмы довольно редко (примерно в 27% случаев) определяются в сыворотке крови или в аспирате носоглотки, и никогда – в посевах цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), при этом изменения в них не носят воспалительного характера (по данным ряда исследований, число клеток в 1 мкл составляет от 2 до 42, уровень белка и глюкозы в пре-

делах нормы). Попытка выявить вероятных возбудителей путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологических исследований вышеупомянутых биологических жидкостей была безуспешной, хотя спектр изучаемых патологических агентов был очень широк: вирусы герпеса, аденовирусы, парвовирус В19, энтеровирусы, риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа, кори, эпидемического паротита, краснухи, респираторно-синцитиальный вирус, клещевые вирусы, ретровирусы, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Borrelia burgdorferi* [8].

Тесты на наличие метаболических отклонений и иммунологических нарушений (уровни иммуноглобулинов, антиядерных антител, комплемента, антител против ДНК, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антикардиолипиновых антител, β 2-гликопротеина, волчаночного антикоагулянта, ревматоидного фактора и др.), как правило, демонстрируют отрицательные результаты [9].

Не только этиология, но и патогенез, лежащий в основе развития FIRES, до сих пор остается предметом обсуждения. Ряд авторов высказывают предположение об инфекционном энцефалите как возможном этиопатогенетическом факторе, другие считают, что в основе заболевания лежит аутоиммунный процесс [3, 8, 10–12]. Согласно опубликованным результатам исследований, примерно у 1/3 описанных больных были выполнены тесты для идентификации аутоиммунных заболеваний, протекающих с поражением нервной системы. Они включали антитела: к калиевым каналам (VKKL-Ab), к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD) к рецепторам глутамата (анти-GluR3) и олигоклональные антитела в ЦСЖ. Поиск показал следующие результаты: олигоклональные антитела в ЦСЖ обнаружены у 35%, анти-GAD – у 40% и анти-GluR3 – у 25% пациентов [9]. Тем не менее в опубликованных исследованиях имеются указания на то, что данные аутоантитела периодически обнаруживаются при различных формах эпилепсии, не являясь, таким образом, патогномоничными для FIRES [13].

Недавно была выдвинута теория возникновения FIRES как воспалительно-опосредованного процесса. Эпилептический статус, как полагают исследователи, запускает системный воспалительный ответ с увеличением синтеза глутамина и других цитокинов, простагландинов и лейкотриенов, что способствует изменению функции ионных каналов в нейронах и возникновению стойких эпилептогенных очагов [14].

Интересным также является предположение, что возникновение FIRES может иметь генетически детерминированную основу. Так, есть данные о наличии у пациентов с FIRES мутации гена *PCDH19* в X-хромосоме [15]. А принимая в расчет положительную динамику некоторых пациентов при применении кетогенной диеты, можно предполагать у них наличие генетического дефекта клеточного переносчика глюкозы [16]. Однако эти данные требуют дополнительного подтверждения.

Электроэнцефалографические (ЭЭГ) изменения при FIRES не имеют специфичных паттернов, но, тем не менее, обладают определенными индивидуальными характеристиками. В большинстве случаев это диффузное замедление волновой активности либо наличие мультифокальных эпилептиформных разрядов. Очаги эпилептической активности при записи ЭЭГ в момент приступа обнаруживаются примерно в 75% случаев, при регистрации записи в меж-

приступном периоде их число сокращается до 30%. Локализация этих изменений группируется преимущественно в височных отведениях. Так, расположение очагов эпиактивности именно в них встречается в 26,7% случаев, в лобно-теменных отведениях — также в 26,7%, а в лобных — только в 21,4% случаев. В остальных 25% случаев очаги равномерно распределяются между другими отведениями (центральными, теменными и затылочными). Патологическая активность носит, как правило, асинхронный характер, будучи представленной как с левой, так и с правой стороны. Исключительно односторонняя эпилептиформная активность регистрируется редко, а вот вторичная билатеральная синхронизация с первичным очагом в одном из височных полушарий — достаточно часто. Крайним проявлением эпилептиформных нарушений при FIRES служит формирование эпилептического электрического статуса во время сна, что встречается у 48% больных [17]. Большинство когнитивных нарушений может быть объяснено именно с этих позиций.

Магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томография (КТ) головного мозга в остром периоде заболевания показывают отсутствие изменений у значительной части детей (40–55%) или негрубые изменения в области гиппокампа либо в перинсулярном регионе у такого же числа пациентов (40–55%) [8, 9]. МРТ, проведенная в динамике, выявляет формирование двусторонней диффузной кортико-субкортикальной атрофии мозга в височных долях более чем у половины пациентов и/или билатеральный гиппокампальный склероз у 1/3 в достаточно короткие сроки [9]. Такие изменения на МРТ наиболее характерны именно для злокачественных эпилептических энцефалопатий [17]. В то же время в литературе указаны и случаи обратной трансформации первоначально аномальных данных нейровизуализации до нормы [8]. Позитронно-эмиссионная томография выявляет обширные билатеральные зоны снижения метаболизма в орбитофронтальной и темпоро-париетальной областях, при этом определяется прямая корреляция между степенью дисметаболических нарушений и специфическими когнитивными проблемами, развивающимися у пациентов с FIRES [18].

Синдром эпилепсии, индуцированный фебрильной инфекцией, проявляется преимущественно у детей школьного возраста. Возраст дебюта варьирует от 3 до 15 лет. У здорового до этого момента ребенка развивается лихорадка, причины которой неспецифичны, чаще всего это инфекции верхних дыхательных путей. Помимо лихорадки могут отмечаться симптомы поражения нервной системы: головная боль, спутанность сознания, вялость, миалгии. Продолжительность лихорадки с момента ее начала до присоединения судорог составляет 1–10 дней (в среднем 4 дня). Начало судорог внезапное, на фоне повышения температуры тела неожиданно развиваются следующие виды эпилептических приступов: фокальные моторные (поворот головы в сторону, жевательные движения, клонические судороги мышц рта вследствие вовлечения оперкулярной зоны), распространяющиеся на обе стороны тела, и генерализованные тонико-клонические. Характерна этапность приступов: судороги начинаются преимущественно в верхней половине туловища, чаще с миоклонических сокращений мускулатуры лица, далее переходят в гемиклонические либо вторично-генерализованные тонико-клонические приступы. Данному состоянию сопутствуют вегетативные реакции: цианоз

и приступы апноэ, повышенное слюноотделение. Появившиеся приступы носят упорный, резистентный к проводимой терапии характер. Менее чем через 24 ч они либо трансформируются в эпилептический статус, либо приобретают серийный характер (вплоть до десятков и даже сотен судорог в день) с потерей сознания между атаками. После прекращения лихорадки приступы сохраняются. Продолжительность эпилептического статуса может составлять, по разным данным, от 4 до 90 дней, в среднем — 1 мес. Далее заболевание переходит в хроническую стадию, которая характеризуется наличием разнообразных фокальных приступов, уже не носящих статусный характер и тем не менее сохраняющих признаки терапевтической резистентности. У ряда пациентов приступы могут полностью прекратиться. Наблюдается медленное улучшение двигательных и частично психических функций, однако полного восстановления когнитивного статуса до исходного уровня не происходит.

Лечение FIRES условно можно разделить на три этапа: первый — в дебюте заболевания, когда состояние ребенка расценивается как проявление острого энцефалита, осложненного судорожным синдромом, второй — в период затяжного эпилептического статуса и третий — лечение фармакорезистентной эпилепсии, сформировавшейся в результате исхода острого периода.

Стартовая терапия FIRES начинается в соответствии с клиническими протоколами обследования и лечения воспалительных заболеваний ЦНС. Отсутствие обнаруженных возбудителей, так же как и выявление предполагаемого агента, но при этом полная неэффективность по отношению к нему проведенной этиотропной терапии указывают на то, что в основе заболевания лежит неинфекционная патология. Массивная противовирусная терапия и антибиотикотерапия препаратами широкого спектра, противосудорожные препараты короткого действия (диазепам) составляют основу медикаментозного лечения этого периода.

Переход ребенка во вторую фазу течения болезни, характеризующуюся злокачественной гипертермией и длительным резистентным эпилептическим статусом, приводит к изменению терапевтической тактики. Здесь на первый план выходят средства с патогенетической направленностью действия и методы лечения рефрактерного эпилептического статуса. Используются внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 1 г/кг в сутки в течение 2 дней, глюкокортикоиды (метилпреднизолон в дозе 15–30 мг/кг в сутки в течение 5 дней), кетогенная диета [6, 16, 19]. Существуют данные об относительном эффекте ритуксимаба [13]. Для купирования эпилептического статуса ребенка вводят в длительный барбитуровый наркоз (тиопенталом натрия), эффективность которого контролируется ЭЭГ. Появление паттерна «вспышка–угнетение» с примерной частотой одна вспышка каждые 10 с позволяет предпринять попытку отмены тиопентала натрия [19, 20].

Третья стадия болезни ведется по канонам терапии фармакорезистентной эпилепсии с использованием широкого спектра противоэпилептических препаратов, как правило, нескольких одновременно. Могут использоваться фенобарбитал, бензодиазепины, карбамазепин, габапентин, ламотриджин, левитирацетам, фенитоин, окскарбазепин, вальпроат натрия и топирамат.

Выживаемость после перенесенного FIRES составляет 85–90%. Более чем у 90% выживших пациентов отмечает-

ся развитие фармакорезистентной эпилепсии в последующей жизни. Полное выздоровление диагностируется не более чем у 10% пациентов. Нормальные когнитивные функции определяются менее чем у 20% выживших, при этом степень их снижения коррелирует с продолжительностью эпилептического статуса и обратно пропорциональна возрасту пациентов.

Когнитивные функции у пациентов после перенесения FIRES распределяются следующим образом: нормальные показатели (с наличием синдрома дефицита внимания и обучаемости или без него) выявляют у 18% больных, пограничные когнитивные показатели — у 16%, легкую умственную отсталость — у 14%, умеренную — у 24%, тяжелую — у 12%, и 16% пациентов находятся в вегетативном состоянии. В дополнение к когнитивным нарушениям у некоторых пациентов может развиваться двигательная дисфункция из-за тяжелой вторичной периферической невропатии и атаксии. Не влияют на смертность и выраженность когнитивных расстройств в исходе заболевания количество очагов эпилептиформной активности на ЭЭГ во время острого периода, наличие аномалий на МРТ головного мозга, продолжительность искусственной вентиляции легких [9].

В силу того что постановка диагноза определяется в большей степени неэффективностью обследования, лечения и уже затем — особенностями течения, многими исследователями неоднократно предпринимались попытки сгруппировать диагностические критерии в единый блок [6, 8, 9, 13, 19].

В настоящее время **критерии постановки диагноза синдрома** следующие:

- 1) развитие заболевания у ранее здоровых детей в возрасте от 3 до 15 лет;
- 2) острое начало в виде лихорадки и симптомов инфекционного эндотоксикоза;
- 3) развитие через несколько дней после гипертермии фокальных судорог высокой частоты;
- 4) отсутствие инфекционного возбудителя при исследовании ЦСЖ, сыворотки или других жидкостей и тканей организма;
- 5) развитие фармакорезистентной эпилепсии;
- 6) развитие тяжелого стойкого когнитивного дефицита после окончания острого периода.

Следует отметить, что данный синдром рассматривается как самостоятельное заболевание, поэтому идентификация вирусного энцефалита, острого рассеянного энцефаломиелита, энцефалита Расмуссена, структурных аномалий головного мозга и метаболических расстройств становится критерием исключения при постановке диагноза.

В качестве примера приводим собственное наблюдение случая синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES).

Большой П., 11 лет, поступил в отделение интенсивной терапии и реанимации в связи с нарушением сознания после генерализованного судорожного приступа на фоне повышения температуры тела до фебрильных значений. Уровень нарушения сознания по шкале комы Глазго был оценен в 8 баллов.

Из анамнеза известно, что за 5 дней до появления приступов у ребенка повысилась температура тела до 38,5 °С, отмечались вялость, головная боль, боль в животе, был эпизод однократной рвоты. Лихорадка носила волнообразный характер, состояние ребенка расценивалось как средней тяжести, сознание

было сохранено, однако на шестой день болезни развились судороги тонико-клонического характера, которые приняли затяжное течение и сопровождалась длительным нарушением сознания.

При поступлении в отделение интенсивной терапии и реанимации отмечались рецидивирующие судороги тонико-клонического характера, в промежутке между которыми сознание не восстанавливалось. В связи с отсутствием эффекта от неоднократных попыток использования диазепама было принято решение о введении пациента в состояние барбитуровой комы с помощью внутривенной инъекции тиопентала натрия в дозе 5 мг/кг болюсно с последующим титрованием в дозе 4,6 мг/кг в час. Под действием тиопентала натрия в течение суток видимые судороги отсутствовали, однако при попытке снизить дозу до 3 мг/кг в час они возобновились. Одновременно с титрованием тиопентала натрия назначен вальпроат натрия внутрь по зонду. Состояние несколько улучшилось, что позволило через 4 сут отменить барбитурат. В этот период у пациента отмечались кратковременные эпизоды прояснения сознания, однако имели место галлюцинации, нарушение сна в виде гипервозбудимости (бессонница). Судороги носили фокальный и вторично-генерализованный характер, захватывая мышцы лица, конечностей, туловища без четкой синхронности и последовательности. Периодически наступала вторичная генерализация припадков. Введение внутривенного человеческого иммуноглобулина в дозе 0,6 г/кг на 7-е сутки и в дозе 2,4 г/кг на 9-е сутки от поступления эффекта не дало. Попытки использовать дексаметазон в дозе 1 мг/кг и пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг в сутки также были неэффективными. В связи с нарастанием частоты судорог через три дня после отмены тиопентала ребенок был повторно введен в медикаментозную барбитуровую кому в прежней дозировке, вывести из которой его удалось спустя 6 сут. После прекращения искусственной комы у пациента отсутствовала адекватная реакция на окружающее, имелись бульбарные нарушения, гипертонус конечностей по спастическому типу. Сухожильно-надкостничные рефлексы повышены, брюшные рефлексы снижены, без разницы сторон. Вызывался рефлекс Бабинского с двух сторон. Умеренная ригидность шейных мышц, другие менингеальные симптомы отрицательные. Судороги продолжали усиливаться по длительности и частоте, и ребенок был третий раз введен в состояние тиопенталовой комы, в которой находился уже 7 сут. Попытки снизить дозу тиопентала натрия до 3 мг/кг в час приводили к возобновлению приступов. Тем не менее на 8-й день после начала приступов состояние пациента стабилизировалось настолько, что стало возможно вывести его из барбитуровой комы. Проведенный анализ концентрации вальпроата в крови при дозе 35 мг/кг в сутки показал ее снижение <50 мкг/мл, что привело к решению о замене его на карбамазепин. Несмотря на это, состояние ребенка (в отношении судорог) ухудшилось, что привело к необходимости четвертой барбитуровой комы, в которой ребенок находился 3 сут. На этом этапе к карбамазепину в дозе 20 мг/кг добавлен топирамат в стартовой дозе 1 мг/кг с перспективой последующего увеличения дозы. Поскольку судороги продолжали носить резистентный характер и с учетом относительной эффективности тиопентала, принято решение заменить карбамазепин на бензонал. Это привело к относительной стабилизации состояния больного, и хотя судороги сохранились, были ежедневными, продолжали носить фокальный и вторично-генерализованный характер, однако необходимости назначения тиопентала уже не возникло.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С момента поступления в стационар одновременно с противозипилептической была назначена противовирусная терапия ацикловиром в дозе 15 мг/кг внутривенно каждые 8 ч в течение 10 дней. Также проводилась антибактериальная терапия с учетом спектра чувствительности возможных возбудителей нейроинфекций в этом возрасте (цефтриаксон 100 мг/кг в сутки, далее меропенем 120 мг/кг в сутки). В дальнейшем смена антибактериальных препаратов происходила с учетом чувствительности флоры, выделенной при развитии вторичных инфекций. Активно использовались инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, жаропонижающие препараты.

В настоящее время ребенок принимает бензонал 300 мг/сут (10 мг/кг) и топирамат в дозе 250 мг/сут (8,5 мг/кг в сутки). Приступов нет.

Таким образом, судороги носили упорный, трудно купируемый характер с переходом в резистентный эпилептический статус, который удалось купировать только неоднократным введением ребенка в барбитуровую кому. Клиническая ремиссия была достигнута при дуотерапии, в совокупности после назначения четырех противозипилептических препаратов. Данный вариант течения приступов и чувствительность к тиопенталу являются характерными именно для FIRES.

Для обеспечения адекватного контроля за дыхательными путями и вследствие необходимости в искусственной вентиляции легких ребенку была наложена трахеостома. На момент описания ребенок непродолжительное время следит глазами за окружающими людьми, реакции на обращение к нему нет. Находится на зондовом кормлении. В неврологическом статусе — бульбарный синдром, спастический тетрапарез. Отмечается медленная положительная динамика в психоэмоциональной и двигательной сферах.

Цитологическое и биохимическое исследование ЦСЖ, проведенное трижды, не выявило патологии, вирусологическое исследование ликвора также не выявило антител классов G и M к вирусу клещевого энцефалита, вирусу простого герпеса, вирусу Эпштейна—Барр, энтеровирусам, цитомегаловирусу. Дополнительная диагностика крови и ЦСЖ методом ПЦР на вышеуказанные инфекции не обнаружила их присутствия в организме.

Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови не носили специфического характера. Показатели крови не соответствовали клиническому течению заболевания, указывая в начале болезни на умеренно выраженный воспалительный процесс, в дальнейшем же — отражали степень интервенционной нагрузки на больного.

Проведены исследования крови для исключения диффузных заболеваний соединительной ткани — результаты исследований отрицательные.

Ребенок консультирован врачом-генетиком: данных, свидетельствующих о хромосомной и моногенной патологии, ассоциированной с течением заболевания, не получено.

Таким образом, возможный возбудитель и этиологический фактор заболевания обнаружены не были, что соответствует критериям постановки диагноза синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES).

Ребенку неоднократно проводились КТ и МРТ головного мозга.

КТ головного мозга (2-е сутки после начала судорожного синдрома): плотность тканей не изменена, выявлена минимальная асимметрия боковых желудочков ($D>S$).

КТ головного мозга (14-е сутки болезни, непосредственно после выведения из второй барбитуровой комы): картина отека мозговой ткани в виде диффузного снижения плотности вещества мозга с минимальными атрофическими изменениями. Очагов патологической плотности не выявлено.

МРТ головного мозга (3-я неделя болезни, во время третьей барбитуровой комы): патологических объемных образований не выявлено. В задних отделах гемисфер мозжечка отмечаются симметричные участки отека (зоны усиления сигнала с нечеткими границами). Желудочковая система: правый желудочек — 9 мм, левый желудочек — 6 мм, височные рога не расширены, III желудочек — 3 мм, IV желудочек — 12 мм. Смещение срединных структур не определяется. Кортикальные борозды, борозды мозжечка не изменены. Субарахноидальное пространство не расширено. Цистерны мозга не деформированы. Гипофиз, хиазма, воронка не изменены.

МРТ головного мозга (90-й день болезни, после купирования эпилептического статуса в период относительного благополучия): патологических объемных образований не выявлено. В задних отделах гемисфер мозжечка, больше справа, отмечаются зоны усиления сигнала. В базальных ганглиях симметрично определяются зоны неправильной формы гиперинтенсивного МР-сигнала в T2 и FLAIR. Желудочки: правый — 9 мм, левый — 8 мм, височные рога до 2 мм, III желудочек — 9 мм, IV желудочек — 18 мм. Межполушарная щель — до 2 мм, жидкость по конвексу — до 2 мм. Кортикальные борозды, борозды мозжечка не изменены. Гипофиз, хиазма, воронка не изменены. Краниоспинальный переход не изменен.

Таким образом, многократная нейровизуализация не показала возможных причин тяжелой клинической картины у ребенка, что тоже является характерным для FIRES.

ЭЭГ (6-е сутки болезни, рис. 1): диффузные изменения с преобладанием дельта-активности по всем отведениям. На протяжении записи регистрируются множественные билатерально-синхронные вспышки высокоамплитудной дельта-активности частотой 1–2 Гц, продолжительностью от 1 до 10 с, что соответствует клинической картине отека головного мозга.

ЭЭГ (20-й день болезни): появление острых волн в центрально-височных отведениях слева с билатеральным распространением на лобно-височные отведения в виде комплексов острая волна — медленная волна вследствие вторичной генерализации.

ЭЭГ (2-й месяц болезни): регистрируются комплексы острая волна — медленная волна в левой центрально-височной области с периодическим распространением на контралатеральную (правую) гемисферу.

ЭЭГ (3 мес от начала приступов, период относительной ремиссии, рис. 2): регистрируется очаг эпилептиформной активности в виде комплексов острая волна — медленная волна в левой центрально-височной области без тенденции к распространению на противоположное полушарие.

В целом ЭЭГ отражала процесс формирования эпилептического фокуса в височных отделах головного мозга: от неспецифических диффузных изменений в начале болезни до четкой латерализованной эпилептической активности к моменту купирования эпилептического статуса. Подобная динамика является специфичной для FIRES.

Как видно из приведенной истории болезни, заболевание началось остро, с повышения температуры тела и развития стойкого фармакорезистентного судорожного

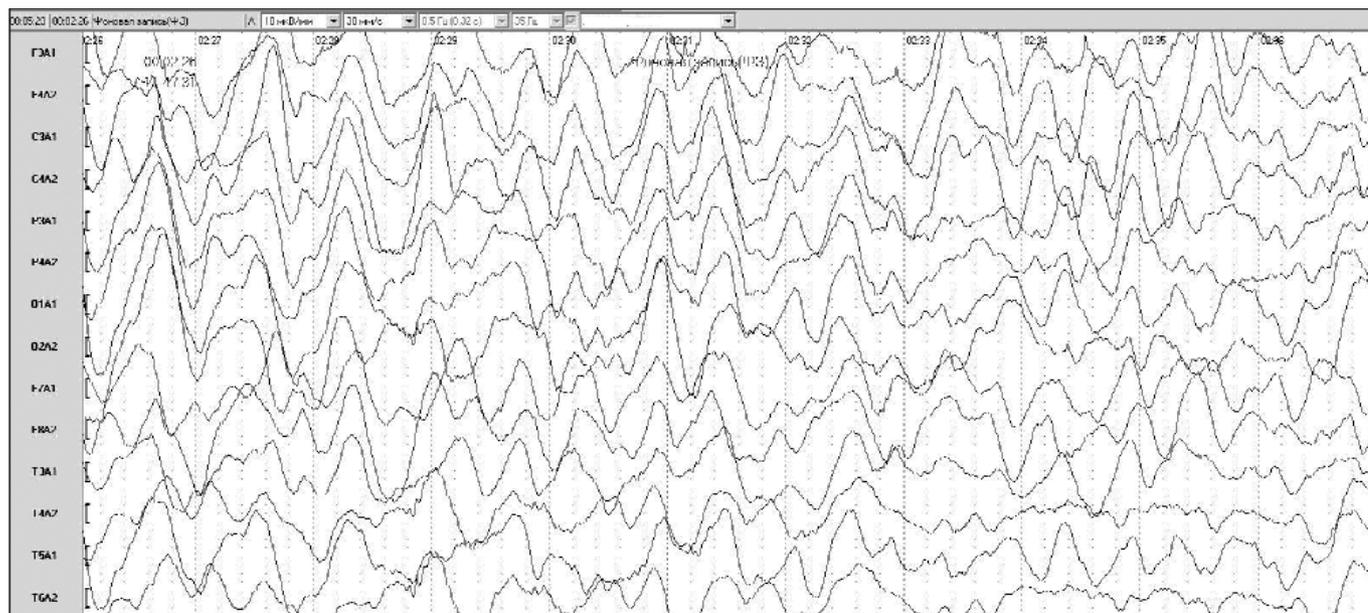


Рис. 1. Диффузные изменения ЭЭГ с преобладанием дельта-активности (6-е сутки болезни)

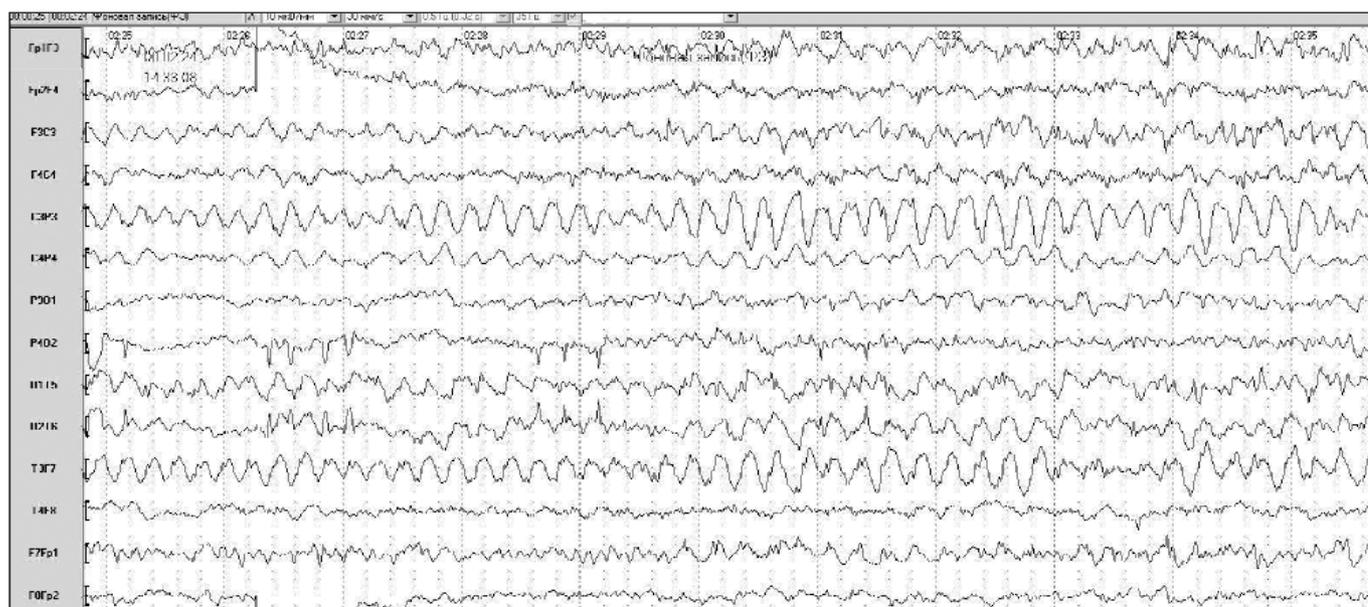


Рис. 2. Стойкая эпилептиформная активность в виде комплексов «острая-медленная» волна в левой центрально-височной области (90-й день болезни)

синдрома в виде фокальных и вторично-генерализованных приступов, быстро перешедших в длительный эпилептический статус. Неэффективность проводимой противоэпилептической терапии трижды потребовала введения ребенка в тиопенталовый наркоз, выход из которого сопровождался потерей части когнитивных и двигательных навыков.

Диагноз был поставлен на основании соответствия течения болезни следующим вышеперечисленным критериям синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES): первые симптомы болезни в 11 лет; начало с гипертермии на фоне инфекционного процесса; появление судорог с переходом в длительный эпилептический статус; не был выявлен достоверный возбудитель процесса;

развитие стойкого когнитивного дефицита после окончания острого периода.

Особенность данного случая – относительно «мягкий» выход из болезни, без формирования терапевтически резистентной эпилепсии, хотя и при определенных когнитивных и двигательных нарушениях, что указывает на определенную клиническую гетерогенность данного синдрома. В литературе отмечается редкая возможность такого исхода [9, 13]. Несмотря на невысокую частоту этой патологии, необходимо учитывать ее возможность при отсутствии эффекта от проводимой противоэпилептической терапии в рамках предполагаемого инфекционного заболевания. FIRES находится на «стыке» нескольких специальностей, что требует умения распознать его от врачей неврологов, инфекционистов и реаниматологов.

1. Van Baalen A, Häusler M, Plecko-Startinig B, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics*. 2012;43(4):209–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323848>.
2. Sakuma H, Fukumizu M, Kohyama J. Efficacy of anticonvulsants on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS). *No To Hattatsu*. 2001;33(5):385–90.
3. Sahin M, Menache C, Holmes G, Riviello J. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia*. 2001;42:1461–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.21301.x>.
4. Baxter P, Clarke A, Cross H, et al. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure*. 2003;12:379–87. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1059-1311\(02\)00340-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1059-1311(02)00340-0).
5. Wilder-Smith E, Lim E, Teoh H, et al. The NORSE (New-onset Refractory Status Epilepticus) Syndrome: Defining a Disease Entity. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34:417–20.
6. Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res*. 2006;69:67–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2006.01.002>.
7. Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: АртСервис Лтд; 2011. С. 243–51. [Mukhin KYu, Petrukhin AS, Kholin AA. Destructive epileptic encephalopathy at children of school age. In: *Epilepticheskie entsefalopatii i skhozhie sindromy u detei* [Epileptic encephalopathies and similar syndromes at children]. Moscow: ArtServis Ltd; 2011. P. 243–51.
8. Van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. 2010;51(7):1323–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02535.x>.
9. Kramer U, Chi C, Lin K, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x>.
10. Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B, et al. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol*. 2005;20:184–7.
11. Lin J, Lin K, Wang H, et al. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12:32–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.05.007>.
12. Specchio N, Fusco L, Claps D, Vigeveno F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. *Brain Dev*. 2010;32:51–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.017>.
13. Caraballo RH, Reyes G, Lopez Avaria MF, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*. 2013;22(7):553–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2013.04.005>.
14. Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron F. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurology*. 2011;10(1):99–108. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70214-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70214-3).
15. Specchio N, Fusco L, Vigeveno F. Acute-onset epilepsy triggered by fever mimicking FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome): the role of protocadherin 19 (PCDH19) gene mutation. *Epilepsia*. 2011;52:172–217. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03193.x>.
16. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): does duration of anesthesia affect outcome? *Epilepsia*. 2011;52:28–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03230.x>.
17. Евтушенко СК. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей. Международный неврологический журнал. 2012;6(52):15–26. [Evtushenko SK. Destructive and difficult-to-treat epileptic forms and epileptic encephalopathies in children. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2012;6(52):15–26. (In Russ.)]
18. Харитонов ВИ. Новое в эпилептологии. Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. 2013;7(52):10–1. [Kharitonov VI. New in an epileptologiya. *Neiro News: psikhonevrologiya i neiropsikhiatriya*. 2013;7(52):10–1. (In Russ.)]
19. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010;51:2033–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02703.x>.
20. Кулагин АЕ, Шалькевич ЛВ. Неотложная терапия эпилептического статуса у детей. Новости хирургии. 2009;17(2):136–44. [Kulagin AE, Shal'kevich LV. Urgent therapy of the epileptic status at children. *Novosti khirurgii*. 2009;17(2):136–44. (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.

Егоров И.В.

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

Неврологические проявления кальцинированного аортального стеноза

Сенильный аортальный стеноз (АС), несмотря на его всестороннюю изученность, остается заболеванием, которое нередко недооценивается российскими клиницистами. Между тем его проявления могут не только ухудшать качество жизни пациентов, но и служить неблагоприятными прогностическими признаками. К наиболее частым следствиям этого заболевания относятся сердечная недостаточность и тяжелые аритмические состояния. Однако возможны и более редкие, но не менее опасные осложнения: кишечные кровотечения, связанные с общими дисэмбриогенетическими предпосылками, инфаркты различных органов, в основе которых лежит спонтанная кальциевая эмболия, и эпизоды потери сознания. Последние оказываются проявлениями кардиocereбрального синдрома. В рамках этого синдрома, кроме синкопе, возможно развитие эмболического инсульта. Имеются данные о том, что после появления синкопальных состояний средняя продолжительность жизни составляет 3 года. В мировой практике разрабатываются подходы к профилактике внутрисердечного кальциноза, основанной на бурном развитии новых патогенетических представлений об этом заболевании. В частности, стало понятно, что кальциноз клапанов сердца является внескелетным окостенением створок, а не банальным пропитыванием солями кальция, т. е. речь идет об обратной стороне остеопороза. На этом строится новая концепция лекарственного предупреждения как кальциноза, так и обусловленного им порока сердца. Но в России взгляд на сенильный АС остается более чем консервативным. В статье приведен клинический случай редкого осложнения в виде кальциевой церебральной эмболии и обсуждается природа таких неврологических симптомов заболевания, как головокружения и синкопальные состояния.

Ключевые слова: сенильный аортальный стеноз; кальциевая эмболия; синкопальные состояния.

Контакты: Илья Вадимович Егоров; ilegor@mail.ru

Для ссылки: Егоров ИВ. Неврологические проявления кальцинированного аортального стеноза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(4):72–75.

Neurological manifestations of calcific aortic stenosis

Egorov I.V.

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

Despite being thoroughly studied, senile aortic stenosis (AS) remains a disease that is frequently underestimated by Russian clinicians. Meanwhile, its manifestations can not only deteriorate quality of life in patients, but can also be poor prognostic signs. The most common sequels of this disease include heart failure and severe arrhythmias. However, there may be also rare, but no less dangerous complications: enteric bleeding associated with common dysembryogenetic backgrounds, infarctions of various organs, the basis for which is spontaneous calcium embolism, and consciousness loss episodes. The latter are manifestations of cardiocerebral syndrome. Apart from syncope, embolic stroke may develop within this syndrome. There is evidence that after syncope occurs, life expectancy averages 3 years. Global practice is elaborating approaches to the intracardiac calcification prevention based on the rapid development of new pathogenetic ideas on this disease. In particular, it is clear that valvular calcification is extraskeletal leaflet ossification rather than commonplace impregnation with calcium salts, i.e. the case in point is the reverse of osteoporosis. This is the basis for a new concept of drug prevention of both calcification and the latter-induced heart disease. But the view of senile AS remains more than conservative in Russia. The paper describes a clinical case of a rare complication as cerebral calcium embolism and discusses the nature of neurological symptoms of the disease, such as vertigo and syncope.

Key words: senile aortic stenosis; calcium embolism; syncope.

Contact: Ilya Vadimovich Egorov; ilegor@mail.ru

For reference: Egorov IV. Neurological manifestations of calcific aortic stenosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(4):72–75.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-72-75>

В 2008 г., не дожив пяти лет до своего столетнего юбилея, умер один из пионеров американской офтальмологии Роберт Холленхорст, еще при жизни признанный классиком. Профессиональный талант ученого проявился во многих направлениях его специальности, но в мире он извест-

тен, прежде всего, благодаря открытию, сделанному в 1961 г. Сегодня даже трудно представить, что однажды сделал этот необыкновенный врач в процессе консультации пациента с внезапной потерей зрения на один глаз. Осматривая сетчатку, он обнаружил нечто необычное, после чего... снял с шеи

стетоскоп и начал слушать грудную клетку больного. Казалось бы, что здесь такого? Напоминаю: это был врач-офтальмолог! Часто ли сегодняшние окулисты вставляют в уши этот «диковинный прибор»? Думаю, что никогда. А в те годы для офтальмолога Холленхорста это не было чем-то из ряда вон выходящим. И он услышал... Впрочем, давайте сохраним интригу еще на некоторое время.

Пациентка 3., 76 лет, поступила с реанимационное отделение 26 марта 2011 г. Доставлена в приемный покой бригадой скорой медицинской помощи с направительным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в правом полушарии». Клинически на передний план выходила картина левостороннего гемипареза. Из анамнеза было известно, что пациентка в течение 30 лет страдала артериальной гипертензией (АГ) с максимальными подъемами давления до 190–200/90–100 мм рт. ст., но в последние годы уровень давления стал стабильно нормальным (130/70 мм рт. ст.), что позволило значительно сократить количество использовавшихся ранее препаратов. Пациентка продолжала принимать лишь индапамид. Вместе с тем именно в эти годы стали часто возникать приступы загрудинного стеснения даже при небольшой нагрузке, что послужило основанием для постановки диагноза стенокардии напряжения III функционального класса. Пациентка принимала бисопролол в небольшой дозе и аспирин.

Около 12.00 26 марта дома внезапно произошла потеря сознания с кратковременным эпизодом судорожных подергиваний. Пришла в сознание до приезда бригады скорой медицинской помощи, но уже с клинической картиной левостороннего гемипареза.

В реанимации была осмотрена неврологом, который, учитывая длительный анамнез АГ и внезапность возникшего повреждения, также предположил геморрагический инсульт в правом полушарии. Реаниматолог, осматривая пациентку, обратил внимание на систолический шум над аортальными точками, но это не нашло отражения в клиническом диагнозе.

При проведении на следующий день рентгеновской компьютерной томографии данных, подтверждающих версию о кровоизлиянии в мозг, получено не было. В бассейне правой средней мозговой артерии выявлены признаки ишемического инфаркта.

Между тем происхождение возможной эмболии правой средней мозговой артерии оставалось неуточненным, в результате чего пациентка была проконсультирована нами. При уточнении анамнеза выяснилось, что около 3 лет отмечается головокружение при физической нагрузке, а также дважды возникали обмороки (в первый раз — на фоне приема нитроглицерина, второй — при нагрузке). Тщательная аускультация сердца выявила следующее: на фоне тахикардии (до 90–105 уд. в 1 мин) I тон над верхушкой ослаблен, II тон резко ослаблен над аортальными точками; надо всеми точками выслушивался грубый пансистолический шум, принимающий скребущий характер над аортальными точками и проводящийся в подмышечную область и на сосуды шеи. Перкуторно выявлялось расширение границ сердца и вправо, и влево, а пальпаторно — систолическое дрожание грудины. Диагноз, принятый во внимание отсутствие ревматического анамнеза, классическое нивелирование АГ на фоне головокружения, синкопе и учащения ангинозных приступов, не представлял никаких сложностей. У пациентки имел место тяжелый кальцинированный аортальный стеноз, который и стал ис-

точником спонтанной кальциевой эмболии. При эхокардиографии (ЭхоКГ), последовавшей днем позже, диагноз сенильного порока был подтвержден: пиковый градиент давления на аортальном клапане составлял 134 мм рт. ст.

После перевода в неврологическое отделение пациентке продолжили терапию, в которой нами к аспирину и цитиколину были добавлены триметазидин и ивабрадин, что позволило практически полностью купировать приступы стенокардии. Реабилитация проходила успешно, явления гемипареза в течение 3 нед существенно уменьшились, и пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение данного клинического случая хотелось бы начать с грустной констатации: сенильный аортальный стеноз (АС), описанный в 1904 г. Иоганном Менкебергом [1], почти всегда оказывается проигнорированным. Даже при наличии очевидных физикальных признаков порока его запросто могут никак не отметить в диагнозе. А уж о том, чтобы поставить его в качестве ведущего заболевания, и речи быть не может. При этом у пациентки 3. развитие и проявления заболевания были настолько хрестоматийными [2], что становится стыдно за терапевта поликлиники, а потом и за реаниматолога, которые не удосужились проанализировать результаты осмотра и связать их с «нормализацией» артериального давления. Это привело к целому ряду ошибок в ведении больной: от не проведенной вовремя ЭхоКГ и назначения нитратов (которые противопоказаны при аортальном стенозе [3]) до отсутствия своевременной консультации кардиохирурга и рациональных лекарственных рекомендаций [4].

Клиническая картина АС изучена великолепно. В настоящем разборе мы хотели бы коснуться непосредственно кардиocereбрального синдрома в рамках этой патологии.

Нередкой жалобой больных являются головокружения и обмороки. По большому счету, первое можно рассматривать в качестве предстadium второго. Считается, что синдром, характеризующийся синкопальными состояниями после нагрузки, настолько типичен, что уже сам по себе должен вызвать подозрение на наличие стеноза устья аорты [5]. Традиционным объяснением считается следующее: в работающих мышцах в ответ на накопление недоокисленных метаболитов происходит вазодилатация, приводящая к снижению общего периферического сопротивления и артериального давления и требующая адекватного повышения минутного объема сердца, что в условиях фиксированного при тяжелом АС сердечного выброса невозможно; развивающаяся системная гипотензия вызывает обморок (синкопе). Такова классическая схема. И все же патогенетические предпосылки синкопе не всегда объяснимы. Например, в первой половине XX в. считали наиболее важным повышение рефлекторной гиперреактивности каротидного синуса [6], но сейчас отношение к этому фактору более спокойное. Сочетающаяся с активацией каротидного синуса внезапная брадикардия считается более вероятным предрасполагающим условием [7].

Наряду с описанным обструктивным, многие исследователи отдают предпочтение аритмическому варианту. L.S. Schwartz и соавт. [8] зафиксировали у своих пациентов различные виды нарушения ритма и проводимости, послужившие причиной обмороков. По их мнению, достаточно 20–40 с желудочковой тахикардии, трепетания или фибрилляции желудочков, полной преходящей атрио-

вентрикулярной блокады или асистолии, чтобы развился обморок, а при продолжении аритмии — и внезапная смерть. Пояснения дают M.D. Flamm и соавт. [9], считающие синкопе при аритмии на фоне АС следствием быстро развившейся системной гипотензии в результате острой сердечной недостаточности и резкого снижения сердечного выброса при отсутствии адекватного повышения сосудистого сопротивления.

Наконец, А.М. Johnson [10] объяснял синкопе и внезапную смерть активацией левожелудочковых барорецепторов. Значительное повышение миокардиального тонуса через стимуляцию барорецепторного аппарата самого сердца приводит к артериальной и венозной вазодилатации, а при повышенной функциональной активности миокарда (например, при нагрузке) — и к обмороку. К тем же выводам пришли А.М. Richards и соавт., добавив к патогенетическому влиянию высокой барорецепторной активности левого желудочка при АС брадикардию и снижение давления в легочном стволе [11, 12].

Конечно, у пожилых больных может быть достаточно других причин: ортостатические состояния, вертебробазилярная недостаточность и др. Нужно также иметь в виду синдром каротидного синуса, когда потеря сознания возникает при прикосновении к шее, повороте головы, сдавлении шеи тугим воротником. Но синкопе как симптом АС — весьма грозный прогностический признак: после его появления средняя продолжительность жизни составляет около 3 лет [5].

Как было сказано выше, эквивалентом синкопальных состояний у стариков может служить головокружение, дифференциальный диагноз которого опять же затруднителен: причинами могут быть церебральный атеросклероз, колебания уровня гликемии и артериального давления (как в ту, так и в другую сторону), сердечная и дыхательная недостаточность и т. д.

Но представленная нами история болезни любопытна, конечно, по другой причине. В отечественной литературе, насколько нам известно, не было описано ни одного случая такого редкого неврологического проявления сенильного АС, как спонтанная кальциевая эмболия в сосуды церебрального бассейна. Этим разбором мы продолжаем список казуистических осложнений данной болезни, начатый в 2001 г. [13].

Как известно, на поверхности кальцинатов могут формироваться тромбы. Но, с другой стороны, откалывающиеся кальциевые депозиты могут сами по себе стать причиной ишемических инфарктов в разных органах. Первый случай кальциевой эмболии коронарной артерии был описан в 1950 г. V. Moragues и соавт. [14], которые в качестве единственного источника в этом случае предположили имевшийся петрифицированный АС. Затем появилось еще несколько сообщений о посмертном обнаружении подобного сочетания, хотя в них и высказывались сомнения в наличии связи между менкеберговским стенозом и инфарктом миокарда [15].

И именно теперь пришла пора нам вернуться к открытию Роберта Холленхорста, сделавшего первую попытку прижизненной диагностики кальциевой эмболии. При осмотре глазного дна у пациента, внезапно потерявшего зрение на один глаз, он обнаружил «неправильной формы белесые тельца». Послушав сердце больного, доктор вы-

явил признаки выраженного АС и направил пациента на единственное в те годы исследование, позволявшее верифицировать диагноз, — рентгенографию сердца. Сомнений не осталось: на фоне сердечной тени в проекции аортального клапана рентгенолог описал крупный петрификат. Затем еще у двух пациентов с внезапным выпадением полей зрения на фоне аускультативной и рентгенологической картины АС доктор Холленхорст обнаружил аналогичные изменения в сосудах сетчатки. Он предположил, что источником эмболов являются кальцинированные створки аортального клапана [16]. При этом он, разумеется, отдавал себе отчет в теоретичности своего предположения и недоказуемости кальциевой природы этих «телец». Но с того времени такого рода осложнение АС стали неизменно называть «холленхорстовской эмболией».

К тому же в дальнейшем описания таких случаев стали встречаться чаще. Так, 37 случаев морфологически подтвержденной спонтанной эмболии кальциевыми массами нашли К.Е. Holley и соавт. [17] у 31 из 165 больных с петрифицированным стенозом устья аорты. 28 из их числа имели эмболы в крупных (n=10) и мелких (n=18) коронарных артериях (причем у трех человек из каждой группы имелись и признаки старого инфаркта), другие 9 человек — в артериях почек (n=7), мозга (n=1) и глаз (n=1). Мнение о том, что инфаркт миокарда у больных с менкеберговским пороком чаще всего оказывается следствием спонтанной кальциевой эмболии, а не первичной ишемии миокарда, высказывают А.Ж. Mansur и соавт. [18], верифицировавшие эмбол при помощи коронарной ангиографии.

G. Rancurel и соавт. [19], а затем V. Shanmugam и соавт. [20] обсуждают в качестве возможной причины идиопатической эмболии в церебральные артерии у таких больных механическое воздействие, травму. В качестве редкого осложнения сенильного кальцинированного стеноза M.L. Rodrigues Suarez и соавт. [21], а затем C.D. Reimers и соавт. [22] описывают эмболию кальциевыми массами в артерии сетчатки.

Мы наблюдали пациентку с кальцинированным АС, которая за полгода до первого осмотра лечилась в офтальмологической клинике по поводу внезапно развившейся слепоты на правый глаз. Окулистами она была признана инкурабельной, и с диагнозом «острый тромбоз центральной артерии сетчатки справа» больная была выписана. Разумеется, мы не можем утверждать, но не исключено, что эта пациентка может служить иллюстрацией именно к рассказу о кальциевой эмболии.

Чаще эмболия оказывается результатом оперативного вмешательства или внутрисердечных манипуляций. Т.А. Folliguet и соавт. [23] описывают пациента, у которого в процессе проведения протезирования аортального клапана развился инфаркт миокарда в связи с кальциевой закупоркой левой коронарной артерии. М.Н. Yacoub и соавт. [24] сообщают о следующем клиническом наблюдении: у мужчины 61 года, поступившего со стенокардией и частыми обморочными состояниями, выявили кальцинированный АС; во время проведения катетеризации сердца у пациента возникла резкая боль в левой голени. Исследование было срочно прекращено, так как на а. dorsalis pedis sin. перестала определяться пульсация. Через час из бедренной артерии удалили крупный кальциевый эмбол. А. Kapila и R. Hart [25] приводят описание больного с

множественными ишемическими церебральными инфарктами, возникшими непосредственно после ретроградной катетеризации сердца; кальциевый характер эмболов был доказан при проведении компьютерной томографии. Н. Kaul и соавт. [26] сообщают о большом эмболе, отвалившемся от кальцинированного аортального клапана в момент протезирования и закупорившем левую плечевую артерию; в связи с этим авторы предлагают в предо-

перационном периоде проводить у больных с сенильным АС антикоагулянтную терапию.

За рубежом в последние годы описания церебральных «холленхорстовских» эмболий стали появляться чаще [27–29]. Мы надеемся, что разобранный сегодня случай окажется полезным российским клиницистам, а сам сенильный АС, наконец, «уважать себя заставит» как неврологов, так и терапевтов.

ЛИТЕРАТУРА

- Егоров ИВ. Сенильный аортальный стеноз: современное состояние проблемы (к 110-летию публикации И.Г. Менкеберга). *Consilium Medicum*. 2014;16(1):17–23. [Egorov IV. Senile aortal stenosis: a current state of a problem (to the 110 anniversary of the publication I.G. Menkeberg). *Consilium Medicum*. 2014;16(1):17–23. (In Russ.)]
- Егоров ИВ. Сенильный аортальный стеноз — век изучения (к 100-летию публикации И. Менкеберга). *Клиническая медицина*. 2004;82(12):69–73. [Egorov IV. Senile aortic stenosis: the century of studies. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;82(12):69–73. (In Russ.)]
- Егоров ИВ. Стеноз устья аорты: особенности антиангинального лечения. *Consilium Medicum*. 2009;11(1):88–93. [Egorov IV. Stenosis of the mouth of an aorta: features of antianginal treatment. *Consilium Medicum*. 2009;11(1):88–93. (In Russ.)]
- Егоров ИВ. Лечение больных с сенильным аортальным стенозом. *Consilium Medicum*. 2011;13(10):108–14. [Egorov IV. Treatment of patients with a senile aortal stenosis. *Consilium Medicum*. 2011;13(10):108–14. (In Russ.)]
- Nishizaki Y, Daimon M, Miyazaki S, et al. Clinical factors associated with classical symptoms of aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2013;22:287–94.
- Marvin HM, Sullivan AG. Clinical observations upon syncope and sudden death in relation to aortic stenosis. *Am Heart J*. 1935;10:705–35. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(35\)90343-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(35)90343-X).
- Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, et al. Syncope in aortic valvular stenosis. *Lancet*. 1984;17:1113–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.4960190322>.
- Schwartz LS, Goldfisher J, Sprague GI, et al. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1969;23(5):647–58. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(69\)90025-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(69)90025-3).
- Flamm MD, Braniff BA, Kimball R, et al. Mechanisms of effort syncope in aortic stenosis. *Circulation*. 1967;36:109–10.
- Johnson AM. Aortic stenosis, sudden death and the left ventricular baroreceptors. *Brit Heart J*. 1971;33:1–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.33.1.1>.
- Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, et al. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol*. 1985;55:744–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90149-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(85)90149-3).
- Ikram H, Richards AM, Hamilton EJ, et al. Continuous recording of pulmonary artery pressure in unrestricted man. *Brit Heart J*. 1984;51:421–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.51.4.421>.
- Егоров ИВ, Шостак НА, Гудков АВ и др. Случай развития гемолитической анемии на фоне сенильного кальцинированного аортального стеноза. *Клиническая медицина*. 2001;79(4):22–3. [Egorov IV, Shostak NA, Gudkov AV, et al. Case of development of haemolytic anemia against senile calcinated aortal stenosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2001;79(4):22–3. (In Russ.)]
- Moragues V, Bawell MB, Shrader EL. Coronary embolism: review of the literature and report of a unique case. *Circulation*. 1950;2:434–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.2.3.434>.
- Wenger NK, Bauer S. Coronary embolism: review of the literature and presentation of fifteen cases. *Am J Med*. 1958;25:549–58. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(58\)90044-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(58)90044-5).
- Hollenhorst RW. Significance of bright plaques in the retinal arterioles. *JAMA*. 1961;178:23–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1961.03040400025005>.
- Holley KE, Bahn RC, McGoon DC, et al. Spontaneous calcific embolization associated with calcific aortic stenosis. *Circulation*. 1963;27:197–202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.27.2.197>.
- Mansur AJ, de Miranda RC, Grinberg M, et al. Calcific aortic stenosis presenting as acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Surg*. 1990;31(3):310–2.
- Rancurel G, Marelle L, Vincent D, et al. Spontaneous calcific cerebral embolus from a calcific aortic stenosis in a middle cerebral artery infarct. *Stroke*. 1989;20(5):691–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.20.5.691>.
- Shanmugam V, Chhablani R, Gorelick PB. Spontaneous calcific cerebral embolus. *Neurology*. 1997;48:538–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.48.2.538>.
- Rodriguez Suarez ML, Trabanco IM, Moris C. Spontaneous calcific embolization in calcified aortic valve stenosis. A case report. *Rev Esp Cardiol*. 1992;45:357–9.
- Reimers CD, Williams RJ, Berger M, et al. Retinal artery embolization: a rare presentation of calcific aortic stenosis. *Clin Cardiol*. 1996;19(3):253–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.4960190322>.
- Folliguet TA, Malergue MC, Temkine J, et al. Calcified embolus of the left coronary ostia after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:1162–3. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(97\)00192-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(97)00192-6).
- Yacoub MH, Lise M, Balcon R. Total occlusion of the left femoral artery by a calcium embolus from a heavily calcified aortic valve. *Am J Cardiol*. 1970;25:359. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(70\)80016-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(70)80016-9).
- Kapila A, Hart R. Calcific cerebral emboli and aortic stenosis: detection of computed tomography. *Stroke*. 1986;17(4):619–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.17.4.619>.
- Kaul H, Gutzwiller JP, Schneider K, et al. Aortic valve stenosis as a cause of major systemic embolism — a case report. *Angiology*. 1998;49(3):231–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/000331979804900310>.
- Chandran V, Pai A, Rao S. Calcified embolism: a rare cause of cerebral infarction. *BMJ Case Rep*. 2013;13:117–21.
- Kavanagh EC, Fenton DM, Heran MK, et al. Calcified cerebral emboli. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:1996–9.
- Walker BS, Shah LM, Osborn AG. Calcified cerebral emboli, a «Do Not Miss» imaging diagnosis: 22 new cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Aug;35(8):1515–9. DOI: 10.3174/ajnr.A3892.

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

Сиволап Ю.П., Дамулин И.В.

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

Синдром Вернике–Корсакова

Энцефалопатия Вернике и корсаковский психоз представляют острую и хроническую стадии синдрома Вернике–Корсакова – нейродегенеративного процесса, вызванного дефицитом тиамина и преимущественно развивающегося у лиц с тяжелыми формами злоупотребления алкоголем. В соответствии с классическими описаниями, энцефалопатия Вернике проявляется тетрадой следующих основных симптомов: офтальмоплегия, нистагм, атаксия, помрачение сознания.

Серьезную проблему представляет преобладание стертых форм энцефалопатии Вернике, затрудняющее ее своевременное распознавание и назначение лечения. В отсутствие терапии энцефалопатия Вернике характеризуется высоким риском летального исхода и перехода острых обратимых расстройств в хроническую стадию с необратимыми структурными изменениями мозговых структур, связанных с возникновением и консолидацией памяти.

Основным проявлением корсаковского психоза служит отсутствие или значительное снижение возможности запоминания новой информации при относительной сохранности других психических функций.

Эффективная помощь пациентам с энцефалопатией Вернике и предупреждение развития корсаковского психоза требует своевременного парентерального введения высоких доз тиамина. В лечении полиневропатии, сопутствующей синдрому Вернике–Корсакова, наряду с тиамином используется альфа-липоевая кислота.

Считается, что в отсутствие лечения свыше 80% случаев энцефалопатии Вернике завершаются развитием корсаковского психоза, а примерно 15–20% случаев оканчиваются смертью.

Приблизительно в 20% случаев корсаковского психоза наступает полное выздоровление, в 25% наблюдений со временем может отмечаться значительное восстановление когнитивных функций.

Ключевые слова: злоупотребление алкоголем; энцефалопатия Вернике; корсаковский психоз; синдром Вернике–Корсакова; тиамин; альфа-липоевая кислота.

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

Для ссылки: Сиволап ЮП, Дамулин ИВ. Синдром Вернике–Корсакова. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(4):76–80.

Wernicke–Korsakoff syndrome

Sivolap Yu.P., Damulin I.V.

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

Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis are the acute and chronic phases of Wernicke–Korsakov syndrome, a neurodegenerative process that is caused by thiamine deficiency and predominantly develops in persons with severe alcohol problems. In accordance with classical descriptions, Wernicke's encephalopathy is manifested by a triad of the following major symptoms: ophthalmoplegia (or nystagmus), ataxia, and clouding of consciousness. The predominance of the subtle forms of Wernicke's encephalopathy, which hinders its timely recognition and treatment, presents a serious problem. When left untreated, Wernicke's encephalopathy is characterized by a high risk for a fatal outcome and transition from acute reversible disorders to chronic irreversible cerebral structural changes associated with the occurrence of memory consolidation.

The main manifestation of Korsakoff's syndrome is the absence of or significant reduction in the ability to store new information with the relative preservation of other psychic functions.

Effective care for patients with Wernicke's encephalopathy and prevention of Korsakoff's psychosis require that high-dose thiamine should be administered parenterally in good time. Alpha-lipoic acid along with thiamine is used in the treatment of polyneuropathy accompanied by Wernicke–Korsakoff syndrome.

Untreated Wernicke's encephalopathy is considered to lead to Korsakoff's psychosis in above 80% of cases and to death in almost 15–20%.

There is complete recovery from Korsakoff's psychosis in approximately 20% of cases; with the lapse of time there may be a significant recovery of cognitive functions in 25% of cases.

Key words: alcohol abuse; Wernicke's encephalopathy; Korsakoff's psychosis; Wernicke–Korsakoff syndrome; thiamine; alpha-lipoic acid.

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

For reference: Sivolap YuP, Damulin IV. Wernicke–Korsakoff syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):76–80.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-76-80>

Злоупотребление алкоголем относится к числу ведущих причин ухудшения здоровья и уменьшения продолжительности жизни.

К числу опасных последствий злоупотребления алкоголем в сочетании с недоеданием относятся энцефалопатия Вернике и корсаковский психоз, представляющие собой острую и хроническую стадии единого нейродегенеративного процесса — синдрома Вернике—Корсакова [1].

Концепция синдрома Вернике—Корсакова была сформулирована М. Victor и соавт. в 1971 г. [2] на основе этиологического и морфологического единства энцефалопатии Вернике и корсаковского психоза, их клинической общности и динамической связи между ними (при том что оба заболевания могут развиваться как отдельные состояния), и с тех пор данный термин широко используется в научной литературе и авторитетных монографиях и руководствах [3–5].

Энцефалопатия Вернике

Острое мозговое расстройство, характеризующееся тяжелыми церебральными и психическими нарушениями и высокой летальностью, было описано К. Вернике (C. Wernicke) в 1881 г. под названием polyoencephalitis haemorrhagica superior acuta — острого верхнего геморрагического полиоэнцефалита.

В соответствии с классическими описаниями, энцефалопатия Вернике проявляется тетрадой следующих основных симптомов:

- офтальмоплегия,
- нистагм,
- атаксия,
- помрачение сознания.

Возможные дополнительные офтальмологические симптомы болезни — отек дисков зрительных нервов и кровоизлияния в сетчатку.

Клинические проявления энцефалопатии Вернике включают также снижение температуры тела, тахикардию в покое, выраженную слабость.

Утяжеление состояния наряду с помрачением сознания (обычно по аментивному типу) может проявляться его угнетением с оглушением или комой.

Болезнь обычно развивается при общем истощении со снижением массы тела и другими алиментарными нарушениями и сопровождается периферической полиневропатией.

Клинические проявления энцефалопатии Вернике часто носят неочевидный характер, что существенно затрудняет ее своевременную диагностику и, следовательно, препятствует предоставлению необходимой лечебной помощи пациентам. Указанная выше классическая тетрада симптомов определяется не более чем в каждом десятом случае, поэтому болезнь часто (по некоторым данным, в 80% случаев) остается нераспознанной, зачастую будучи выявлена лишь в процессе аутопсии либо, в значительно более редких случаях, в качестве случайной находки при нейровизуализационном исследовании [6, 7].

Этиология и патогенез. Главной причиной развития нейродегенеративных изменений, лежащих в основе энцефалопатии Вернике, служит дефицит тиамина (витамина В1), связанный с недоеданием, недостаточным поступлением тиамина (как и других витаминов) с пищей, снижением его усвоения и, наконец, затруднением превращения тиамина в тиаминпирофосфат (ТПФ), выполняющий роль ак-

тивной части так называемых ТПФ-зависимых ферментов (альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы и транскетолазы), катализирующих биохимические реакции, направленные на поддержание нормального метаболизма нервной ткани.

Нехватка тиамина, наряду со злоупотреблением алкоголем, нарушающим преодоление витамином гематоэнцефалического барьера и его клеточный транспорт, приводит к его недостаточному содержанию в ткани мозга и снижению активности ТПФ-зависимых ферментов, что влечет за собой развитие локального лактат-ацидоза, нарушение функций митохондрий, угнетение процессов тканевого дыхания, снижение энергетического потенциала нейронов и клеток нейроглии.

Субоптимальное функционирование нейронов и других клеток организма, связанное с нехваткой тиамина и нейротоксическими эффектами алкоголя, развивается задолго до появления симптомов энцефалопатии Вернике. Относительный дефицит тиамина инициирует серию накапливающихся патологических изменений, препятствующих внутриклеточной доставке и утилизации вещества в условиях резко возрастающих требований [8].

При участии ТПФ-зависимых ферментов осуществляется метаболизм углеводов, и поэтому чрезмерное поступление последних в организм индивидов со скрытым дефицитом тиамина способно привести к провокации энцефалопатии Вернике с быстрым развитием ее основных клинических проявлений. Подобная провокация может иметь ятрогенный характер, когда, к примеру, пациентам с нехваткой тиамина с целью детоксикации вводятся растворы глюкозы.

Патоморфология. Патоморфологическую основу болезни составляют дегенеративные изменения околожелудочкового и околосерозного серого вещества с вовлечением медиодорсальных ядер зрительного бугра, гипоталамуса, мамиллярных тел и покрывки среднего мозга с вторичным глиозом, кровоизлияниями и гибелью нейронов.

Корсаковский психоз

Основным проявлением корсаковского психоза служит отсутствие или значительное снижение возможности запоминания новой информации (при относительной сохранности других психических функций, отличающей данное расстройство от алкогольной деменции). Антероградная амнезия нередко сочетается с ретроградной амнезией той или иной степени протяженности охвата прошлых событий.

Так называемая рабочая память (например, способность к определению последовательности порядковых числительных), равно как процедурная и «эмоциональная» память, у больных с корсаковским психозом обычно сохранена [4].

Сравнительно нечастым проявлением нарушений памяти хронических случаев корсаковского психоза служат конфабуляции [9], компенсаторная роль которых заключается в восполнении пробелов памяти событиями, не происходившими в действительности.

Этиология и патогенез корсаковского психоза аналогичны таковым при энцефалопатии Вернике. Определенное различие заключается в степени обратимости наступающих изменений: если при энцефалопатии Вернике они часто носят характер биохимических сдвигов, допускающих обратное развитие при своевременном начале рациональной те-

рапии, то при корсаковском психозе наступают необратимые структурные повреждения.

Подобно этиологии и патогенезу, **патоморфология** корсаковского психоза идентична нейроморфологическим изменениям при энцефалопатии Вернике, что служит одним из подтверждений единства этих состояний.

Предполагаемые механизмы амнестических расстройств у больных с корсаковским психозом связаны с критическим нарушением проводимости мамиллярно-таламических путей, имеющей решающее значение в формировании и консолидации памяти, и, видимо, поэтому ключевую роль в развитии клинических симптомов болезни играет повреждение мамиллярных тел и ядер зрительного бугра.

Частым спутником церебральной и психической дисфункции у пациентов с корсаковским психозом является полиневропатия, которая в ряде случаев приводит к развитию нижнего вялого парапареза или даже параплегии. Примечательно, что в классических описаниях состояний, которые с 1897 г. во всем мире обозначаются термином «корсаковский психоз» («корсаковский синдром»), С.С. Корсаков использовал такие понятия, как «множественный неврит» и «алкогольный паралич», имея в виду именно сочетание множественного поражения ЦНС и тяжелого поражения периферических нервов [10].

Заслуживает внимания чрезвычайно интересное наблюдение С.С. Корсаковым сочетания крайней степени фиксационной амнезии и тяжелого поражения нервов нижних конечностей с выраженным болевым синдромом.

«От одного больного приходилось слышать почти постоянно следующее: „Я залежался сегодня — только вот сию минуту ноги как-то свело — как только они разойдутся, я и встану“. У него была длительная контрактура в коленях, но он, не помня о ее существовании, считал, что это только дело данной минуты. Этот же больной категорически утверждал, что у него никаких болей в ногах нет, а между тем у него были очень сильные стреляющие боли: когда стрельнет, он закричит, а потом сейчас же на вопрос ответит, что у него решительно никаких болей нет... Этот же больной, читая газету, мог десять раз подряд прочесть одну и ту же строчку как нечто совершенно новое; бывало так, что случайно глаза его остановятся на чем-нибудь интересном, и он прочтет эту строчку вслух своей матери и рассмеется; но в это время он, конечно, на несколько секунд оторвет глаза от того места, которое он читал, а потом, когда глаза его опять нападут на это место, хотя бы сейчас же, он опять с теми же словами: „послушай, мама“ — читает это место, и таким образом может повторяться много раз...» [10].

Синдром Вернике–Корсакова неалкогольного происхождения

Описаны многочисленные случаи энцефалопатии Вернике и корсаковского психоза, не связанные с употреблением алкоголя. Основной причиной таких случаев служит снижение поступления в организм и утилизации тиамин. Круг заболеваний, приводящих к нехватке тиамин, включает тяжелую рвоту беременных, заболевания желудочно-кишечного тракта и хирургические (в том числе бариатрические) операции на желудке и кишечнике, а также нервную анорексию и метаболические нарушения вследствие изнуряющих диет.

В очень редких случаях болезнь развивается вследствие травмы мозга, внутривенного наркоза при хирургиче-

ских операциях, энцефалита с поражением базальных ядер и височных долей, а также отравления угарным газом [4].

Диагностика

Поскольку классические проявления энцефалопатии Вернике встречаются не больше чем у каждого десятого пациента, основным средством верифицированной диагностики служит нейровизуализация, позволяющая выявить главный морфологический симптом болезни — некроз мамиллярных тел.

Преобладание бессимптомных форм болезни требует высокой настороженности в оценке потенциального риска развития энцефалопатии Вернике у индивидов с массивным злоупотреблением алкоголем в сочетании с нарушениями питания и дефицитом массы тела, позволяющими предполагать наличие поливитаминовой недостаточности, и в первую очередь — нехватки тиамин.

Предупреждение и лечение

В основе проблемы лечения энцефалопатии Вернике лежит драматический парадокс: ее достаточно легко предотвратить или вылечить, особенно в начале развития, но существенная трудность заключается в том, что из-за скудости клинических проявлений болезнь часто бывает нелегко распознать и тем более заподозрить возможность ее развития.

Неотложная — с началом в течение 48–72 ч после появления первых симптомов — и адекватная заместительная терапия тиамин позволяет избежать смертельного исхода энцефалопатии Вернике и ее перехода в корсаковский психоз, при котором мозговое повреждение часто принимает необратимый характер [11, 12].

A.D. Thomson и соавт. [8] в статье с красноречивым подзаголовком «Out of sight, out of mind?» («С глаз долой, из сердца вон?») — аллюзией на трудности выявления энцефалопатии Вернике — обосновывают необходимость внутривенного введения тиамин в дозе ≥ 1000 мг в первые сутки терапии. Авторы подчеркивают, что при пероральном приеме тиамин пациентами с энцефалопатией Вернике у организма отсутствуют возможности создания высокой концентрации вещества в крови, позволяющей обеспечить преодоление им гематоэнцефалического барьера и поступления в мозговую ткань в достаточном количестве.

N. Latt и G. Dore [12], констатируя отсутствие консенсуса экспертов об оптимальной суточной дозе тиамин, предпочтительном пути и необходимой частоте введения и рациональной продолжительности его применения (при всеобщем понимании необходимости его использования при синдроме Вернике–Корсакова), предлагают следующую схему терапии для госпитализированных больных, основанную на усредненных рекомендациях разных авторов.

1. Лечение пациентов с несомненным диагнозом энцефалопатии Вернике или синдрома Вернике–Корсакова: в зависимости от степени физического истощения, внутривенно не менее 200–500 мг тиамин 3 раза в сутки в течение 5–7 дней, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 100–200 мг 3 раза в сутки в течение 1–2 нед и в дальнейшем — 100 мг в сутки внутрь однократно.

2. Предупредительные меры при подозрении на скрытую энцефалопатию Вернике или синдром Вернике–Корсакова либо при угрозе их развития: внутривенно (предпочтительно) или внутримышечно не менее 100–200 мг тиамин

3 раза в сутки в течение 3–5 дней, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 1–2 нед и в дальнейшем – 100 мг в сутки однократно.

М. Nilsson и С. Sonne [6] на основе анализа многочисленных данных приходят к выводу, что все без исключения пациенты с историей злоупотребления алкоголем нуждаются в продолжительном внутривенном введении высоких доз тиамин; при этом авторы делают оговорку, что окончательное подтверждение правомерности данного утверждения требует проведения дополнительных исследований.

Важным средством профилактики синдрома Вернике–Корсакова при алкоголизме является ограничение поступления углеводов в организм, поскольку их метаболизм требует повышенного расхода тиамин. По мнению авторов данной статьи, следует считать правилом отказ от введения большим алкоголизмом растворов углеводов как рискованного и, более того, клинически неоправданного лечебного пособия, поскольку данный вид терапевтического вмешательства не обладает доказанной клинической эффективностью.

Лучшим видом лечения корсаковского психоза А.Д. Thomson и соавт. [8] считают своевременное распознавание энцефалопатии Вернике с безотлагательным рациональным вмешательством и предупреждением трансформации обратимых расстройств в необратимые.

Рекомендуемая продолжительность введения тиамин при энцефалопатии Вернике составляет 2–3 мес, а при корсаковском психозе она достигает 2 лет [4, 13].

Лечение полиневропатии, характерного спутника синдрома Вернике–Корсакова и особенно тяжелых форм корсаковского психоза, также предполагает назначение тиамин.

Наряду с тиамином препаратом, улучшающим состояние и функции периферических нервов, служит альфа-липоевая кислота (АЛК; син. тиоктовая кислота).

АЛК по биохимической активности близка к витаминной группе В. К числу ее биологических эффектов относятся взаимодействие с ТПФ-зависимыми ферментами, в том числе пируватдегидрогеназой, катализирующей биохимические реакции в центральных и периферических нервных образованиях.

АЛК проявляет свойства антиоксиданта, подавляя окислительные реакции в митохондриях, предупреждая их повреждение и предотвращая угнетение энергетических процессов. Кроме того, вещество взаимодействует с аскорбиновой кислотой и витамином Е, стимулируя способность последних к обезвреживанию свободных радикалов.

Основным показанием к применению АЛК служит диабетическая и алкогольная полиневропатия.

Е.А. Ковражкина и соавт. [14] сообщают о высокой эффективности берлитиона (препарата АЛК) в суточной дозе 300 мг в лечении алкогольной полиневропатии; исследование с участием 56 пациентов (15 женщин и 41 мужчина, средний возраст 42,9 года) показало быструю редукцию субъективных и объективных симптомов поражения периферических нервов.

Отмечено дополнительное свойство АЛК предупреждать развитие и смягчать проявления стеатогепатита [15], что также имеет значение для практики лечения пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Примечательно, что АЛК уменьшает активацию нейронов «системы награды» (reward system), высвобождающих дофамин в ответ на этаноловые стимулы, что приводит к подавлению подкрепляющего действия алкоголя [16]. В эксперименте продемонстрировано подавление прайминг-эффекта¹ алкоголя и уменьшение его потребления лабораторными животными под действием АЛК [17]. Отмеченные эффекты позволяют не только рассматривать АЛК в качестве препарата, оказывающего влияние на метаболические процессы в нервной ткани, но и предполагать возможность его потенциального использования в качестве одного из дополнительных средств противополиневропатии.

При лечении пациентов с энцефалопатией Вернике необходимо избегать обезвоживания и дефицита электролитов (ионов калия и магния). Коррекция водно-электролитного баланса осуществляется с помощью инфузии плазмозамещающих растворов.

Течение и прогноз

Считается, что в отсутствие лечения свыше 80% случаев энцефалопатии Вернике завершаются развитием корсаковского психоза, а приблизительно 15–20% случаев оканчиваются смертельным исходом [4, 12].

Вероятность трансформации энцефалопатии Вернике коррелирует с тяжестью дефицита тиамин.

Своевременное начало заместительной терапии тиамином (в достаточном количестве и при использовании оптимальных путей введения) приводит к редукции симптомов энцефалопатии Вернике и позволяет предотвратить развитие корсаковского психоза.

Приблизительно в 20% случаев корсаковского психоза наступает полное выздоровление, в 25% наблюдений со временем может отмечаться значительное восстановление когнитивных функций, тогда как состояние остальных пациентов остается практически без изменений [4].

¹Термин «прайминг-эффект» (priming-effect) имеет разные значения; в данном случае он означает увеличение потребления алкоголя под действием его первой дозы, что в определенной мере отражает зависимость от алкоголя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brust JC. Acute withdrawal: diagnosis and treatment. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:123–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00008-2>.
2. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke–Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser*. 1971;7:1–206.
3. Cowen P, Harrison P, Burns T. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 6th ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. 818 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/med/9780199605613.001.0001>.
4. Semple D, Smyth R. Oxford Handbook of Psychiatry. Oxford: Oxford University Press; 2013. 1057 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/med/9780199693887.001.0001>
5. Tyrer P, Silk KR. Effective treatment in psychiatry. New York: Cambridge University Press; 2011. 563 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511993503>.
6. Nilsson M, Sonne C. Diagnostics and treatment of Wernicke–Korsakoff syndrome patients with an alcohol abuse. *Ugeskr Laeger*. 2013;175(14):942–4.

7. Thorarinnsson BL, Olafsson E, Kjartansson O, Blöndal H. Wernicke's encephalopathy in chronic alcoholics. *Laeknabladid*. 2011;97(1):21–9.
8. Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The evolution and treatment of Korsakoff's syndrome: out of sight, out of mind? *Neuropsychol Rev*. 2012;22(2):81–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-012-9196-z>.
9. Kopelman MD. What does a comparison of the alcoholic Korsakoff syndrome and thalamic infarction tell us about thalamic amnesia? *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Sep 12. pii;S0149–7634(14):00212–17. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.014. [Epub ahead of print] Review.
10. Корсаков СС. Полиневритический психоз. Psychosis polineuritica. В кн.: Избранные произведения. Москва: Медгиз; 1954. С. 422–5. [Korsakov SS. Psychosis polineuritica. In: *Izbrannye proizvedeniya* [Chosen works]. Moscow: Medgiz; 1954. P. 422–5.]
11. Cook CC, Thomson AD. B-complex vitamins in the prophylaxis and treatment of Wernicke–Korsakoff syndrome. *Br J Hosp Med*. 1997;57(9):461–5.
12. Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *J Intern Med*. 2014;44(9):911–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.12522>.
13. Meier S, Daepfen JB. Prevalence, prophylaxis and treatment of Wernicke encephalopathy. Thiamine, how much and how do we give it? *Rev Med Suisse*. 2005;1(26):1740–4.
14. Ковражкина ЕА, Айриян НЮ, Серкин ГВ и др. Возможности и перспективы применения берлитиона для лечения алкогольной полиневропатии. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2004;104(2):33–7. [Kovrazhkina EA, Airiyan NYu, Serkin GV, et al. Opportunities and prospects of application of a berliton for treatment of an alcoholic polyneuropathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2004;104(2):33–7. (In Russ.)]
15. Min AK, Kim MK, Kim HS, et al. Alpha-lipoic acid attenuates methionine choline deficient diet-induced steatohepatitis in C57BL/6 mice. *Life Sci*. 2012;90(5–6):200–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2011.11.012>.
16. Melis M, Carboni E, Caboni P, Acquas E. Key role of salsolinol in ethanol actions on dopamine neuronal activity of the posterior ventral tegmental area. *Addict Biol*. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/adb.12097>.
17. Peana AT, Muggironi G, Fois G, Diana M. Alpha-lipoic acid reduces ethanol self-administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(11):1816–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/acer.12169>.

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

Менделевич Е.Г.

Кафедра неврологии и реабилитации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Казань, Россия
420012, Казань, ул. Бутлерова 49

Соматизация тревожных расстройств в практике невролога: алгоритмы и подходы к дифференцированному лечению

В настоящее время соматизация расстройств, когда физические симптомы неблагополучия могут быть вызваны психическими, психологическими, эмоциональными факторами, — крайне распространенное в клинической практике явление. Под соматизацией понимается процесс «конверсии» психических переживаний в соматические симптомы. Представляют интерес механизмы развития, особенности формирования соматизированных расстройств в рамках генерализованного тревожного расстройства и панического расстройства. Одна из теорий о причинах соматических расстройств предполагает, что соматизация является способом избегания психологического стресса: она служит защитой от «психологической боли», что позволяет в большей части случаев избежать клейма психиатрического диагноза. Некоторые больные неосознанно подменяют испытываемые симптомы тревоги или депрессии развитием физических симптомов. Тревожные расстройства являются одними из наиболее распространенных среди психических нарушений. Среди различных форм тревоги неврологи наиболее часто встречаются с паническими атаками и генерализованным тревожным расстройством. Для части больных в клинической картине тревожных расстройств характерно сочетание как перманентности, так и пароксизмальности симптомов тревоги, что не только является значимым для анализа индивидуального течения болезни, но и в большой мере определяет адресность лечебного подхода.

Приведены данные клинических исследований и современные алгоритмы терапии генерализованного тревожного расстройства и связанных с ним расстройств, отражающих сложность терапевтического подхода. Результаты исследований терапевтической эффективности тех или иных психофармакологических средств демонстрируют значимость использования различных групп препаратов в зависимости от клинических особенностей обнаруживаемых расстройств. Ряд исследований указывает на то, что применение бензодиазепинов (в частности, феназепама) может считаться незаменимым в качестве «экстренной помощи» при эскалации тревоги и исключительная ориентация в выборе терапии на применение селективных антидепрессантов не всегда позволяет решить многообразные клинические задачи.

Ключевые слова: соматизация; генерализованное тревожное расстройство; паническая атака; антидепрессанты; бензодиазепины; феназепам.

Контакты: Елена Геннадьевна Менделевич; emendel@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г. Соматизация тревожных расстройств в практике невролога: алгоритмы и подходы к дифференцированному лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(4):81–86.

Somatization of anxiety disorders in the practice of a neurologist: Algorithms and approaches to differentiated treatment Mendelevich E.G.

Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia
49, Butlerov St., Kazan 420012

As of now, somatization of disorders when its physical symptoms may be caused by mental, psychological, or emotional factors is an extremely common event in clinical practice. The somatization is considered to mean the conversion of mental stress to somatic symptoms. The mechanisms and specific features of somatization disorders within generalized anxiety disorder and panic disorder are of interest. One of the theories about the causes of somatization disorders proposes that somatization is as a way of avoiding psychological stress: it serves to protect from psychological pain, which allows the label of a psychiatric diagnosis to be circumvented in the majority of cases. Some patients unconsciously substitute the experienced symptoms of anxiety or depression for the development of physical symptoms; anxiety disorders are one of the most common mental disorders. Among various forms of anxiety disorders, panic attacks and generalized anxiety disorders are most often met with neurologists. In some patients, the clinical picture is characterized by a concurrence of both the permanent and paroxysmal symptoms of anxiety, which is not only important to analyze the individual course of the disease, but also responsible for the addressness of a therapeutic approach to a greater extent. There are data of clinical trials and current algorithms for the therapy of generalized anxiety and related disorders reflecting the complexity of a therapeutic approach. The trials of the therapeutic effectiveness of these or those psychopharmacological agents demonstrate the importance of different groups of drugs in relation to the clinical features of detectable disorders. A number of trials indicate that the use of benzodiazepines (such as phenazepam) may be considered irreplaceable as an emergency care on an exacerbation of anxiety and exceptional therapeutic orientation by using selective antidepressants not always can solve diverse clinical problems.

Key words: somatization; generalized anxiety disorder; panic attack; antidepressants; benzodiazepines; phenazepam.

Contact: Elena Gennadyevna Mendelevich; emendel@mail.ru

For reference: Mendelevich EG. Somatization of anxiety disorders in the practice of a neurologist: Algorithms and approaches to differentiated treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):81–86.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-81-86>

Не вызывает сомнений тот факт, что медицинские проблемы, с которыми сталкивается невролог в повседневной практике, с каждым годом имеют тенденцию к расширению. Медицинская практика ставит перед врачом все новые и новые диагностические и терапевтические задачи, поскольку за соматоневрологическими симптомами зачастую скрываются психопатологические расстройства. Известно, что связь между ментальными (психическими) функциями и физическими (телесными) симптомами представляют значительную проблему в отношении как осознания их самим больным, так и интерпретации врачом. С одной стороны, это приводит к неверным оценкам и истолкованию собственных ощущений больным, что влечет за собой многократное обращение к врачам-интернистам, с другой стороны — к трудностям врачебной диагностики, требующей исключения органической природы заболевания и определения психической/психологической его основы. В настоящее время соматизация расстройств, когда физические симптомы неблагополучия могут быть вызваны психическими, психологическими, эмоциональными факторами, — крайне распространенное явление в клинической практике [1].

Под соматизацией понимается процесс «конверсии» психических переживаний в соматические симптомы [2]. Считается, что помимо влияния на данный процесс стресса существенное значение имеют такие факторы, как алекситимия, анозогнозия, когнитивный дефицит и неспособность дифференцировать ощущения [1], которые отражают специфические преморбидные индивидуально-типологические девиации. Традиционно понятие «конверсии» относят к так называемым истерическим механизмам. Однако «соматизироваться» могут и фобические, и тревожные, и депрессивные психические расстройства [3]. Соматизация при аффективной патологии представляет собой защитный механизм, направленный против осознания депрессивного или тревожного аффекта.

Соматизация может проявляться в виде одного, но чаще — нескольких симптомов, среди которых боли различной локализации, головокружение, общая слабость, тошнота, многие неврологические симптомы. Очевидно, что в последние десятилетия соматизация психических/психологических расстройств является преобладающей составляющей среди всей группы расстройств данного регистра. Так, распространенность аффективных нарушений в «чистом виде» (с доминированием тревоги и депрессии), без соматических масок, в практике невролога незначительна. В то же время доля соматизированных эмоциональных расстройств достигает 32–40% [2–4].

Несмотря на множество версий относительно преобладания в современности соматизированных форм эмоциональных расстройств, причина этого остается до конца неясной. Среди возможных вариантов — изменение психологии современного человека с непринятием психических симптомов как признаков болезни, их вытеснением и отрицанием необходимости предъявлять врачу соответствующие жалобы [1, 5]. В глазах многих пациентов возможность сослаться на наличие физических, а не психических патологических проявлений позволяет «оправдать» их статус больного.

Одна из старейших теорий о причинах соматических расстройств предполагает, что соматизация — это способ избегания психологического стресса. Согласно этой модели соматизация расстройств является защитой от «психо-

логической боли», что позволяет в большинстве случаев избежать клейма психиатрического диагноза. Таким образом, некоторые больные неосознанно подменяют испытываемые симптомы тревоги или депрессии развитием физических симптомов.

Клинические формы психических/психологических расстройств, лежащие в основе соматизации, разнообразны. Это могут быть тревожные расстройства, депрессия, диссоциативные, соматоформные расстройства. Несмотря на различия в составляющих этих расстройств (биологических, когнитивных, эмоциональных и поведенческих), имеются и некоторые «зоны перекрытия» этих составляющих. Возможно, это частично объясняет определенный уровень коморбидности диссоциативных и соматоформных расстройств с тревогой, паникой, биполярными расстройствами и депрессией [6]. Одной из важнейших задач, способствующих эффективности терапии, является определение значимости этих составляющих (биологической, когнитивной, поведенческой или эмоциональной) у каждого конкретного больного с формированием более точной, адресной стратегии лечения.

Под биологической составляющей тревожных расстройств понимается роль биологических аномалий в виде нарушения функционирования вегетативной нервной системы, лимбической системы, а также роль аутоиммунных процессов и наследственных факторов, которые предрасполагают индивида к тревоге. Серотонин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) являются основными нейромедиаторами, принимающими участие в возникновении состояний тревоги [7].

Эмоциональные компоненты тревожных расстройств включают в себя основные проблемы или переживания, которые не были открыто решены. Современные психологи считают, что это могут быть необычные уровни боли и печали, являющиеся результатом отношений с родителями в раннем возрасте. Когда тревога возникает в более позднем возрасте, это может быть результатом комбинации факторов, включающих печаль или разочарование в себе. По мнению большинства психологов, подобные эмоциональные нарушения создают базу, предрасполагая к формированию тревожных расстройств.

Другой частой причиной тревоги является когнитивная составляющая в виде наличия неадекватных процессов мышления и создания неблагоприятных когнитивных схем. При этом неверно интерпретируются ситуации, неадекватно воспринимается уровень опасности. Например, гиперболизируются легкие или умеренные телесные ощущения (такие как сердцебиение, прилив жара или головокружение), вследствие чего возникают тревога и паника. Кроме того, недооценивается собственная эмоциональная способность управлять своими проблемами [6].

Поведенческие компоненты включают добровольные или ненамеренные действия, основанные на тревоге индивида. Так, ощущение тревоги в определенной ситуации приводит к последующим неуместным и необоснованным опасениям в решении похожих ситуаций. В будущем формируется поведение избегания предполагаемой опасности и формирования определенных ритуальных действий.

Тревожные расстройства являются одними из наиболее распространенных (6–13,6%) среди психических нарушений [1]. Социальные последствия тревожных расстройств значительны как в отношении снижения качества жизни, так и в плане инвалидизации.

Все эти аргументы повлияли на выделение тревожных расстройств в самостоятельную диагностическую категорию. Согласно современной классификации психических расстройств, основные формы тревожных и связанных со стрессом расстройств следующие: тревожные, тревожно-фобические, обсессивно-компульсивные, а также реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации. Кроме того, существует группа неглубоких психических расстройств в виде субсиндромальной тревоги. Лежащая в основе заболевания патологическая тревога может провоцироваться внешними обстоятельствами, в то же время ее возникновение в большей мере определяется внутренними причинами. Патологическая тревога неадекватна значимости ситуации и имеет выраженную степень клинических проявлений [4, 5].

Среди различных форм тревоги врачи-неврологи наиболее часто встречаются с паническими атаками (паническим расстройством — ПР) и генерализованным тревожным расстройством (ГТР). Это обусловлено тем, что данные формы наряду с психическим компонентом тревоги, который нередко бывает не столь очевиден, характеризуются широким набором неврологических (преимущественно вегетативно-сосудистых и болевых) проявлений. Клинические симптомы при тревожных расстройствах характеризуются как перманентными, так и пароксизмальными проявлениями, которые нередко сочетаются у одного и того же больного. ПР, прежде всего, характеризуется пароксизмальным проявлением психоневрологических расстройств. В то же время данная форма тревожного расстройства в перспективе отличается склонностью к хронизации течения.

ГТР представляет собой хроническую форму с генерализованным распространением тревоги и ее устойчивостью у больного в течение как минимум нескольких недель; нередко расстройство продолжается месяцы и годы. В то же время на фоне хронического течения ГТР наблюдается флуктуация симптомов с развитием пароксизмов значительного усиления тревоги. Нередко ГТР сочетается с ПР той или иной степени, что может значительно увеличить тяжесть клинической картины. Эти соотношения пароксизмальности и перманентности клинических проявлений тревожных расстройств не только являются значимыми для анализа индивидуального течения болезни, но и в значительной мере определяют лечебный подход к каждому больному с учетом протекания заболевания.

ПР характеризуется приступами тревоги (паники), которые не ограничиваются определенной ситуацией. Клинические проявления панической атаки вариативны как по тяжести клинических признаков, так и по разнообразию доминирующих физических симптомов тревоги. Телесные проявления панических расстройств включают затруднение дыхания, чувство нехватки воздуха или удушье, сердцебиение, тахикардию, боли в области сердца, ощущение боли или дискомфорта в грудной клетке, озноб или прилив жара, тремор конечностей или всего тела, ощущение внутренней дрожи, потливость, тошноту, рвоту, абдоминальный дискомфорт, парестезии в конечностях, чувство нереальности окружающего мира (дереализация) или отчуждения и нереальности самого себя (деперсонализация), страх смерти, боязнь сойти с ума либо потерять контроль над собой.

Характерно острое, часто неожиданное возникновение приступа продолжительностью от 5 до 30 мин. Частота их различна — от нескольких раз в день до нескольких раз в

месяц, в среднем два-три приступа в неделю. Соотношение психического и соматического компонентов панической атаки определяет особенности клинической картины. В случаях значительного преобладания соматовегетативных симптомов диагностируется «нестраховая» паническая атака, представляющая значительные трудности для диагностики и дифференцирования со многими соматическими пароксизмальными расстройствами. После первой атаки нередко формируются тревожное ожидание наступления следующего приступа (опережающая тревога) и развитие ограничительного поведения с избеганием опасных, по мнению больного, ситуаций. Подобные неадекватные поведенческие стратегии больного меняют социальные параметры его существования, жизненный стереотип.

Основанием для постановки диагноза ГТР врачом-неврологом является стойкое предъявление жалоб на вегетативные симптомы, представляющие «маски» тревоги: учащенное сердцебиение, одышку и нехватку воздуха, приливы жара или холода, повышенную потливость, колебания артериального давления, тошноту, головокружение, ощущение дискомфорта, комка в горле, предобморочное ощущение. Параллельно этим симптомам могут развиваться болевые проявления: головная боль (обычно головная боль напряжения), боль в шейном или поясничном отделе тела, а также нарушения сна в виде трудностей засыпания, поверхностного сна с частыми пробуждениями, ночных кошмаров. Важной чертой соматических и психических составляющих ГТР является их полисистемность.

Известные психические проявления при ГТР также весьма вариативны и встречаются в различных клинических комбинациях. Наиболее распространенные симптомы — опасения (беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения, трудности в сосредоточении и др.); беспокойство по мелочам; раздражительность и нетерпеливость; ощущение напряженности, скованность; светливость; неспособность расслабиться; ощущение взвинченности или пребывания «на грани срыва»; невозможность сконцентрироваться; ухудшение памяти; быстрая утомляемость; страхи; навязчивые мысли и образы.

Существенную роль в возникновении и формировании пароксизмальных и перманентных тревожных расстройств играют механизмы предвосхищения — антиципации, под которой понимается способность человека предвосхищать развитие жизненных событий и собственные реакции [8]. Считается, что тревога усиливается в случаях, когда пациент испытывает чувство неопределенности, не знает, как и что может с ним случиться, что или кто ему угрожает [9, 10]. Возникает своеобразный «замкнутый круг»: чувство неопределенности приводит к повышению уровня тревожности, а это, в свою очередь, нарушает продуктивное прогнозирование и дезорганизует поведение человека. Именно в такой период может возникать феномен «катастрофизации» — чрезмерное преувеличение человеком опасности тех или иных явлений, обращение к мыслям, явно завышающим разрушительную силу того, что было испытано. Клинически это проявляется крайней степенью тревожности и ажитацией, и именно в этот период пациент может нуждаться в экстренной психофармакологической помощи.

Известно, что клиническая картина тревожного расстройства может развиваться в ответ на психотравмирующую ситуацию, проявляясь острыми психомоторными

симптомами тревоги в сочетании с соматическими симптомами, нарушением сна. Наиболее частый вариант таких состояний — расстройства адаптации, которые могут быть своевременно купированы быстрой противотревожной терапией, включающей, как правило, бензодиазепины, в сочетании с психологическими механизмами совладания со стрессом [10].

Современная терапия тревожных расстройств включает применение двух типов препаратов — противотревожные препараты (анксиолитики) и антидепрессанты с противотревожным (анксиолитическим) эффектом. В лечении острых симптомов тревоги несомненное преимущество имеют бензодиазепины. Преимущества применения бензодиазепинов в лечении тревожных расстройств определяются их высокой анксиолитической активностью. Последние годы характеризуются приоритетным применением антидепрессантов, преимущественно селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в лечении тревожных расстройств [11]. Эти данные отражены в многочисленных обзорах рандомизированных исследований, связанных с оценкой эффективности этой группы препаратов, их эффективности при сравнении между собой или с другими противотревожными средствами. Данные этих исследований порой противоречивы и опираются на разные спектры эффективности. Так, по данным анализа 27 исследований, на первом месте по ответу на терапию стоят флуоксетин или дулоксетин, по ремиссии — флуоксетин и эсциталопрам, по переносимости — сертралин и прегабалин [12]. Подобные противоречивые данные потенцировали другие исследования, направленные на изучение вопроса терапии первой линии для ГТР и дальнейшего алгоритма лечения у больных, не реагирующих на терапию антидепрессантами первой и второй линии. Согласно этим данным, эсциталопрам, пароксетин и сертралин следует считать препаратами первой линии лечения для большинства пациентов. Лечение больных, которые не реагируют на препараты первой линии, является неопределенным, но некоторые пациенты могут извлечь пользу при терапии трициклическими антидепрессантами, бупропионом или прегабалином [13].

Один из труднейших вопросов, определяемых клинической картиной или опытом предыдущего лечения такой хронической патологии, как ГТР, состоит в выборе лучшего — для конкретного пациента, в определенный момент его заболевания — препарата. Предложенный фармакологический алгоритм включает определенный порядок ранжирования на основе эффективности, переносимости и цены: 1) прегабалин, 2) венлафаксин XR, 3) СИОЗС, 4) трициклические антидепрессанты, 5) бупиرون, 6) нейрорептики, 7) бензодиазепины, 8) гидроксизин [14].

Психофармакологический алгоритм, изложенный в руководстве по фармакотерапии (2014), в качестве препаратов первой линии лечения ГТР рекомендует применение СИОЗС с титрованием до терапевтических доз. При недостаточности ответа подбор другого СИОЗС. Альтернативой для отдельных больных является применение бензодиазепинов или бупропиона [15].

Анализ лечебного эффекта СИОЗС или ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина нередко показывает трудности достоверной оценки. Это связано с разочарованием многих пациентов на первых этапах лечения и отказом от дальнейшего приема препарата, беспокойством

по поводу возможности развития у них лекарственной зависимости или побочных эффектов [11].

На основе ряда исследований применения бензодиазепинов в лечении ГТР не было обнаружено убедительных доказательств в пользу одного из предполагаемых негативных результатов терапии — краткосрочной эффективности. В то же время при оценке исхода лечения было найдено надежное свидетельство в пользу бензодиазепинов [16]. Показана эффективность применения в японской популяции диаземапа как противотревожного препарата в лечении невротических и психосоматических расстройств. Максимальная эффективная доза диаземапа составила 12–18 мг/сут с лечением в течение 2 нед и более [17].

Преимущества использования бензодиазепинов для лечения тревожных расстройств определяются их высокой анксиолитической активностью, хорошей переносимостью, а главное — быстрым наступлением терапевтического эффекта, что в некоторых случаях является решающим показанием для их применения. В то же время применение бензодиазепинов ограничено рядом негативных эффектов, таких как формирование зависимости, седация, нарушения познавательных процессов и рост толерантности. Имеется мнение, что толерантность формируется не ко всем эффектам бензодиазепинов. Она безусловна в отношении снотворного, миорелаксирующего и противосудорожного действия и оспаривается в отношении анксиолитического эффекта [18].

Известно, что в последние годы, особенно в неврологической практике, сформировалась идея ориентации на критерии риска в соотношении риск/польза при выборе бензодиазепинов, что часто бывает неадекватным и необоснованным, тем более если соблюдать определенные «правила» приема этой группы препаратов. Несмотря на рекомендации, одобряющие все более новые антидепрессанты при лечении тревоги, без применения бензодиазепинов не всегда можно обойтись. Недавние исследования продемонстрировали, что долгосрочное использование бензодиазепинов для лечения тревожных и связанных с ними расстройств может быть эффективным и безопасным. Применение бензодиазепинов может быть объединено с психотерапией и применением антидепрессантов, что приводит к оптимизации результатов. Как указывают авторы исследования [19], такие результаты послужили стимулом для повторного рассмотрения роли бензодиазепинов с признанием их возможности использования в качестве препаратов первой линии для лечения ПР, ГТР и социального тревожного расстройства. Отмечается, что в терапии ряда форм пограничной психической патологии значение бензодиазепинов трудно переоценить [20].

Одним из наиболее часто назначаемых в России бензодиазепиновых препаратов является феназепам. На основании 30-летнего опыта применения данного препарата он позиционируется как бензодиазепиновый анксиолитик с дозозависимым эффектом седативного, миорелаксирующего, гипнотического и активирующего проявлений [21]. Эффективность феназемапа наиболее значительна в отношении простых по структуре тревожных расстройств, что позволяет добиться значительного улучшения у 50% больных и умеренного — у 25%. Главные клинические мишени феназемапа — тревожный синдром и нарушения сна. При сравнении с другими бензодиазепиновыми транквилизаторами именно у феназемапа наблюдается самый выраженный противотре-

вожный эффект [22]. Исследования показали, что препарат наиболее эффективен при лечении нарушений невротического характера, основной причиной которых является тревога. С первых же часов его применения наблюдается значительное уменьшение тревожного напряжения, раздражительности, нарушений сна, соматовегетативных расстройств.

Показано, что немногие препараты могут быть сравнимы с феназепамом по критерию эффективности. Так, 1 мг феназепама соответствует 10 мг диазепама, или 20 мг темазепама, или 30 мг оксазепама, т. е. противотревожная активность феназепама соответственно в 10, 20 и 30 раз больше, чем у этих препаратов.

Таким образом, современное применение феназепама предполагает как его использование в режиме монотерапии при лечении ряда тревожных расстройств, так и дополнительное применение при терапии СИОЗС, что определяется нередкой необходимостью купирования усиливающихся симптомов тревоги на ранних стадиях приема антидепрессанта. Одно из важнейших направлений использования феназепама — его назначение в качестве препарата «скорой помощи». Необходимость подобного подхода определяется особенностями течения тревожных расстройств — ПР, ГТР и др. — у ряда больных, которое может осложняться «всплеском» тревожной симптоматики. По данным А.А. Атаманова [23], практически 1/5 (18,5%) больных с паническим расстройством требуется использование стратегии экстренной помощи в случа-

ях усиления актуальной панической симптоматики сверх индивидуально переносимого уровня. В рамках подобной стратегии чаще других рекомендуется применение феназепама (в дозе 1 мг). Наиболее обоснованным признано применение феназепама при остром стрессовом расстройстве и связанных с ним нарушениях сна, когда требуется быстрое и выраженное наступление анксиолитического эффекта.

Таким образом, подходы к диагностике и лечению соматизированных тревожных расстройств определяются преобладанием тех или иных механизмов развития патологии, выраженности и остроты тревоги, особенностями ее течения — хронического перманентного или пароксизмального. Возможность сочетания у одного больного как постоянного характера тревоги, так и ее пароксизмов требует тонкого врачебного подхода и оказания специализированной помощи дифференцированного характера. Данные исследований терапевтической эффективности тех или иных психофармакологических средств демонстрируют значимость использования различных групп препаратов в зависимости от клинических особенностей обнаруживаемых расстройств. Ряд исследований указывает на то, что применение бензодиазепинов (в частности, феназепама) может считаться незаменимым в качестве экстренной помощи при экзacerbации тревоги, и исключительная ориентация при выборе терапии на применение селективных антидепрессантов не всегда может решить многообразные клинические задачи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менделевич ВД, Соловьева СЛ. Неврология и психосоматическая медицина. Москва: МЕДпресс-информ; 2002. 608 с. [Mendelevich VD, Solov'eva SL. *Nevrozologiya i psikhosomaticheskaya meditsina* [Neurology and psychosomatic medicine]. Moscow: MEDpress-inform; 2002. 608 p.]
2. Смуглевич АБ, редактор. Психические расстройства в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 720 с. [Smulevich AB, editor. *Psikhicheskie rasstroistva v klinicheskoi praktike* [Mental disorders in clinical practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 720 p.]
3. Собенников ВС, Белялов ФИ. Соматизация и психосоматические расстройства: монография. Иркутск: РИОИГУВа; 2010. 230 с. [Sobennikov VS, Belyalov FI. *Somatizatsiya i psikhosomaticheskie rasstroistva: monografiya* [Somatization and psychosomatic frustration: monograph.]. Irkutsk: RIOIGIUVa; 2010. 230 p.]
4. Бобров АЕ. Тревожные расстройства: их систематика, диагностика и фармакотерапия. Русский медицинский журнал. 2006;4:328–32. [Bobrov AE. Disturbing frustration: their systematization, diagnostics and pharmacotherapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;4:328–32. (In Russ.)]
5. Воробьева ОВ. Парадоксы клинических проявлений и диагностических критериев тревожных расстройств. Эффективная фармакотерапия. 2014;31(3):14–20. [Vorob'eva OV. Paradoxes of clinical manifestations and diagnostic criteria of disturbing frustration. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;31(3):14–20. (In Russ.)]
6. Hansell J, Damour L. *Abnormal psychology*. Hoboken, NJ: Wiley; 2008. 712 p.
7. National Institutes of Health. Phobias: MedlinePlus. National Library of Medicine — National Institutes of Health. 2011. Retrieved May 12. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/phobias.html>
8. Менделевич ВД. Тест антиципационной состоятельности (прогностической компетентности) — экспериментально-психологическая методика для оценки готовности к невротическим расстройствам. Социальная и клиническая психиатрия. 2003;13(1):35–40. [Mendelevich VD. The test of an antipsychotic solvency (predictive competence) — an experimental and psychological technique for an assessment of readiness for neurotic frustration. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2003;13(1):35–40. (In Russ.)]
9. Менделевич ВД. Психиатрическая пропедевтика. 3-е изд., доп. и пер. Москва: МЕДпресс-информ; 2004. 528 с. [Mendelevich VD. *Psikhiatricheskaya propedevtika* [Psychiatric propaedeutics]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2004. 528 p.]
10. Менделевич ВД. Антиципационные механизмы неврозогенеза. Казань: Медицина; 2011. 288 с. [Mendelevich VD. *Antitsipatsionnye mekhanizmy nevrozogeneza* [Antipsychotic mechanisms of a neurozogeneza]. Kazan': Meditsina; 2011. 288 p.]
11. Baldwin D, Ajel K, Garner M. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;2:453–67.
12. Baldwin D, Woods R, Lawson R, et al. Efficacy of drug treatments for generalized anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *DBMJ*. 2011;11:342.
13. Baldwin D, Polkinghorn C. Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(2):293–302.
14. Linden M, Bandelow B, Boerner R, et al. The best next drug in the course of generalized anxiety disorders: the «PN-GAD-algorithm». *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2013;17(2):78–89.
15. Abejuela HR, Osser DN. Psychopharmacology algorithm for management of generalized anxiety disorders. 2014. Available from: <http://www.harvard-southshorepsychiatry.org/wp-content/uploads/2014/05/Revised-Poster-GAD-Algorithm-04-28-14.pdf>.
16. Martin J, Sainz-Pardo M, Furukawa T, et al. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Psychopharmacol*. 2007;21(7):774–82.
17. Inada T, Nazaki S, Inagaki A, et al. Efficacy of diazepam as an anti-anxiety agent: meta-analysis of double-blind, randomized controlled trials carried out in Japan. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(6):483–7.
18. Чарни Д, Михич Дж, Харрис Э. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Москва: Практика; 2006. С. 316–37. [Charni D, Mikhich Dzh, Kharris E.

Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu [Clinical pharmacology across Gudman and Gilman]. Moscow: Praktika; 2006. P. 316–37.]

19. Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(11):1275–86.

DOI: 10.1586/14737175.2014.963057.

Epub 2014 Sep 22.

20. Данилов ДС. Алпразолам. Возможности использования на современном этапе развития фармакотерапии психических расстройств. Томск, Новосибирск, Москва: «Иван Федоров»; 2013. 56 с. [Danilov DS. *Alprazolam. Vozможности ispol'zovaniya na*

sovremennom etape razvitiya farmakoterapii psikhicheskikh rasstroistv [Alprazolam.

Possibilities of use at the present stage of development of pharmacotherapy of mental disorders]. Tomsk, Novosibirsk, Moscow: «Ivan Fedorov»; 2013. 56 p.]

21. Сюняков СА, Телешова ЕС.

Феназепам — эффективный бензодиазепиновый анксиолитик при терапии психических нарушений пограничного уровня. Психиатрия и психофармакотерапия.

2013;15(6):42–7. [Syunyakov SA, Teleshova ES. Phenazepam is the effective benzodiazepine anxiolytic, used in therapy of borderline psychiatric disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2013;15(6):42–7. (In Russ.)]

22. Мосолов СН. Основы психофармакотерапии. Москва: Восток; 1996. 288 с.

[Mosolov SN. *Osnovy psikhofarmakoterapii* [Fundamentals of psychopharmacotherapy]. Moscow: Vostok; 1996. 288 p.]

23. Атаманов АА. Генерализованное тревожное и паническое расстройство: динамика, типология, коррекция, профилактика. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2014. 52 с. [Atamanov AA. *Generalizovannoe trevozhnoe i panicheskoe rasstroistva: dinamika, tipologiya, korrektsiya, profilaktika.* Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. [Generalized disturbing and panic frustration: dynamics, typology, correction, prevention: Dr. Diss. (Med. Sci.)] Moscow; 2014. 52 p.]

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

Чечет Е.А., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Боль в шее при различных цефалгиях

Представлен обзор литературы, посвященной изучению боли в шее (цервикалгии) у пациентов с головной болью (цефалгией). Боль в шее – вторая после боли в нижней части спины причина значительного социально-экономического ущерба для общества. Распространенность цервикалгии в популяции колеблется от 5,9 до 38%; ежегодная заболеваемость составляет 10,4–21,3%; в течение жизни от 14,2 до 71% людей когда-либо отмечают боль в шее. В 70% случаев боль в шее сочетается с цефалгией. У пациентов с цервикалгией распространенность головной боли на 20–40% выше, чем у пациентов, имеющих скелетно-мышечную боль другой локализации. Боль в шее выступает в качестве основного фактора риска мигрени и головной боли напряжения (ГБН). Боль в шее при ГБН нарастает по мере увеличения интенсивности, частоты и силы головной боли. Установлена прямая связь между ухудшением качества жизни, связанным с цервикалгией, и частотой приступов мигрени, а также риском ее хронизации. Боль в шее отмечается при цервикогенной головной боли, относящейся к вторичным головным болям. Выявление у пациента с цервикалгией сочетанной головной боли позволяет назначить лечение, которое может быть эффективно для уменьшения как головной боли, так и боли в шее. Обсуждаются причины и патогенез цервикалгии у пациентов с головной болью, методы обследования, основные подходы к лекарственной и немедикаментозной терапии в зависимости от ведущего патофизиологического механизма, а также новые возможности эффективного и безопасного купирования болевого синдрома у данной категории больных. Отмечается эффективность нестероидных противовоспалительных средств, миорелаксантов и их комбинации в лечении пациентов с цервикалгией и цефалгией.

Ключевые слова: цервикалгия; боль в шее; головная боль напряжения; мигрень; цервикогенная головная боль; нестероидные противовоспалительные препараты; миорелаксанты.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Чечет ЕА, Табеева ГР. Боль в шее при различных цефалгиях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(4):87–93.

Neck pain in different cephalalgias

Chechet E.A., Tabeeva G.R.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

The paper reviews the literature related to the investigations of neck pain (cervicalgia) in patients with headache (cephalalgia). Neck pain is second to lower back pain as a reason for considerable socioeconomic damage to society. The prevalence of cervicalgia in the population ranges from 5.9 to 38%; the annual incidence is 10.4–21.3%; 14.2 to 71% of people report to have neck pain at some time in their lifetime. Neck pain is concurrent with cephalalgia in 70% of cases. In patients with cervicalgia, the prevalence of headache is 20–40% higher than in those with musculoskeletal pain at another site. Neck pain is as a major risk factor for migraine and tension headache (TH). Neck pain in TH progresses with the increased intensity, frequency, and strength of headache. There is a direct relationship of the quality of life worsening associated with cervicalgia to the frequency of migraine attacks and the risk of its chronization. Neck pain is noted in cervicogenic headache belonging to secondary headaches. The identification of mixed headache in a patient with cervicalgia allows the prescription of a treatment option that may be effective in relieving both headache and neck pain. The paper discusses the causes and pathogenesis of cervicalgia in patients with headache, examination methods, and main approaches to drug and non-drug therapies in relation to the leading pathophysiological mechanism, as well as new possibilities for the effective and safe relief of pain syndrome in this category of patients. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, myorelaxants, and their combination are observed to be effective in treating patients with cervicalgia and cephalalgia.

Key words: cervicalgia; neck pain; tension headache; migraine; cervicogenic headache; nonsteroidal anti-inflammatory drugs, myorelaxants.

Contact: Gyuzel Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Chechet EA, Tabeeva GR. Neck pain in different cephalalgias. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(4):87–93.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-87-93>

Боль в шее (цервикалгия) и связанные с ней расстройства занимают одно из ведущих мест среди причин обращаемости в амбулаторной практике. Цервикалгия – вторая после боли в нижней части спины причина значительного социально-экономического ущерба для общества. Пациенты

с головной болью (цефалгией) часто предъявляют жалобы на боли в шее, которые более чем в 60% случаев имеют тенденцию к персистированию и рекуррентному течению на протяжении многих лет после первого эпизода и снижают качество жизни [1].

Эпидемиология, факторы риска и причины боли в шее

Распространенность цервикалгии в популяции колеблется от 5,9 до 38%; ежегодная заболеваемость составляет 10,4–21,3%; в течение жизни от 14,2 до 71% людей когда-либо отмечают боль в шее [2]. На протяжении от 1 года до 5 лет более чем у половины 50–75% пациентов с цервикалгией возникают повторные обострения [3]. В возрастной группе 35–49 лет отмечается наибольшая их частота, которая незначительно снижается с возрастом [4]. Женщины страдают чаще, чем мужчины [5], однако не выявлено гендерных различий в динамике болевого синдрома и прогнозе заболевания. Вероятность достижения ремиссии боли в шее выше у молодых больных (до 30 лет) [3].

Головная боль, боль в спине, эмоциональные нарушения, неудовлетворительные условия труда, сидячий образ жизни, плохая организация рабочего места (неудобное расположение монитора, клавиатуры, компьютерной мыши) выступают основными факторами риска (ФР) развития боли в шее. Ряд профессий также предрасполагают к появлению цервикалгии. В частности, это касается офисных работников, государственных и муниципальных служащих, операторов системы связи, медицинских работников [4]. К неблагоприятным факторам прогноза цервикалгии относят травму шейного отдела в анамнезе, высокую интенсивность боли, низкую самооценку здоровья, депрессивные и тревожные расстройства [4, 6].

Наиболее часто встречается неспецифическая шейная боль, которая не связана с поражением корешков спинного мозга и специфическими заболеваниями и имеет скелетно-мышечный генез [6, 7]. Она может быть спровоцирована неловким движением, локальным переохлаждением, длительным вынужденным положением головы с перенапряжением шейных мышц и блокированием фасеточных суставов. Большое значение в развитии болей в шее придают травмам, в том числе хлыстовым.

В качестве специфических причин шейной боли возможны переломы позвоночника, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз, инфекционное поражение позвоночника (остеомиелит, абсцесс), опухолевое (метастатическое) поражение шейного отдела позвоночника, врожденные аномалии позвоночника, ревматоидный артрит и другие заболевания соединительной ткани, отраженные боли при заболеваниях внутренних органов (например, при стенокардии, эзофагите, тиреоидите), фибромиалгия, психогенные боли и др. [8].

Боль в шее и цефалгия

При неспецифической цервикалгии пациенты жалуются на боль в шее, как правило, умеренной интенсивности, усиливающуюся при движениях или в определенном положении. Нередко имеется ограничение подвижности с вынужденным положением головы по типу острой кривошеи. Боль может распространяться на плечо и руку (цервикобрахиалгия) или голову (цервикокраниалгия).

Боль, напряжение и дискомфорт в шейном отделе часто сопровождаются головной болью (цефалгия). Большинство (60–80%) пациентов, страдающих головной болью, жалуются и на боль в шее [9]. В 70% случаев цервикалгия сочетается с цефалгией [10]. Распространенность эпизодической головной боли в два раза выше при наличии сопутствующей

скелетно-мышечной боли любой локализации, а хронической головной боли (≥ 15 дней в месяц) — в четыре раза выше; при этом у пациентов с болью в шее распространенность головной боли на 20–40% выше, чем у пациентов, имеющих скелетно-мышечную боль другой локализации [11]. Боль в шее выступает в качестве основного ФР мигрени и, в меньшей степени, головной боли напряжения (ГБН) [12].

Большинство пациентов с ГБН жалуются на боль и чувство напряжения в мышцах головы и шеи (жевательных, височных, в области затылка, задней поверхности шеи и надплечий); боль в шее нарастает по мере увеличения интенсивности, частоты головной боли, а также силы боли во время самого эпизода [13, 14].

У многих (до 67%) больных мигренью выявляются напряжение и болезненность перикраниальных мышц, а также мышц шеи и надплечий, что становится постоянным источником дискомфорта и боли, создавая предпосылки для развития сопутствующей ГБН. Для больных мигренью с дисфункцией перикраниальных мышц (ДПМ) характерны более тяжелое течение межприступного периода (МПП), более высокая частота сопутствующих эпизодических ГБН и более высокие показатели тревоги и депрессии [15]. Во время мигренозной атаки значительная часть пациентов испытывают боль в шее (39,7%) и в области затылка (39,8%) [16]. У 31% больных данные симптомы отмечаются в продромальном периоде и постдромальной фазе [17]. Установлена прямая связь между ухудшением качества жизни, связанным с болью в шее, и частотой приступов мигрени, а также риском ее хронизации. Однако не найдено такой связи с ограничением подвижности в шейном отделе позвоночника [18].

Боль в шее отмечается при цервикогенной головной боли (ЦГБ), относящейся к вторичным головным болям и связанной с различной патологией шейных структур [19]. Источниками головной боли могут быть верхние шейные синовиальные суставы (атлantoокипитальные, латеральные атлantoаксиальные, дугоотростчатые C_{II-III}), связки, сухожилия, C_{II-III} межпозвоночный диск, мышцы (субокипитальная, нижняя задняя шейная, нижняя превертебральная шейная, трапециевидная, грудиноключично-сосцевидная) [20].

Патогенез боли в шее при цефалгиях

Обсуждается два механизма развития ДПМ и ее связи с цефалгиями [14].

ДПМ рассматривают как рефлекторное напряжение перикраниальных мышц, в основе которого лежит механизм «порочного круга». В ответ на эмоциональный стресс происходит рефлекторное напряжение перикраниальных мышц, в результате повышается возбудимость ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС, в том числе мотонейронах передних рогов спинного мозга [15]. Длительное тоническое мышечное напряжение приводит к постоянной интенсивной ноцицептивной афферентации с развитием центральной сенситизации и «растормаживанием» гамма-мотонейронов, вследствие чего возникает спазм шейных мышц [21]. Высокий уровень депрессии и тревожности, выявляемый у большинства пациентов с ГБН, также способствует хронизации болевого синдрома.

Также ДПМ развивается при недостаточности ингибиторных влияний ствола, контролирующего расслабление мышц, что приводит к стойкому напряжению мышц области шеи и головы [14].

Как известно, важную роль в патогенезе головной боли играет чувствительное ядро тройничного нерва, которое служит основой периферического отдела ноцицептивной системы и отвечает за болевую чувствительность головы, образуя тригемино-васкулярную и тригемино-цервикальную системы. Центральная сенситизация тригемино-васкулярной системы наряду с распространяющейся волной корковой депрессии на фоне недостаточности нисходящих модулирующих влияний антиноцицептивной системы рассматриваются как основные механизмы патогенеза мигрени [21]. Для больных с хронической ГБН также характерна функциональная недостаточность антиноцицептивной системы, в частности недостаточность ингибиторных механизмов ствола мозга, приводящая к сенситизации тригемино-васкулярного комплекса [22, 23].

В патогенезе ЦГБ ведущую роль играет переключение болевой импульсации с нейронов первых трех шейных сегментов (С₁₋₃) через вставочные нейроны на ядро спинномозгового пути тройничного нерва. Таким образом, патологические изменения в любой структуре, иннервируемой верхними шейными спинальными нервами, могут быть источниками головной боли за счет тесных анатомо-функциональных связей [24, 25].

Обследование пациентов с болью в шее

Обследование пациентов с болью в шее базируется на анализе жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра. При осмотре пациента с мигренью или ГБН важна оценка состояния перикраниальной мускулатуры. Проводится пальпация в области жевательных, височных, грудиноключично-сосцевидных, нижних косых, ременных и трапециевидных мышц. Наличие болезненности в двух или более мышечных группах рассматривается как «напряжение перикраниальных мышц», или «шейный мышечно-тонический синдром» [15].

Стандартное неврологическое обследование проводят для исключения поражения корешков и спинного мозга. Нейроортопедическое обследование позволяет определить основной источник боли путем оценки изменений нормальной конфигурации позвоночника, ограничения подвижности в пораженных сегментах, состояния мышц и связок, воспроизводимости типичного болевого паттерна [26].

С помощью специфического индекса (The Neck Disability Index) проводят оценку качества жизни у данной категории больных [18].

Дополнительные методы обследования показаны при подозрении на наличие опасной патологии, компрессионных синдромов, травм шейного отдела в анамнезе, а также неэффективности лечения [27].

Рентгенография шейного отдела позвоночника проводится для исключения переломов позвонков, воспалительных изменений (спондилитов), остеопороза, первичных и метастатических опухолей и других изменений. Наличие дегенеративно-дистрофических изменений и/или спондилоартроза по данным рентгенографии обнаруживается у многих людей среднего возраста и у большинства пожилых пациентов. Это не исключает наличия других причин болей в шее и может быть причиной ошибочного диагноза. Проведение функциональной рентгенографии показано при травмах шеи в анамнезе и выявлении гипермобильности при нейроортопедическом обследовании

для исключения нестабильности позвоночника и скрытых листезов. Снимки делаются в положении крайнего сгибания и разгибания [26].

При выявлении в неврологическом статусе признаков поражения корешков или спинного мозга проводят компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). При использовании МРТ несколько лучше видны грыжи диска и состояние спинного мозга, по данным КТ (в том числе с эффектом 3D-реконструкции) лучше оценивается состояние костных структур. Но важно понимать, что выявление грыж межпозвоночных дисков может стать причиной как ухудшения состояния пациентов (вследствие переоценки тяжести своего состояния), так и неправильного лечения, при котором на первый план выходит «лечение межпозвоночной грыжи», а не реально существующей у большинства пациентов скелетно-мышечной патологии.

Лечение боли в шее у пациентов с первичной головной болью

Пациенты с первичной головной болью в сочетании с болью в шее нуждаются в мультидисциплинарном подходе, который включает когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), лечебную гимнастику и оптимизацию лекарственной терапии [15].

КПТ является одним из эффективных направлений при ведении пациентов с хроническим шейным болевым синдромом и цефалгиями [28]. Применение терапии основывается на том, что боль и связанная с нею инвалидность обусловлены не только имеющейся соматической патологией, но и психологическими и социальными факторами. Целесообразно разъяснить механизмы формирования и хронизации болевого синдрома, в том числе при злоупотреблении обезболивающими препаратами, роль хронического эмоционального стресса, тревоги, депрессии в поддержании мышечного спазма. Пациент должен знать, что его заболевание не сопряжено с заболеваниями спинного или головного мозга и потенциально имеет «доброкачественный характер». Важный шаг в лечении — выявление и избегание провоцирующих факторов, формирование врачом реалистичных ожиданий от лечения у пациента, а также разъяснение целесообразности приема и механизмов действия лекарственных препаратов. Одно из главных направлений КПТ — выявление и коррекция дезадаптивных стратегий преодоления боли (например, катастрофизации). Изменение отношения пациента к боли и формирование конструктивных coping-стратегий (методов психологической релаксации и психотерапии) особенно показаны пациентам с хронической головной болью [15].

Лечебная гимнастика (регулярные физические упражнения по рекомендации и под контролем специалиста) представляет собой одно из необходимых направлений лечения подострой и хронической боли в шее. В настоящее время имеются убедительные данные о преимуществе физических упражнений, направленных на укрепление и растяжение мышц верхнего плечевого пояса, включая глубокие мышцы шеи [29].

В соответствии с рекомендациями Европейской федерации головной боли у пациентов с эпизодической ГБН при частоте приступов не более двух раз в неделю показано применение нестероидных противовоспалительных препаратов

(НПВП) [30], при частоте ГБН более двух раз в неделю показано профилактическое лечение. С позиций доказательной медицины наиболее эффективны трициклические антидепрессанты (ТЦА) с норадренергическим и серотонинергическим механизмами действия (амитриптилин). Пациентам с выраженными напряжением и болезненностью перикраниальных мышц, а также болью в шее, рекомендованы миорелаксанты.

Современная лекарственная терапия мигрени также складывается из профилактического лечения и купирования приступа мигрени. Необходимо уделять внимание лечению коморбидных расстройств [15].

Для купирования нечастых приступов мигрени, сопровождающихся легкой и умеренной интенсивностью боли, показаны простые или комбинированные анальгетики, в том числе НПВП. В двойных слепых исследованиях пациентов с мигренью эффективность кеторолака (кеторол) была сопоставима с таковой аминазина и превосходила эффективность интраназального введения суматриптана [31, 32]. Для купирования приступа мигрени кеторолак (кеторол) может быть рекомендован в дозе 60 мг внутримышечно или 30 мг внутривенно.

У пациентов с частыми, тяжелыми, интенсивными и дезадаптирующими приступами показано назначение специфической терапии — триптанов и эрготоминсодержащих препаратов. Профилактику приступов мигрени следует проводить при большой частоте атак (три и более в месяц), или двух тяжелых продолжительных атаках с выраженной дезадаптацией, хронической мигрени, злоупотреблении использованием лекарственных средств (лекарственном абзусе), коморбидных нарушениях, ухудшающих качество жизни, гемиплегической мигрени. Профилактическое лечение проводится препаратами различных фармакологических групп, подбор которых осуществляют для каждого пациента индивидуально, учитывая характер эмоционально-личностных и коморбидных нарушений. Препаратами выбора являются β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антидепрессанты и антиконвульсанты [15]. Доказана эффективность ботулинотерапии [33]. Методика включает инъекции в мышцы, иннервируемые лицевым или тройничным нервом (например, в мышцу гордецов, мышцу, сморщивающую бровь, лобную, височную, подзатылочную мышцы) [34]. К немедикаментозным методам лечения, помимо КПП и лечебной гимнастики, относят постизометрическую релаксацию, массаж воротниковой зоны, биологическую обратную связь.

Учитывая, что боль в шее в значительной степени утяжеляет течение приступа мигрени и МПП, а также выступает в качестве основного ФР развития ГБН, большое значение имеет лечение шейного болевого синдрома.

Систематические обзоры, посвященные лечению острой и хронической боли в шее, не показали достоверно высокого уровня эффективности какого-либо метода лечения [35, 36], в то время как при боли в нижней части спины (БНЧС) применение лекарственных и нелекарственных методов лечения имеет большую доказательную базу. Данное несоответствие связано с низким качеством и немногочисленностью проводимых исследований при боли в шее [35, 36]. В определенной степени различные методы лечения, эффективные при БНЧС, могут успешно применяться у пациентов с болью в шее в сочетании с цефалгиями.

Лечение острой неспецифической боли в шее

Врачебная тактика при острой неспецифической боли в шее заключается, с одной стороны, в ослаблении боли и как можно более быстром возвращении пациента к активному образу жизни, а с другой — в предупреждении повторных обострений и хронического течения болевого синдрома.

Полная и достоверная информация о природе заболевания, его прогнозе и методах лечения позволяет скорректировать представления пациента о болевом синдроме и усилить его активное участие в реабилитационных программах [7]. Врач должен рекомендовать пациенту продолжать обычный образ жизни и по возможности работать, избегать постельного режима. Временная иммобилизация шейного отдела позвоночника мягким или жестким воротником у пациентов с острой болью в шее не оказывает какого-либо положительного эффекта [37].

Для уменьшения боли используются анальгетики (парацетамол), НПВП и миорелаксанты.

В настоящее время применяются неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 1, 2 (кеторолак, диклофенак, ибупрофен) и селективные ингибиторы ЦОГ2 (нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб). Для лечения острого болевого синдрома целесообразно использовать короткие курсы НПВП.

Одним из современных НПВП с мощным анальгезирующим действием является кеторолак (кеторол) — производное арилуксусной кислоты, неселективный ингибитор ЦОГ. Кеторолак выпускается в трех формах: таблетки для приема внутрь, раствор для парентерального введения в ампулах и 2% кеторол-гель для местного применения. В двойном слепом проспективном исследовании пациентов с острым мышечно-скелетным болевым синдромом в спине сравнивали эффективность кеторолака и опиоидного анальгетика меперидина [38]. Кеторолак продемонстрировал сопоставимый с меперидином обезболивающий эффект, и в то же время отличался более благоприятным профилем переносимости. При острой боли в шее рекомендовано применение кеторолака в виде внутримышечных инъекций в течение 5 дней или с самого начала применение таблетированных форм по 20–40 мг/сут.

НПВП, избирательно действующие на ЦОГ2, имеют меньший риск развития желудочно-кишечных осложнений. Один из представителей селективных ингибиторов ЦОГ2 — нимесулид (найз). Данный препарат обладает хорошим обезболивающим и противовоспалительным действием, обеспечивает относительно быстрое устранение болевого синдрома. У него высокая биодоступность — через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови. Полный обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида отмечается через 1–3 ч после приема. Нимесулид обладает также рядом фармакологических свойств, независимых от классоспецифического воздействия на ЦОГ2: снижает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α), оказывает антигистаминное действие, подавляет активность макрофагов и нейтрофилов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции. Важнейшее достоинство нимесулида — хорошая переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Относительный риск развития желудочно-кишечного крово-

течения для нимесулида значительно ниже, чем для других НПВП. При продолжительном курсе лечения нимесулид характеризуется низким риском развития побочных эффектов со стороны не только ЖКТ, но и сердечно-сосудистой системы, что подтверждено российскими и зарубежными исследованиями. При использовании нимесулида те или иные осложнения со стороны ЖКТ наблюдались в 2 раза реже, чем при приеме других НПВП. Относительный риск развития инфаркта при использовании нимесулида составил 1,69, что не отличается от соответствующих показателей для мелоксикама, набуметона, этодолака и неселективных НПВП. С 1995 по 2009 г. было проведено 21 исследование, включавшее 1590 больных с ревматическими заболеваниями, острыми травмами, урологической патологией, стоматологическими операциями, получавших нимесулид в дозе от 200 до 400 мг/сут в течение 7 дней – 12 мес. Контрольную группу составили 526 пациентов, которым назначали другие НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол. Как показали результаты исследований, нимесулид не уступал препаратам сравнения по эффективности или превосходил их: улучшение достигнуто в 40–90% случаев. Так, число больных с диспепсией при использовании нимесулида и препаратов сравнения составило соответственно 9,1 и 10,8%; язвы ЖКТ возникли у 1,6 и 10,6% ($p < 0,001$); повышение артериального давления – у 1,6 и 5,5% ($p < 0,001$); повышение уровня аланинаминотрансферазы – у 0,9 и 2,5% ($p < 0,05$); отмена препаратов потребовалась 1,4 и 2,5% ($p < 0,05$). Таким образом, переносимость нимесулида оказалась достоверно лучше, чем наиболее часто используемого препарата сравнения диклофенака [39].

Альтернативой традиционным НПВП является также новый «защищенный» НПВП – амтолметин гуацил (АМГ; найзилат). АМГ обладает отчетливыми гастропротективными свойствами, связанными в первую очередь с подавлением активности ингибиторов изофермента NO-синтетазы, что приводит к существенному повышению концентрации NO в слизистой оболочке ЖКТ. Имеются данные о том, что АМГ стимулирует рецепторы капсаицина, усиливает синтез кальцитонин-ген-связанного пептида, подавляет перикисное окисление липидов, что приводит к снижению секреции соляной кислоты и ускорению репарации эпителиоцитов [40].

При боли в шее и ДПМ можно использовать короткий курс миорелаксантов изолированно или в комбинации с НПВП. Принимая во внимание механизм формирования мышечного напряжения, предпочтение следует отдать миорелаксантам центрального действия. Тизанидин (сирдалуд) относится к центральным агонистам α_2 -адренергических рецепторов, которые предположительно снижают спастичность путем увеличения пресинаптической ингибиции моторных нейронов на уровне головного и спинного мозга. Тизанидин оказывает как миорелаксирующее, так и центральное анальгезирующее действие. Он эффективно снижает боль при подостром и хроническом миофасциальном болевом синдроме в области мышц шеи [41]. Тизанидин в дозе 2 мг 3 раза в день значительно снижал болезненный спазм в мышцах шеи и плечевого пояса уже на 3-й день лечения [42]. Он оказывает гастропротективное действие, обусловленное адренергической и спазмолитической активностью. Это позволяет рассматривать тизанидин как препарат первой линии для лечения боли в шее и ГБН.

Мануальная терапия, вытяжение, иглорефлексотерапия, различные методы физиотерапевтического лечения не имеют убедительных доказательств эффективности при острой неспецифической боли в шее.

Лечение хронической неспецифической боли в шее

Мультимодальный подход рассматривается как наиболее эффективный метод терапии у пациентов с подострой (6–12 нед) и хронической (>12 нед) болью в шее в сочетании с головной болью или без нее [29, 43]. Он включает в себя лечебную гимнастику, мануальную терапию, постизометрическую релаксацию, а также различные образовательные программы для пациентов (брошюра о болях, видео с рекомендациями и т. д.) [44].

При шейном болевом синдроме несомненное преимущество дает просмотр образовательного видео. Показано, что просмотр 12-минутного видео, включающего элементы поведенческой терапии, советы по возвращению к обычной деятельности, обучение физическим упражнениям и методам релаксации, значительно снижает интенсивность болевого синдрома и улучшает качество жизни [45]. После его просмотра пациенты реже принимают лекарственные препараты.

Мануальная терапия в качестве самостоятельного метода лечения не имеет убедительных доказательств эффективности, но может расцениваться как один из необходимых методов лечения в рамках мультимодального подхода [46].

Учитывая, что НПВП показали высокую эффективность при хронической БНЧС, представляется целесообразным назначение их и пациентам с хроническим шейным болевым синдромом. Из-за побочных действий НПВП должны назначаться только в период обострения и на короткий срок (до 3 мес), может быть эффективна их комбинация с миорелаксантами.

Данные об эффективности психотропных препаратов (ТЦА, нейролептиков, бензодиазепиновых препаратов, фенобарбитала) немногочисленны и противоречивы, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Транскраниальная магнитная стимуляция и иглорефлексотерапия могут быть рекомендованы пациентам с миофасциальным болевым синдромом [47]. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было показано, что использование данных методов лечения достоверно снижает интенсивность боли в шее и улучшает качество жизни пациентов [48].

Эффективность введения лекарственных средств (местных анестетиков, глюкокортикоидов) в фасеточные суставы, мышцы, эпидуральное пространство не доказана [35]. При хронических скелетно-мышечных болях в шее внутримышечные инъекции лидокаина превосходили по эффективности плацебо, но РКИ ограничивались небольшим сроком наблюдения [49].

Хирургическое лечение (фиксационные методики, удаление грыжи диска) рекомендуется у пациентов с хронической неспецифической болью в шее только в тех случаях, если не наблюдается эффекта от консервативных методов терапии в течение ≥ 2 лет [50].

Для профилактики неспецифической боли в шее большое значение имеет избегание чрезмерных физических и длительных статических нагрузок (ношение тяжелых сумок

на плече, продолжительное сидение, неудобное, фиксированное положение головы) и переохлаждения. Не менее важна эргономичная организация рабочего места (правильная установка монитора и др.), чередование труда и отдыха. Рекомендованы регулярные занятия лечебной гимнастикой, постизометрическая релаксация.

Лечение цервикогенной головной боли

При ЦГБ, так же как и при боли в шее, не рекомендуется соблюдение постельного режима и ношение шейного воротника и шин Шанца. Лекарственная терапия ЦГБ включает применение НПВП и миорелаксантов. При хронических ЦГБ целесообразно добавление к лечению ТЦА или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин или дулоксетин).

Положительный эффект при ЦГБ отмечается на фоне массажа шейно-воротниковой зоны и волосистой части головы, постизометрической релаксации мышц шейного отдела позвоночника.

Эффективны блокады с местными анестетиками (0,5% раствор новокаина или лидокаина) и глюкокортикоидами (дексаметазон, гидрокортизон, дипроспан) миофасциальных триггерных точек в перикраниальной и цервикальной мускулатуре, а также вовлеченных фасеточных суставов [24]. Значительный эффект в облегчении боли у пациентов с ЦГБ был отмечен при блокаде большого затылочного нерва 2% прилокаином [35].

Существуют убедительные доказательства того, что лечебная физкультура и комплекс изометрических упражнений для мышц шеи значительно уменьшают частоту головной боли у пациентов с ЦГБ [51].

Хороший результат при лечении ЦГБ получен при мягких техниках мануальной терапии.

Возможно хирургическое лечение ЦГБ путем неврелиза большого затылочного нерва и декомпрессии второго шейного корешка и ганглия его сенсорной ветви, что дает положительные результаты примерно в 90% случаев [24]. Имеются данные об эффективности радиочастотной денервации синувертбрального нерва, корешков C_{II-IV} и фасеточных суставов.

Таким образом, боль в шее — нередкая жалоба при любом типе первичной головной боли (мигрень, ГБН и др.). Учитывая тесную анатомо-функциональную связь тригеминальных и цервикальных структур в пределах тригемино-цервикального комплекса и их роль в патогенезе цервикалгий и различных цефалгических синдромов, терапия боли в шее — неотъемлемая часть профилактики головных болей. Лечение боли в шее в сочетании с головной болью или без нее должно быть комплексным, включать лекарственные и нелекарственные методы и быть направленным на уменьшение интенсивности болевого синдрома, коррекцию связанного с ним мышечно-тонического синдрома, улучшение качества жизни пациента, а также на обучение его навыкам структурирования движений и поз и физическим упражнениям для предотвращения или облегчения рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Табеева ГР. Цервикалгии, цервикокраниалгии и цервикогенные головные боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):90–6. [Tabeeva GR. Cervicalgia, cervicocranialgia, and cervicogenic headache. *Nevrologiya, neiopsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):90–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-90-96>.
2. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J*. 2006;15:834–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-004-0864-4>.
3. Carroll LJ, Hogg-Johnson S, van der Velde G. Course and prognostic factors for neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *J Manipulative Physiol Ther*. 2009 Feb;32(2 Suppl):87–96. DOI: 10.1016/j.jmpt.2008.11.013.
4. Hoy DG, Protani M, De R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):783–92. DOI: 10.1016/j.berh.2011.01.019.
5. Croft PR, Lewis M, Papageorgiou AC, et al. Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. *Pain*. 2001;93:317–25.
6. Binder AI. Neck pain. *Clin Evid (Online)*. 2008 Aug 4;2008:pii:1103.
7. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 368 p.]
8. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Изд-во РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guidance for doctors)]. Moscow: Izd-vo RAMN; 2012. 512 p.]
9. Leone M, D'Amigo D, Grazi L, et al. Cervicogenic headache: a critical review of current diagnostic criteria. *Pain*. 1998;78(1):1–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00116-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00116-X).
10. Nilsson N. The prevalence of cervicogenic headache in a random population sample of 20–59 year olds. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(17):1884–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199509000-00008>.
11. Hagen K, Einarsen C, Zwart J, et al. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms among 51050 adults in Norway. *Eur J Neurol*. 2002;9(5):527–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00451.x>.
12. Albers L, Milde-Busch A, Bayer O. Prevention of headache in adolescents: population-attributable risk fraction for risk factors amenable to intervention. *Neuropediatrics*. 2013 Feb;44(1):40–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1332742>.
13. Осипова ВВ. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(4):29–36. [Osipova VV. Pericranial muscle dysfunction in primary headache and its correction. *Nevrologiya, neiopsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(4):29–36. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-113>.
14. Осипова ВВ, Вознесенская ТГ. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;107(3):64–73. [Osipova VV, Voznesenskaya TG. Comorbidity in migraine: the literature review and approaches to study. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(3):64–73. (In Russ.)]
15. Осипова ВВ, Табеева ГР. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство. Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2014. 336 с. [Osipova VV, Tabeeva GR. *Pervichnye golovnye boli: diagnostika, klinika, terapiya. Prakticheskoe rukovodstvo* [Primary headaches: diagnostics, clinic, therapy. Practical guidance]. Moscow: Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2014. 336 p.]
16. Calhoun AH, Ford S, Millen C, et al. Prevalence of neck pain in migraine. *Headache*. 2010 Sep;50(8):1273–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01608.x>.
17. Blau JN, MacGregor EA. Migraine and the neck. *Headache*. 1994;34:88–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3402088.x>.

18. Carvalho GF, Chaves TC, Goncalves MC. Comparison between neck pain disability and cervical range of motion in patients with episodic and chronic migraine: a cross-sectional study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2014 Oct 2; DOI: 10.1016/j.jmpt.2014.09.002.
19. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33(9):629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658.
20. Табеева ГР, Сергеев АВ. Цервикогенная головная боль: патофизиология, клиника, подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(2):19–26. [Tabeeva GR, Sergeev AV. Cervicogenic headache: pathophysiology, clinical picture, approaches to therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;(2):19–26. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-79>.
21. Баринов АН. Сегментарные механизмы формирования мышечного спазма, спастичности и хронизации боли. Врач. 2012;(5):17–23. [Barinov AN. Segmental mechanisms of muscle spasm, spasticity, and pain chronification. *Vrach.* 2012;(5):17–23. (In Russ.)]
22. Shulman EA, Levin M, Lake AE, et al. Refractory migraine. Mechanisms and management. New York: Oxford University Press; 2010. 474 p.
23. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. 2nd ed. London: Martin Dunitz; 2002.
24. Баринов АН. Диагностика и лечение цервикогенной головной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(1):58–61. [Barinov AN. Cervicogenic headache: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;(1):58–61. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-72>.
25. Bartsch T, Goadsby P. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain.* 2003;126(Pt 8):1801–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg190>.
26. Исайкин АИ. Боль в шейном отделе позвоночника. Трудный пациент. 2012;10(7):36–44. [Isaikin AI. Pain in the cervical spine area. *Trudnyi patients.* 2012;10(7):36–44. (In Russ.)]
27. Douglass AB, Wope ET. Evaluation and treatment of posterior neck pain in family practice. *J Am Board Fam Med.* 2004;17(1):13–22.
28. Victor L, Richeimer SM. Psychosocial therapies for neck pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003;14(3):643–57. DOI: 10.1097/00007632-200101150-00015.
29. Kay TM, Gross A, Goldsmith CH. Exercises for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;8:CD004250. DOI: 10.1002/14651858.CD004250.pub4.
30. Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain.* 2007 Oct;8(1):3–47.
31. Shrestha M, Singh R, Moreden J, et al. Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of acute migraine without aura: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med.* 1996;156:1725–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1996.00440140163017>.
32. Meredith JT, Wait S, Brewer KL. A prospective double-blind study of nasal sumatriptan versus IV ketorolac in migraine. *Am J Emerg Med.* 2003;21:173–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-6757\(02\)42256-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-6757(02)42256-5).
33. Ashkenazi A, Blumenfeld A. On a botulinum toxin A for the treatment of headache. *Headache.* 2013 Sep;53(2):54–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/head.12185>.
34. Persaud R, Garas G, Silva S. An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. *JRSM Short Rep.* 2013 Feb;4(2):10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2042533312472115>.
35. Peloso PMJ, Gross A, Haines T, et al. Medicinal and injection therapies for mechanical neck disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007 Jul 18;(3):CD000319. DOI: 10.1002/14651858.CD000319.pub4
36. Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G. Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *J Manipulative Physiol Ther.* 2009 Feb;32(2):141–75. DOI: 10.1016/j.jmpt.2008.11.017.
37. Kongsted A, Qerama E, Kasch H, et al. Neck collar, «act-asusual» or active mobilization for whiplash injury? A randomized parallel-group trial. *Spine.* 2007;32:618–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.brs.0000257535.77691.bd>.
38. Veenema KR, Leahey N, Schneider S. Ketorolac versus meperidine: ED treatment of severe musculoskeletal low back pain. *Am J Emerg Med.* 2000 Jul;18(4):404–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajem.2000.7314>.
39. Каратеев АЕ. Нимесулид: мифы и реальность. Справочник поликлинического врача. 2013;(4):56–61. [Karateev AE. Nimesulid: myths and reality. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2013;(4):56–61. (In Russ.)]
40. Coruzzi G, Coppelli G, Spaggiari S, et al. Gastroprotective effects of amlolmetin guacyl: a new nonsteroidal antiinflammatory drug that activates inducible aastric nitric oxide synthase. *Dig Liver Dis.* 2002;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).
41. Malanga GA, Gwynn MW, Smith R, et al. Tizanidine is effective in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain Physician.* 2002;5(4):422–32
42. Mojica JAP, Mancao BD, Perez MLP, et al. A dose-finding therapeutic trial on tizanidine in Filipinos with acute muscle spasm. *Philipp J Intern Med.* 1994;32:141–5.
43. Tsakitzidis G, Remmen R, Dankaerts W, et al. Non-specific neck pain and evidence-based practice. *European Scientific Journal* 2013 Jan; 9(3):1857–81.
44. Khan M, Soomro RR, Ali SS. The effectiveness of isometric exercises as compared to general exercises in the management of chronic non-specific neck pain. *Pak J Pharm Sci.* 2014 Sep;27(5):1719–22.
45. Brison RJ, Hartling L, Dostaler S, et al. A randomized controlled trial of an educational intervention to prevent the chronic pain of whiplash associated disorders following rearend motor vehicle collisions. *Spine.* 2005;30:1799–807. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.brs.0000174115.58954.17>.
46. Gross A, Miller J, D'Sylva J, et al. Manipulation or mobilisation for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD004249. DOI: 10.1002/14651858.CD004249.pub3.
47. Smania N, Corato E, Fiaschi A, et al. Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome. *J Neurol.* 2005;252:307–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-0642-1>.
48. Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for patients with chronic neck pain. *Pain.* 2006;125:98–106. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.05.013>.
49. Esenyel M, Caglar N, Aldemir T. Treatment of myofascial pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79(1):48–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002060-200001000-00011>.
50. Парфенов ВА, Бойко АН, Костенко ЕВ. Неспецифическая боль в нижней части спины (дифференциальная диагностика и комплексное лечение). Методические рекомендации №11. Москва: Департамент здравоохранения Правительства Москвы; 2014.32 с. [Parfenov VA, Boiko AN, Kostenko EV. Nespetsificheskaya bol' v nizhnei chasti spiny (differentsial'naya diagnostika i kompleksnoe lechenie). *Metodicheskie rekomendatsii №11* [Nonspecific lower back pain (differential diagnostics and complex treatment)]. Methodical recommendations No. 11.]. Moscow: Departament zdravookhraneniya Pravitel'sva Moskvyy; 2014.32 p.]
51. Stanton WR, Jull GA. Cervicogenic headache: locus of control and success of treatment. *Headache.* 2003;43:956–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03187.x>.

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.²

¹Кафедра 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
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии

В настоящее время при рассмотрении цереброваскулярной патологии, приводящей к когнитивным расстройствам (КН), все большее внимание уделяется деменции, обусловленной поражением мелких сосудов. Одним из наиболее значимых факторов риска (ФР) возникновения сосудистых КН, включая сосудистую деменцию, является инсульт. Перенесенный инсульт в три раза увеличивает риск возникновения деменции. В генезе сосудистых КН важную роль играют диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз), в большинстве случаев обусловленные колебаниями артериального давления (АД) и поражением мелких церебральных сосудов. Ведущими в клинической картине субкортикальной сосудистой деменции являются нарушения исполнительных функций, нередко сочетающиеся с замедлением скорости психомоторных процессов. Выраженные нарушения памяти для субкортикальной деменции, особенно для ее начальных этапов, не характерны. В основе патогенеза КН лежит феномен разобщения, заключающийся в нарушении связей лобных отделов с субкортикальными структурами и другими отделами коры головного мозга. Более 1/4 случаев развития деменции у пожилых обусловлены неадекватной коррекцией артериальной гипертензии в среднем возрасте. Выявление и последующее устранение сосудистых ФР позволяет уменьшить риск развития деменции в пожилом и старческом возрасте. Коррекция повышенного АД в среднем возрасте рассматривается как эффективный метод предотвращения развития деменции в будущем, а вот у пожилых — на фоне присутствующей этой категории больных снижения АД — гипотензивной терапии большого значения не придается. Для лечения широко используются лекарственные средства, действующие на ФР, а также препараты, способные улучшить церебральный метаболизм и кровоток, включая ницерголин.

Ключевые слова: деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов; синдром разобщения; диагностика; лечение; ницерголин.

Контакты: Игорь Владимирович Дамулин; damulin@mmascience.ru

Для ссылки: Дамулин ИВ, Екушева ЕВ. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(4):94–100.

Dementia due to cerebral small vessel damage: Current ideas on its pathogenesis and therapy

Damulin I.V.¹, Ekusheva E.V.²

¹Department 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

Ever-increasing attention now focusses on dementia caused by small vessel damage when considering cerebrovascular disease leading to cognitive impairments (CIs). Stroke is one of the most important risk factors (RFs) of vascular CI, including vascular dementia. Experienced stroke increases thrice the risk of dementia. Diffuse changes in the cerebral white matter (leukoaraiosis) due to fluctuating blood pressure (BP) and cerebral small vessel damage in most cases play an important role in the genesis of vascular CIs. Executive dysfunctions frequently concurrent with delayed psychomotor speed are the leading clinical manifestations of subcortical vascular dementia. Severe memory impairments are not typical for subcortical dementia, its early stages in particular. The basis for the pathogenesis of CIs is the dissociation phenomenon that disrupts connections between the frontal lobes and subcortical structures and other cerebral cortical areas. Inadequate hypertension correction at a middle age is responsible for more than one fourth of cases of dementia developing in the elderly. The detection and further elimination of vascular RFs can reduce the risk of developing dementia in elderly and senile patients. Correction of elevated BP in the middle-aged is regarded as an effective method to prevent dementia in the future, but no premium is placed upon antihypertensive therapy in the elderly to lower elevated BP that is an inherent characteristic of this category of patients. Medications affecting RFs and those improving cerebral metabolism and blood flow, including nicergoline are widely used to treat PD.

Key words: dementia due to cerebral small vessel damage; disassociation syndrome; diagnosis; treatment; nicergoline.

Contact: Igor Vladimirovich Damulin; damulin@mmascience.ru

For reference: Damulin IV, Ekusheva EV. Dementia due to cerebral small vessel damage: Current ideas on its pathogenesis and therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(4):94–100.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-94-100>

Сосудистая патология рассматривается как наиболее частая причина деменции у пожилых [1, 2]. Одним из наиболее значимых факторов риска (ФР) возникновения сосуди-

стых когнитивных нарушений (КН), включая сосудистую деменцию, является инсульт. Перенесенный инсульт в три раза увеличивает риск возникновения деменции, а наличие ФР

инсульта в среднем возрасте в дальнейшем, на протяжении 10 лет, повышает вероятность возникновения КН [3]. В остром периоде инсульта КН выявляются у 74% больных с кортикальной локализацией очага и менее чем у 50% — при субкортикальной или инфратенториальной локализации [4].

Считается, что КН после инсульта отмечаются у 10–82% больных, что зависит от критериев, которые использовались в том или ином исследовании, сроков от начала инсульта и характеристик изучаемой выборки [5]. В большинстве исследований оценка когнитивной сферы проводится через 3 мес от начала заболевания. Сразу после инсульта отмечаются снижение скорости психомоторных реакций, акалькулия, нарушения исполнительных и зрительно-пространственных функций, а также конструктивных способностей [5]. В первые полгода наблюдается восстановление этих функций на 35–80%. В течение 2 лет после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) когнитивный статус значительной части больных остается стабильным или даже улучшается. В частности, улучшение отмечается у 14% больных с наличием постинсультной деменции или когнитивных расстройств, не достигающих степени деменции [5]. Все это свидетельствует об адаптивной перестройке высших мозговых функций, которая развивается в постинсультном периоде. Это особенно важно, поскольку и сами больные, и их близкие и родственники, и даже нередко врачи ошибочно считают, что постинсультные нарушения не могут регрессировать, приводя к деменции.

В последнее время все большее внимание уделяется субкортикальной сосудистой деменции, которая в большинстве случаев не связана с клинически явным перенесенным ОНМК. Считается, что так называемые тихие инсульты, не сопровождающиеся, в частности, сенсомоторным дефицитом или афазией, в практической деятельности встречаются гораздо чаще, чем инсульты, проявляющиеся клинически явной очаговой неврологической симптоматикой [6]. Возникновение «тихих» или «немых» ОНМК в большинстве случаев связано с поражением мелких сосудов, их частота увеличивается при старении, причем они выявляются не только у больных с сосудистой деменцией, но и у пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) или депрессией [6]. Наличие «тихих» инфарктов в два раза увеличивает риск возникновения деменции у пожилых [7], при этом у 44% больных нет данных о перенесенном инсульте или транзиторной ишемической атаке (ТИА) [8]. Следует заметить, что подобные инфаркты в области таламуса в основном сопровождаются снижением памяти, а при другой локализации — преимущественно снижением скорости психомоторных процессов [7]. При этом даже очень небольшой инфаркт в парамедиальных отделах таламуса может приводить к тяжелой деменции. И в то же время весьма обширные нейроанатомические изменения у пациентов с «тихим» инсультом не сопровождаются не только сколь-либо значимым неврологическим дефектом, но и существенными изменениями при выполнении стандартных нейропсихологических тестов, они не заметны родственникам, близким и сослуживцам больных [9]. Не так уж редко при заболеваниях мелких церебральных сосудов без какой-либо неврологической симптоматики происходят микрокровоизлияния [10].

В большинстве своем клинически «тихий» характер носят лакунарные инсульты, составляющие, по некоторым данным [11], 1/4 всех ишемических инсультов. Лакунарные ин-

сульты представляют собой небольшие инфаркты диаметром от 2 до 20 мм, локализованные в глубинных отделах белого вещества полушарий головного мозга, базальных ганглиях, в области моста мозга. Они появляются в результате окклюзии небольших перфорирующих артерий, кровоснабжающих субкортикальные отделы головного мозга [11]. Несмотря на существующее мнение о доброкачественности лакунарных инсультов, у 30% больных наступает инвалидизация, а у 25% в течение последующих 5 лет развивается повторный инсульт [11]. Среди общепризнанных сосудистых ФР с развитием лакунарных инсультов связана лишь артериальная гипертензия (АГ) [11]. Характер неврологического дефекта определяется локализацией поражения. Инфаркты в зоне васкуляризации средней мозговой артерии могут приводить к значительному повреждению дорсолатеральной лобной коры, при этом они редко ограничиваются лишь лобной локализацией [12]. Вследствие нарушения кровотока по лентикюлостриарным веточкам, отходящим от средней мозговой артерии, происходит также формирование инфаркта в области хвостатого ядра, внутренней капсулы, бледного шара [12]. Страдают связи хвостатого ядра с корковыми отделами. Все это объясняет то, что небольшой по размерам очаг ишемии может приводить к выраженным клиническим нарушениям.

Было показано, что наличие субкортикальных инфарктов сопровождается диффузным снижением уровня коркового метаболизма, с особым акцентом на передние (лобные) отделы головного мозга [13, 14]. Предиктором последующего когнитивного снижения является низкий уровень метаболизма в дорсолатеральной префронтальной коре, для височной или теменной коры такой зависимости не отмечено [15]. При этом КН часто не носят выраженного характера, а в неврологическом статусе отмечаются нарушения ходьбы, паркинсонизм «нижней части тела» и эмоциональные нарушения [16].

Рассматривая патогенез КН сосудистого происхождения, следует учитывать и наличие повышенной уязвимости определенных зон головного мозга в отношении ишемии. К таким зонам относится и гиппокамп [17]. Клинически у части этих больных могут отмечаться лишь ТИА, а лакуны выявляются либо при нейровизуализационном исследовании, либо на аутопсии. Возникновение же ишемического очага в области гиппокампа после глобального эпизода падения церебральной перфузии, например вследствие кардиологических нарушений, может приводить к клинической картине, напоминающей проявления БА [17]. Следует подчеркнуть отличия лакунарного инсульта, имеющего хорошо известные клинические проявления (чисто моторный инсульт, чисто сенсорный инсульт и т. д.) и ФР, от лакунарных синдромов, составляющих около 17% случаев. Причинами лакунарных синдромов могут быть небольшие внутримозговые кровоизлияния, спонтанные субдуральные гематомы и нелакунарные церебральные инфаркты. От лакунарных инсультов они отличаются иными нейровизуализационными характеристиками и ФР. В частности, у этой категории больных чаще отмечается фибрилляция предсердий. Клиническая значимость небольших внутримозговых кровоизлияний связана с риском развития обширных кровоизлияний, КН и потенциальной опасностью использования антиагрегантов [18, 19]. Эти микрокровоизлияния чаще встречаются у пожилых больных. Среди основных причин их возникновения следует упомянуть АГ с образованием очагов преимущественно в об-

ласти базальных ганглиев и таламуса, и церебральную амилоидную ангиопатию, при которой микрокровоизлияния возникают в области коры [18, 19]. Использование специальных режимов магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МР-аппаратов с высокой разрешающей способностью позволяет выявлять микрокровоизлияния у клинически здоровых лиц пожилого возраста гораздо чаще – в 36–40% случаев, а не в 5%, как это считалось раньше [18, 19]. Подобные изменения нередко визуализируются у лиц с определенным апополипротеин-Е-генотипом, с лакунарными инфарктами и лейкоареозом [18]. Среди пациентов с ишемическим инсультом они визуализируются в 34% случаев, с геморрагическим – в 60% [19], причем если у пациентов с инсультом или ТИА подобные изменения выявляются при первом исследовании, то при повторном нейровизуализационном исследовании довольно высока вероятность увеличения их числа [18, 19]. У пациентов с БА они выявляются в одном случае из пяти [19]. Считается, что церебральные микро- и макрокровоизлияния имеют различный патогенез [19].

Помимо «тихих» очагов в генезе сосудистых когнитивных расстройств заметную роль играют диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз), в большинстве случаев обусловленные колебаниями артериального давления (АД) и поражением мелких церебральных сосудов. Следует отметить, что наличие лейкоареоза вне зависимости от локализации сопровождается у данной категории больных лобным дефектом с нарушением исполнительных функций, в основе которого лежит снижение метаболизма, продемонстрированное при помощи методов функциональной нейровизуализации [2]. Было показано, что наличие и длительность АГ связаны как с субкортикальным, так и с перивентрикулярным лейкоареозом [20]. При этом даже эпизодическое повышение АД, в том числе во время сна, сопровождается развитием не только лейкоареоза, но и церебральной атрофии [21]. В основе возникновения лейкоареоза лежит снижение вазореактивности мелких церебральных сосудов [22]. Следует заметить, что при нарастании лейкоареоза наблюдаются более выраженные КН, как при сосудистой деменции, так и при БА [23].

Патоморфологической основой лейкоареоза являются разрушение миелина и потеря аксонов, микроинфаркты, астроглиоз, ангионекроз, расширение периваскулярных пространств – при относительной сохранности субкортикальных U-образных волокон [24]. Наличие выраженного лейкоареоза нередко сопровождается атрофией мозолистого тела; при цереброваскулярной недостаточности оба этих параметра коррелируют со степенью КН [25, 26]. Также для сосудистой деменции характерна диффузная церебральная атрофия, однако не столь значительная, как при БА [25]. При этом степень выраженности атрофии гиппокампа при деменции, обусловленной поражением мелких сосудов, вполне сопоставима с изменениями при БА [27].

К уменьшению объема серого вещества лобных долей головного мозга при поражении мелких церебральных сосудов могут приводить либо небольшие по объему инфаркты, локализованные в коре, либо, что более вероятно, вторичные дегенеративные процессы, связанные с анте- и ретроградной транссинаптической дегенерацией, развивающейся при поражении белого вещества передних отделов головного мозга [28]. В основе нарушения корковых функций лежит церебральная ишемия, наиболее выраженная при наличии лаку-

нарных инфарктов и лейкоареоза [29]. Именно глобальная церебральная ишемия, приводящая к «нейрональному энергетическому кризису» на клеточном уровне, вне зависимости от других сосудистых факторов является ведущей как в запуске альцгеймеровских изменений у пожилых, так и в возникновении и прогрессировании сосудистой деменции, обусловленной поражением мелких сосудов [30]. Вероятно, определенное значение в этих случаях имеет и активация микроглии [31]. Таким образом, вполне объяснимы данные, свидетельствующие о том, что субкортикальной сосудистой (связанной с поражением мелких сосудов) деменции предшествуют умеренные когнитивные расстройства, сходные по проявлениям с нарушениями, предшествующими БА [32]. Обращает на себя внимание, что сами по себе заболевания мелких церебральных сосудов и, в частности, обусловленные ими диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга, являются ФР возникновения ОНМК [33], впрочем, как и исходно/преморбидно низкий когнитивный уровень у пожилых [34]. Также повышенный риск развития инсульта отмечен у больных с сосудистой деменцией [35]. Любопытно заметить, что в этом же исследовании было показано, что у пациентов с БА, получающих атипичные нейролептики, повышен риск возникновения ТИА [35]. Для больных с сосудистой деменцией такой зависимости отмечено не было.

Ведущими в клинической картине субкортикальной сосудистой деменции являются нарушения исполнительных функций [36, 37], нередко сочетающиеся с замедлением скорости психомоторных процессов [38]. Выраженные нарушения памяти для субкортикальной деменции, особенно для ее начальных этапов, не характерны.

Исполнительные функции осуществляют высший контроль и регуляцию других когнитивных функций и обеспечивают комплексные процессы мышления и поведения, направленные на достижение поставленной перед индивидуумом задачи [12, 39, 40]. Именно с исполнительными функциями связаны процессы торможения и переключения между различными заданиями, параметры рабочей памяти и внимания [39]. Развитие этих функций и их последующие изменения в старческом возрасте происходят параллельно анатомическим изменениям лобных долей головного мозга и их многочисленных связей. Ведущее значение исполнительные функции имеют в осуществлении адаптивного поведения индивидуума, в сохранности этических норм. При их нарушениях отмечается игнорирование/непонимание цели, стоящей перед индивидуумом [40].

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что существующие фронто-субкортикальные круги (дорсолатеральный, вентромедиальный и орбитофронтальный) участвуют в обеспечении когнитивных, эмоциональных и мотивационных процессов [12, 39]. Дорсолатеральная лобная кора имеет непосредственные связи с дорсолатеральной частью головки хвостатого ядра и обеспечивает собственно исполнительные функции, включая способность к выбору цели, планированию, к беглости речи, переключению заданий в невербальной сфере, ингибированию неактуальных для текущего момента действий, рабочей памяти, организации когнитивной деятельности, решению проблем, абстрактному мышлению, а также к контролю за производимыми действиями [39, 40]. Вентромедиальный круг, обеспечивающий мотивационные процессы, начинается от передних отделов зубчатой извилины и проецируется в п. ассум-

bens [39]. Он отвечает за осуществление поведенческих реакций и внесение в них требуемых коррективов по мере необходимости [40]. При поражении церебральных структур, входящих в этот круг, часто наблюдаются апатия, замедленность психомоторных реакций, снижение социальных контактов, а также повышенная возбудимость и импульсивность [12, 39]. Пути от орбитофронтальной коры идут к вентромедиальным отделам хвостатого ядра, при их поражении часто отмечается социально неприемлемое поведение [39], в частности, связанное с неверной оценкой рисков и появлением неадекватных ситуаций поведенческих реакций [40]. В целом функционирование вентромедиальных отделов лобных долей в норме и при различных патологических состояниях остается предметом дискуссий [41]. Однако следует заметить, что, помимо прочего, именно эти отделы ответственны за так называемый феномен «предугадывания» [41].

Эмоциональные реакции осуществляются при участии лимбической системы. Коровая часть лимбической системы, или архикортекс, имеет всего лишь три слоя, в отличие от неокортекса, состоящего из шести слоев [42]. Основной анатомо-функциональной структурой лимбической системы являются гипоталамус и связи между гиппокампом и миндалялой, или миндалевидным телом [42]. Также большое значение в регуляции поведения имеют ядра среднего мозга и п. ассимбевмс, с которыми тесно связана орбитофронтальная кора. Миндалевидное тело участвует в контроле реакций агрессии, аффективной оценке приходящей сенсорной импульсации, мнестических процессах, возникновении тревоги и психозов [42]. Гиппокамп играет ведущую роль в осуществлении мнестических процессов. Парагиппокампальная доля (часть которой относится к энторинальной коре) является структурой, в которой происходит интеграция афферентных потоков, как поступающих из окружающего мира, так и идущих от различных анатомических структур организма человека. Итоговая импульсация достигает унимодальных первичных сенсорных зон коры головного мозга с последующим поступлением во вторичные сенсорные зоны, а затем в мультимодальную ассоциативную кору [42]. Гиппокамп, мамиллярные тела, передние таламические ядра и зубчатая извилина входят в так называемый круг Пайпеца, который участвует в патофизиологических процессах, связанных с болью, осуществлении функции внимания, мнестических процессах. Поэтому вполне понятен тот спектр поведенческих расстройств, которые могут отмечаться у больных с поражением лобных долей и их связей: у одних пациентов в клинической картине заболевания доминирует апатия, у других — расторможенность, пуэрильность, у третьих может быть сочетание указанных нарушений [43]. В связи с тем что существующие клинические тесты на определение «лобной» дисфункции не всегда способны выявлять имеющийся дефект, лучше ориентироваться на собственно клинические данные, например на поведение больного в обычных и необычных/новых для него условиях [12].

Помимо фронто-субкортикальных связей, лобная кора тесно связана и с другими корковыми отделами [39]. Таким образом, несмотря на несомненную значимость лобных отделов в осуществлении исполнительных функций, другие отделы головного мозга, в частности, теменные и височные доли, также принимают участие в этих процессах [40, 43]. Это приводит к тому, что у пациентов с поражением височных отделов клинические нарушения могут напо-

минать так называемый лобный синдром [43]. В связи с этим весьма важной представляется сохранность способности префронтальных отделов получать афферентную информацию от других отделов головного мозга [40]. Поэтому для осуществления исполнительных функций необходимы не только функционирование фронто-субкортикальных путей, о чем говорилось выше, но и сохранность связей передних отделов с задними отделами головного мозга [40]. При этом следует заметить, что любой поведенческий акт требует планирования и организации — только в зависимости от характера актуального на настоящий момент действия происходит активация тех или иных отделов лобных долей [43].

Рассматривая особенности нарушений связей между различными областями коры головного мозга и между корковыми и субкортикальными структурами, приводящими к развитию феномена разобщения, необходимо учитывать имеющиеся закономерности строения сосудистой системы головного мозга не только на макро-, но и на микроваскулярном уровне. Результаты детальных микроскопических исследований свидетельствуют о большей подверженности повреждению микрососудов, кровоснабжающих глубинные отделы белого вещества, по сравнению с микрососудами, кровоснабжающими серое вещество полушарий головного мозга [44]. При этом имеющиеся анатомические закономерности играют неблагоприятную роль как в условиях значительного повышения АД (например, при болезни Бинсвангера), так и в условиях его снижения [44]. Следует заметить, что при БА, особенно у пациентов старческого возраста, также имеется повреждение мелких церебральных сосудов, проявляющееся лейкоареозом и наличием «тихих» инфарктов по данным методов нейровизуализации, что, безусловно, накладывает определенный отпечаток на клинические особенности заболевания (тазовые расстройства, рефлекс орального автоматизма и др.). Однако подобные микрососудистые изменения не могут объяснить развитие столь характерных для этого заболевания атрофических изменений серого вещества полушарий головного мозга и не коррелируют с выраженностью глобального когнитивного дефекта [45]. Кроме того, несмотря на то что лобные доли и их связи при БА вовлекаются в патологический процесс, происходит это все же на поздних стадиях заболевания [12]. Среди несосудистых причин деменции значительное вовлечение лобных долей характерно для фронто-темпоральной дегенерации (или деменции лобно-височного типа), включая деменцию при боковом амиотрофическом склерозе [12].

Таким образом, в основе возникновения клинических нарушений при субкортикальной сосудистой деменции лежит разобщение лобной коры от стриатума, таламуса и, возможно, медиальных отделов височных долей [38]. Одной из основных причин развития подобного лобного дефекта является повышенное АД, причем именно систолическое [46]. Однако есть данные, не подтверждающие эту точку зрения: в частности, повышенное диастолическое АД у пациентов, не получающих гипотензивную терапию, сопровождается атрофией гиппокампа — структуры, тесно связанной с мнестическими процессами [47], причем наличие атрофии гиппокампа и миндалялы характерно для больных с диффузными изменениями белого вещества головного мозга (лейкоареозом). Следует заметить, что у пациентов, получающих гипотензивные препараты, низкое диастолическое АД сопровож-

ждается более выраженной атрофией гиппокампа и миндалевидного тела [47].

Более 1/4 случаев развития деменции у пожилых обусловлены неадекватной коррекцией АГ в среднем возрасте [48]. Выявление и последующее устранение сосудистых ФР позволяют уменьшить риск развития деменции в пожилом и старческом возрасте [20, 49, 50], при этом особое внимание уделяется правильному лечению АД, что предотвращает в дальнейшем развитие лейкоареоза и церебральных инфарктов [51]. Следует заметить, что, по некоторым данным, коррекция повышенного АД приводит к снижению риска развития инсульта, но не влияет на вероятность возникновения другой сосудистой катастрофы – инфаркта миокарда [52]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о превентивной в плане развития КН и деменции роли гипотензивной терапии [20, 48, 53], причем коррекция повышенного АД в среднем возрасте рассматривается как эффективный метод предотвращения развития деменции в будущем, а вот у пожилых – на фоне присущего этой категории больных снижения АД – гипотензивной терапии большого значения не придается [37]. То же, кстати, относится к гиперхолестеринемии и ее коррекции [37]. В качестве средств для профилактики деменции рассматриваются лишь β -блокаторы; гипотензивные препараты других групп подобного эффекта не продемонстрировали [48], хотя и не все клиницисты разделяют эту точку зрения [37, 50]. Следует заметить, что некоторые препараты подобного фармакологического действия, в частности антагонисты кальциевых каналов, сами по себе обладают антидементным эффектом [53], а при снижении повышенного АД церебральной гипоперфузии не вызывают [54].

Большое, если не ведущее значение в развитии деменции имеет уровень когнитивного резерва, выраженность способности к пластичности. Во всяком случае, у пациентов с умеренными КН при наличии высокого нейропластического потенциала при длительном наблюдении не отмечается развития деменции [55]. Даже несколько лет образования могут увеличивать этот резерв, о чем свидетельствуют результаты клинико-анатомических исследований [56]. При этом предполагается, что наличие подобного адаптационного ресурса в значительной степени нивелирует неблагоприятное влияние патологических факторов на когнитивную сферу, включая существующие лакунарные инсульты и альцгеймеровские изменения [56, 57].

Одним из факторов, определяющих степень когнитивного потенциала, является адекватное функционирование синапсов в структурах ЦНС [58]. Именно пластичность и адекватное функционирование этих структурно-функциональных образований обеспечивают процессы обучения и памяти [58], поэтому неудивительно, что значительная потеря синапсов при старении и различных заболеваниях (первично-дегенеративных, включая БА, сосудистых, вирусных, травматических и пр.) может клинически выражаться развитием нейропсихических синдромов. При БА, в частности, потеря синапсов тесно коррелирует с выраженностью когнитивного дефекта, а синаптическая дисфункция задолго (много лет) предшествует гибели нейронов [58].

С целью профилактики поражения мелких сосудов проводится коррекция сосудистых ФР, в первую очередь АГ [36, 49, 59–61]. Потенциальными мишенями ангиопротективной терапии являются ангиотензин II, оксид азота, свободные радикалы, а также коллаген IV типа, которые игра-

ют значительную роль в процессах поражения стенок мелких сосудов [62–64]. При сосудистой деменции, связанной с поражением мелких сосудов, определенное значение придается коррекции эндотелиальной дисфункции [65].

Большое значение имеет использование лекарственных средств из группы антиагрегантов, при этом необходимо учитывать вероятность возникновения аспирино-обусловленных микрокровоизлияний у больных с патологией мелких сосудов, а также возможность геморрагической трансформации ишемического инсульта (если он возникает) [10]. Результаты метаанализа, включавшего 287 исследований с участием 135 тыс. пациентов, свидетельствуют об эффективности небольших доз аспирина – 75–150 мг/сут – с целью профилактики инфаркта, инсульта, периферических артериальных заболеваний, а также мерцательной аритмии [66]. При длительной терапии именно такая доза аспирина оказывается оптимальной и достаточно эффективной, однако в начале лечения суточная дозировка препарата может быть большей – 150 мг/сут [66].

Большое значение при деменции, обусловленной поражением мелких сосудов, придается лекарственным средствам, способным улучшать церебральный метаболизм и кровоток. Одним из таких препаратов является ницерголин (сермион, Pfizer). Ницерголин является гидратированным полусинтетическим производным эрголина (содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты). Фармакотерапевтическая эффективность этого препарата определяется двумя основными фармакологическими свойствами: α -адреноблокирующим действием, что приводит к улучшению кровотока, и прямым влиянием на основные церебральные нейротрансмиттерные системы – норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. Ницерголин был разработан в конце 60-х годов прошлого века, а в клинической практике стал использоваться с начала 70-х годов, сперва в Италии, а затем и в других странах [67, 68]. К 2008 г. этот препарат был зарегистрирован более чем в 50 странах мира (Европе, Азии, Латинской Америки) [68].

Ницерголин первоначально рассматривался как сосудистый препарат, антагонистически действующий на $\alpha 1$ -адренергические рецепторы, а его клиническую эффективность связывали с вазодилатацией, снижением сосудистого сопротивления и увеличением артериального кровотока [67–69]. На основании этого он использовался в клинической практике в основном для лечения деменции, обусловленной сосудисто-мозговой недостаточностью. Однако дальнейшие исследования показали, что ницерголин обладает гораздо более широким спектром действия – на молекулярном и клеточном уровне, действуя на сосуды, форменные элементы крови (тромбоциты, в частности, ингибируя их агрегацию) и нейроны [68]. Ницерголин является препаратом, обладающим не только симптоматическим действием при КН. Было показано его влияние на процессы нейропластичности [67–69] и механизмы нейропротекции [70–72].

Ницерголин обладает широким терапевтическим потенциалом и с успехом используется для лечения деменций различного генеза [67, 68]. Положительный эффект препарата в виде уменьшения выраженности КН и поведенческих расстройств отмечается, по некоторым данным, почти у 89% больных, в то время как при назначении плацебо улучшение, обычно преходящее по характеру, наблюдается в 26–50% случаев [68]. Различия в кли-

ническом эффекте между группой пациентов, получавших ницерголин и плацебо, составляют от 5 до 30% в зависимости от длительности терапии и характеристик включенных в исследование больных [73]. Любопытен анализ пациентов, отвечающих на лечение: наиболее значительное улучшение отмечено у более молодых больных и у пациентов с менее выраженными КН [68]. Кроме того, считается, что терапия ницерголином приводит к более значительному улучшению при сосудистой деменции, чем при БА или других вариантах деменции [68].

Таким образом, в настоящее время при рассмотрении гетерогенной по этиологии и патогенезу группы цере-

броваскулярных нарушений, приводящих к КН, все большее внимание уделяется деменции, обусловленной поражением мелких сосудов. Этот вариант сосудистой деменции, вероятно, в практической деятельности встречается наиболее часто — как в «чистом» виде, так и в сочетании с БА (смешанная деменция). В основе клинических расстройств при деменции, обусловленной поражением мелких сосудов, лежит феномен разобщения лобных отделов с нижележащими субкортикальными структурами и другими отделами коры головного мозга. Крайне актуальной является разработка методов профилактики и терапии этого варианта сосудистой деменции.

ЛИТЕРАТУРА

- Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ, et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology*. 2005;64:1548–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000160115.55756.DE>.
- Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*. 2004;63:246–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000130530.55104.B5>.
- Kaffashian S, Dugravot A, Brunner EJ, et al. Midlife stroke risk and cognitive decline: a 10-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *Alzheim Dement*. 2013;9:572–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.07.001>.
- Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *Int J Stroke*. 2013;8:38–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00972.x>.
- 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>.
- 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>.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New Engl J Med*. 2003;348:1215–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022066>.
- Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*. 2000;55:1626–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.11.1626>.
- Blass JP, Ratan RR. «Silent» strokes and dementia. *New Engl J Med*. 2003;348(13):1277–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe030017>.
- Werring DJ, Coward LJ, Losseff NA, et al. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA. *Neurology*. 2005;65:1914–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000188874.48592.f7>.
- Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:617–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.039982>.
- Alexander MP, Stuss DT. Disorders of frontal lobe functioning. *Sem Neurol*. 2000;20(4):427–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-13175>.
- Kwan LT, Reed BR, Eberling JL, et al. Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. *Arch Neurol*. 1999;56:809–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.56.7.809>.
- Reed BR, Eberling JL, Mungas D, et al. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol*. 2004;61:1545–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.61.10.1545>.
- Reed BR, Eberling JL, Mungas D, et al. Frontal lobe hypometabolism predicts cognitive decline in patients with lacunar infarctions. *Arch Neurol*. 2001;58:494–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.58.3.493>.
- De 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>.
- Walha K, Ricolfi F, Bejot Y, et al. Hippocampus: a «forgotten» border zone of brain ischemia. *J Neuroimaging*. 2013;23:98–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6569.2011.00610.x>.
- Charidimoi A, Krishnan A, Werring DJ, Jager HR. Cerebral microbleedings: a guide to detection and clinical relevance in different disease settings. *Neuroradiol*. 2013;55:655–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-013-1175-4>.
- Cordonnier C. Brain microbleedings: more evidence, but still a clinical dilemma. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:69–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e328341f8c0>.
- De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002;125:765–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf07721>.
- Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and the brain. A 5-year follow-up. *Neurology*. 2005;64:1846–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000164712.24389.BB>.
- Bonoczk P, Panczel G, Nagy Z. Vasoreactivity in patients with periventricular white matter lucency. *Acta Neurologica Scand*. 2004;110(4):254–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00316.x>.
- Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:390–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e328172d661>.
- Udaka F, Sawada H, Kameyama M. White matter lesions and dementia: MRI-pathological correlations. *Ann NY Acad Sci*. 2002;977:411–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04845.x>.
- Guermazi A, Miaux Y, Rovira-Canellas A, et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiol*. 2007;49:1–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-006-0156-2>.
- Yamauchi H. Ischemic white matter damage and cognitive impairment. *Psychogeriatrics*. 2003;3:11–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1479-8301.2003.00003.x>.
- Krill JJ, Patel S, Harding AJ, Halliday GM. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:747–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.72.6.747>.
- Righart R, Duering M, Gonik M, et al. Impact of regional cortical and subcortical changes on processing speed in cerebral small vessel disease. *Neuroimage Clin*. 2013;2:854–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.06.006>.
- Capizzano AA, Schuff N, Amend DL, et al. Subcortical ischemic vascular dementia: assessment with quantitative MR imaging and 1H MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol*. 2000;21(4):621–30.
- Greener M. Clarifying the link between Alzheimer's and vascular disease. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2013;March/April:27–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pnp.276>.
- Benarroch EE. Microglia: Multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. *Neurology*. 2013;81:1079–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a4a577>.
- Meyer JS, Xu G, Thornby G, et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*. 2002;33:1981–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000024432.34557.10>.
- Poels MMF, Steyerberg EW, Wieberdink RG, et al. Assessment of cerebral small vessel disease predicts individual stroke risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1174–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-302381>.
- Elkins JS, O'Meara ES, Longstreth WT, et al. Stroke risk factors and loss of high cognitive function. *Neurology*. 2004;63:793–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000137014.36689.7F>.
- Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, et al. Risk of incident stroke in patients with Alzheimer disease or vascular dementia. *Neurology*. 2013;81:910–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a35151>.
- Вахнина НВ. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):74–9. [Vakhnina NV. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya*,

- neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1):74–9. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-74-79>.
37. Stewart R. Vascular dementia: a diagnosis running out of time. *Br J Psychiatry*. 2002;180:152–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.180.2.152>
38. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004;62:912–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000115108.65264.4B>.
39. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*. 2006;16(1):17–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x>.
40. Jurado MB, Rosselli M. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev*. 2007;17:213–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z41>.
41. Nachev P. Cognition and medial frontal cortex in health and disease. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:586–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000247609.36482.ae>.
42. Cummings JL, Trimble MR. Concise guide to neuropsychiatry and behavioral neurology. 2nd ed. Washington, London: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2002. 275 p.
43. Della Sala S, Gray C, Spinnler H, Trivelly C. Frontal lobe function in man: the riddle revisited. *Arch Clin Neuropsychol*. 1998;13(8):663–82.
44. Nonaka H, Akima M, Hatori T, et al. Microvasculature of the human cerebral white matter: Arteries of the deep white matter. *Neuropathology*. 2003;23:111–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1789.2003.00486.x>.
45. Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, et al. Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease: a quantitative study. *Stroke*. 2000;31:2182–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.9.2182>.
46. Oosterman JM, de Vries K, Scherder EJA. Executive ability in relation to blood pressure in residents of homes for the elderly. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22:731–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2007.06.001>.
47. Den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology*. 2005;64:263–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000149641.55751.2E>.
48. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology*. 2013;81:888–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a351d4>.
49. Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: Is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J*. 2006; 82:101–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2005.035030>.
50. Seshadri S. Delaying dementia: can antihypertensives prevent Alzheimer dementia? *Neurology*. 2013;81:860–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a35296>.
51. Hill MD, Mitchell JR. White matter lesions and cognition. It's time for randomized trials to preserve intelligence. *Neurology*. 2006;66:470–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000203412.56752.88>.
52. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355(9207):865–72. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07330-4).
53. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevent dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci*. 2005;229–230:151–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.11.020>.
54. Pandita-Gunawardena ND, Clarke SEM. Amlodipine lowers blood pressure without affecting cerebral blood flow as measured by single photon emission computed tomography in elderly hypertensive subjects. *Age Ageing*. 1999;28:451–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/28.5.451>.
55. Calero MD, Navarro E. Relationship between plasticity, mild cognitive impairment and cognitive decline. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19:653–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2003.08.008>.
56. Farfel JM, Nitri R, Suemoto CK, et al. Very low levels of education and cognitive reserve: a clinicopathologic study. *Neurology*. 2013;81:650–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08f1b>.
57. Преображенская ИС. Деменция – эпидемиология, клиническая картина, диагностика, подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):71–7. [Преображенская ИС. Dementia: epidemiology, clinical picture, diagnosis, approaches to therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):71–7. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2459>.
58. 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>.
59. Максимова МЮ, Домашенко МА, Танашиян ММ. Современные подходы к профилактике и лечению хронических нарушений мозгового кровообращения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(4):88–91. [Maksimova MYu, Domashenko MA, Tanashyan MM. Current approaches to preventing and treating chronic cerebral circulatory disorder. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(4):88–91. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-429>.
60. Парфенов ВА. Антигипертензивная терапия в профилактике инсульта и когнитивных расстройств. Неврологический журнал. 2006;11(4):31–5. [Parfenov VA. Antihypertensive therapy in prevention of a stroke and cognitive frustration. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(4):31–5. (In Russ.).]
61. 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.).]
62. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *New Engl J Med*. 2006;354(14):1489–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053727>.
63. Greenberg SM. Small vessels, big problems. *New Engl J Med*. 2006;354(14):1451–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp068043>.
64. Vahedi K, Boukobza M, Massin P, et al. Clinical and brain MRI follow-up study of a family with COL4A1 mutation. *Neurology*. 2007;69:1564–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000295994.46586.e7>.
65. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003;126(2):424–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg040>.
66. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*. 2002;324:71–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
67. Winblad B, Carfagna N, Bonura L, et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs*. 2000;14:267–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200014040-00003>.
68. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Invest*. 2008;28:533–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200828090-00001>.
69. Cattabeni F. Protein kinase C in synaptic plasticity: A molecular target in the treatment of cognitive disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997;8 Suppl 1:6–11.
70. Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Нарушения когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Санкт-Петербург: ВМедА; 2006. 158 с. [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYu. *Narusheniya kognitivnykh funktsii pri tserebrovaskulyarnoi patologii* [Violations of cognitive functions at cerebrovascular pathology]. St-Petersburg: VMedA; 2006. 158 p.]
71. Caraci F, Chisari M, Frasca G, et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity. *Brain Res*. 2005;1047:30–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2005.04.004>.
72. Giardino L, Giuliani A, Battaglia A, et al. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: A role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion). *Neurosci*. 2002;109:487–97. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00470-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00470-5).
73. Crook TH. Nicergoline: Parallel evolution of clinical trial methodology and drug development in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997;8 Suppl 1:22–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000106667>.

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.

Косивцова О.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Ведение пациентов в восстановительном периоде инсульта

Инсульт занимает первое место среди всех причин инвалидности у людей среднего и пожилого возраста. В последние годы около 30% случаев заболеваемости приходится на трудоспособный возраст (до 65 лет). Основными инвалидизирующими расстройствами после перенесенного инсульта являются двигательные и речевые дефекты, когнитивные и психоэмоциональные нарушения, нарушение функций тазовых органов. Качество жизни пациента во многом зависит от степени восстановления утраченных функций. В свою очередь, степень их восстановления зависит от сроков начала, дозированной и непрерывности начатых реабилитационных мероприятий, а также от наличия у пациента когнитивных, речевых и психоэмоциональных проблем, нарушений функций тазовых органов. К сожалению, лишь незначительная часть перенесших инсульт пациентов после выписки из специализированного отделения попадают в специализированные реабилитационные центры. Обязанность по уходу за такими пациентами ложится на родственников пациента и врачей амбулаторно-поликлинического звена.

Основными задачами в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта являются, помимо профилактики повторного инсульта, проведение реабилитационных программ (направленных на коррекцию двигательных, речевых расстройств, когнитивных нарушений), стабилизация психоэмоционального статуса и обеспечение корректного и качественного общего ухода за пациентами с тяжелыми двигательными дефектами и нарушением функций тазовых органов.

В статье рассмотрены основные принципы ведения пациентов в раннем и позднем периоде восстановительного инсульта. Даны рекомендации по реабилитации и отмечены основные ошибки, встречающиеся в повседневной практике (отсутствие речевого контакта с пациентом, имеющим речевые расстройства, со стороны родственников и младшего медперсонала; недооценка и отсутствие коррекции психоэмоциональных расстройств; отсутствие корректного общего ухода за пациентом, имеющим нарушения функций тазовых органов).

Ключевые слова: инсульт; восстановительный период; коррекция речевых расстройств; общий уход за пациентом; тазовые нарушения; вторичная профилактика.

Контакты: Ольга Владимировна Косивцова; o.kosivtsova@gmail.com

Для ссылки: Косивцова ОВ. Ведение пациентов в восстановительном периоде инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(4):101–105.

Patient management in the recovery period of stroke

Kosivtsova O.V.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

Stroke heads the list of all causes of disability in middle-aged and elderly people. In recent years, there have been about 30% of morbid events among able-bodied persons (less than 65 years of age). The major post-stroke incapacitating disorders are motor and speech defects, cognitive and psychoemotional disorders, and pelvic organ dysfunctions. The patients' quality of life largely depends on the degree of recovery of lost functions. In turn, the degree of their recovery depends on the start, proportioning, and continuity of initiated rehabilitation measures and on whether the patient has cognitive, speech, and psychoemotional problems and pelvic organ dysfunctions. Unfortunately, after discharge from a specialized unit, only a small number of post-stroke patients are admitted to specialized rehabilitation centers. The responsibility of caring for these patients rests with their relatives and outpatient physicians.

The main tasks in the early and late recovery periods following stroke are, in addition to the prevention of recurrent stroke, the implementation of rehabilitation programs to correct motor and speech disorders and cognitive impairments, the stabilization of emotions, and the provision of proper and qualitative general care for patients with severe motor defects and pelvic organ dysfunctions.

The paper considers the main principles of patient management in the early and late post-stroke recovery periods. The authors give rehabilitation recommendations and main errors in routine practice (their relatives and junior medical staff have no speech contact with patients having speech disorders; psychoemotional disorders are underestimated and uncorrected; proper general care for patients with pelvic organ dysfunctions is absent).

Key words: stroke; recovery period; correction of speech disorders; general care for a patient; pelvic impairments; secondary prevention.

Contact: Olga Vladimirovna Kovistsova; o.kosivtsova@gmail.com

For reference: Kosivtsova OV. Patient management in the recovery period of stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(4):101–105.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-101-105>

Инсульт занимает первое место среди всех причин инвалидности у людей среднего и пожилого возраста. В последние годы отмечена тенденция к «омоложению» пациентов с инсультом: около 30% случаев заболеваемости приходится на трудоспособный возраст до 65 лет. К труду возвращается лишь 20% пациентов, перенесших инсульт [1, 2].

По данным Национального регистра, 70% пациентов получают инвалидность вследствие перенесенного инсульта. Из них 20% не могут самостоятельно передвигаться, 30% нуждаются в постоянном уходе, у 40% пациентов инвалидизация умеренная. У таких пациентов отмечен более высокий риск повторного инсульта.

По окончании острейшего периода инсульта, после стабилизации состояния, ведение пациентов может существенно различаться в зависимости от имеющихся расстройств. Помимо основного неврологического дефицита (двигательных, чувствительных, координаторных, бульбарных расстройств), наблюдаются расстройства когнитивной сферы, эмоциональные расстройства в виде постинсультной депрессии и расстройства функций тазовых органов, которые значительно затрудняют реабилитацию и снижают качество жизни (КЖ) пациента. К сожалению, лишь незначительная часть пациентов с нарушением мозгового кровообращения после выписки из специализированного отделения попадают в специализированные центры реабилитации больных после инсульта. Обязанность по уходу за такими пациентами ложится на их родственников и врачей амбулаторно-поликлинического звена.

Основные задачи при ведении пациентов в восстановительном периоде инсульта: профилактика повторного инсульта, восстановление утраченных функций и повышение КЖ пациента [3].

Вторичная профилактика ишемического инсульта

Профилактика повторного ишемического инсульта должна начинаться сразу после развития первого инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА). Она основывается на коррекции факторов риска и включает как лекарственные, так и нелекарственные средства профилактики. Отказ от курения, прекращение злоупотребления алкоголем, регулярные физические нагрузки, рациональное питание и снижение избыточной массы тела относят к нелекарственным методам профилактики.

Ведущее место среди лекарственных методов занимают антитромботическая и антигипертензивная терапия, прием статинов. В случае выявления при дуплексном сканировании гемодинамически значимых стенозов внутренней сонной артерии и при стабильности неврологического и соматического состояния пациента показаны хирургические методы лечения — каротидная эндартерэктомия или стентирование [3].

В 5–10% случаев ишемический инсульт вызван особыми заболеваниями и состояниями, при которых вторичная профилактика инсульта имеет свои особенности. При расслоении сонной или позвоночных артерий могут быть использованы непрямые антикоагулянты в течение 3–6 мес или антитромбоцитарные средства [4]. Через 3–6 мес больных, принимающих непрямые антикоагулянты, следует перевести на антитромбоцитарную терапию. При гипергомоцистеинемии у больного, перенесшего ТИА или ишемиче-

ский инсульт, в качестве дополнительной терапии могут быть использованы препараты, содержащие витамины В6 и В12, фолиевую кислоту для снижения уровня гомоцистеина в сыворотке крови, однако эффективность такой терапии остается недостаточно изученной. При гиперкоагулопатиях вследствие антифосфолипидного синдрома или наследственной тромбофилии у больных, перенесших ТИА или ишемический инсульт, могут быть использованы непрямые антикоагулянты или антитромбоцитарные средства. При серповидно-клеточной анемии у таких больных рекомендуются антитромбоцитарные средства, в качестве дополнительного лечения можно использовать переливание крови с целью уменьшить содержание гемоглобина S до 30–50% (по отношению к общему гемоглобину) [5, 6].

К сожалению, как показывают результаты исследования, эффективная профилактика повторного ишемического инсульта осуществляется в настоящее время только у небольшой части пациентов, выписавшихся из специализированных отделений под наблюдение врачей амбулаторного звена. Не проводится регулярная гипотензивная коррекция, пациенты принимают гипотензивные препараты только при высоких значениях артериального давления (АД), отсутствует ежедневный контроль последнего. Регулярно антитромбоцитарные средства и статины принимает только часть больных. Каротидная эндартерэктомия или стентирование при гемодинамически значимых стенозах осуществляются в единичных случаях.

Ведущую роль в отсутствии адекватной вторичной профилактики у пациентов, перенесших инсульт, играет их недостаточная осведомленность об эффективных методах лечения. Некоторые больные после выписки из стационара не обращаются в поликлинику по месту жительства, и лишь незначительная часть наблюдается в специализированных реабилитационных центрах [7]. Сочетание лекарственных и нелекарственных методов вторичной профилактики ишемического инсульта позволяет снизить риск развития повторного инсульта почти на 80% [4].

Ранняя активизация пациента

Эффективность физической реабилитации зависит от максимально раннего начала проведения реабилитационных мероприятий, их непрерывности, адекватности физической нагрузки общему состоянию больного.

Физическая реабилитация начинается в острейшем периоде инсульта. При гемиплегии и глубоких гемипарезах с первых часов применяется коррекция положением — специальная укладка паретичных конечностей в определенное корригирующее положение, направленная на профилактику контрактур суставов. К коррекции положением относят тренировку ортостатической функции на специальном столе. Задача ранней вертикализации — сохранение регуляции вегетативной нервной системы, функции дыхания и тренировка сердечно-сосудистой системы, профилактика ортостатической гипотензии, сохранение рефлекторного механизма опорожнения кишечника и мочевого пузыря, а также тренировка локомоторного аппарата для поддержания постурального тонуса. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указан 48-часовой период от момента развития инсульта для начала проведения вертикализации.

Восстановление двигательных функций предусматривает применение комплекса лечебной физкультуры, масса-

жа, выполнения упражнений под контролем инструктора с постепенно нарастающей нагрузкой. Физические упражнения могут проводиться в палате в положении лежа, сидя и стоя. Цель ранней активизации пациентов – восстановление нарушенных функций для самостоятельного передвижения пациента по палате, при необходимости с помощью медицинского персонала или с использованием специальных приспособлений, что, в свою очередь, позволяет быстрее психологически адаптироваться к своему состоянию.

В восстановительном периоде лечения применяются тренажеры различных конструкций. Для обучения пациентов ходьбе после инсульта наиболее широко используется «бегущая дорожка» в сочетании с системой для разгрузки массы тела. С использованием принципов биологически обратной связи применяют стол-вертикализатор и систему, которая позволяет одновременно с вертикализацией проводить интенсивную двигательную терапию в виде пассивных движений нижних конечностей с возможностью нагрузки.

Для уменьшения спастичности применяются антиспастические средства (баклофен, сирдалуд, перпараты ботулотоксина А). Необходимо помнить, что у больных, способных к передвижению, они могут вызвать ухудшение вследствие существенного снижения мышечного тонуса в паретичной ноге. Антиспастические средства могут быть использованы для уменьшения болезненных мышечных спазмов и спастичности у лежачих больных, для обеспечения ухода и профилактики контрактур суставов.

Коррекция речевых расстройств

Речевые нарушения – второй по частоте постинсультный синдром, способный вызвать инвалидность. Основу речевой реабилитации составляют занятия с логопедом с активным привлечением родственников пациента. Самая распространенная ошибка – речевая изоляция, небольшая речевая активность пациента. Для стимуляции понимания речи необходимы простые беседы, адресованные пациенту вопросы о его самочувствии, просьбы выполнить несложные действия. Обращаться к пациенту следует четко, медленно, громко. Начинать речевую реабилитацию необходимо в остром периоде инсульта, на первых этапах продолжительность упражнений не должна превышать 10 мин несколько раз в день, в дальнейшем увеличиваются длительность (до 60 мин) и интенсивность занятия (списывание букв, слов, предложений, письмо под диктовку, чтение и пересказ текста, описание сюжетных картин). Также используются методики, основанные на принципах биологически обратной связи – на диктофон записывается речь пациента с последующим прослушиванием и анализированием ошибок. Восстановление речи затягивается, как правило, на длительные сроки, поэтому после выписки пациента необходимо направить в речевой центр для динамического наблюдения и коррекции занятий.

Когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения (КН) значительно затрудняют ведение пациента в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта, ухудшают реабилитацию, повышают инвалидизацию и снижают КЖ пациента после инсульта. КН выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт; у 6–32% пациентов они достигают степени деменции.

В развитии постинсультных КН могут иметь значение не только перенесенный инсульт, но и предшествую-

щее сосудистое поражение головного мозга («немые» инфаркты, лейкоареоз), сочетанное дегенеративное заболевание, например болезнь Альцгеймера. КН могут достигать степени деменции при инфаркте в стратегической для когнитивных функций зоне головного мозга (угловая извилина, зрительный бугор, хвостатое ядро, бледный шар, гиппокамп). Однако этот вариант КН встречается относительно редко, его клиническая картина определяется локализацией поражения. Постинсультные КН наиболее часто вызваны повторными (лакунарными и нелакунарными) инфарктами, многие из которых обнаруживаются только при нейровизуализации («немые» инфаркты головного мозга), и сочетанным поражением белого вещества головного мозга (лейкоареоз) [8, 9].

Нарушения памяти у больных, перенесших инсульт, представлены не столь выражено, как при болезни Альцгеймера, и проявляются повышенной тормозимостью следов, замедлением и быстрой истошаемостью когнитивных процессов, нарушением процессов обобщения понятий, апатией [10–12].

Ведущими нарушениями могут быть замедленность мышления, трудности переключения внимания, снижение критики, понижение фона настроения и эмоциональная лабильность. Могут наблюдаться и первичные расстройства высших психических функций (апраксия, агнозия и т. д.), что наблюдается при локализации ишемических очагов в соответствующих отделах коры больших полушарий головного мозга.

Для улучшения памяти и других когнитивных функций больным, перенесшим инсульт и имеющим КН, рекомендуют усиленную умственную нагрузку, тренировку памяти, а при развитии деменции – лекарственные средства (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов к глутамату).

Постинсультная депрессия

Почти в половине случаев эмоциональные и психические расстройства, такие как депрессия, «уход в болезнь», страх повторного инсульта, мешают проведению активной реабилитации пациента, увеличивают срок нетрудоспособности и инвалидизацию. Основные методы лечения – психотерапия и прием антидепрессантов и/или противотревожных средств. Используются методики преодоления отрицательных реакций со стороны пациента, адаптации к имеющимся постинсультным расстройствам, оказывается помощь в построении новых взаимоотношений с родственниками, активное привлечение пациентов к выполнению домашней работы.

Нарушение мочеиспускания

Нейрогенные нарушения функции мочевого пузыря – важный аспект при ведении пациента с инсультом как в остром, так и в восстановительном периоде; они могут проявляться в виде недержания или задержки мочи. Нарушение мочеиспускания и/или дефекации имеет место почти у половины пациентов в первые сутки инсульта и сохраняется через 6 мес примерно у 20% больных. При ежедневном осмотре пациента с инсультом, даже в отсутствие жалоб со стороны пациента, врачу необходимо произвести пальпацию и перкуссию мочевого пузыря; средний и младший медицинский персонал должен контролировать частоту и объем мочеиспускания за сутки.

Наиболее частое проявление нейрогенных нарушений функций мочевого пузыря — гиперактивность мочевого пузыря, которая проявляется недержанием мочи, императивными позывами на мочеиспускание, учащенным мочеиспусканием. Как правило, нейрогенные нарушения функций мочевого пузыря сопровождаются инфекционным поражением мочевыводящих путей, депрессией. Использование комбинированной терапии повышает эффективность лечения и улучшает КЖ пациента.

В настоящее время препаратами первого выбора при лечении гиперактивного мочевого пузыря являются антихолинергические средства (оксибутинин, толтеродин, тропиум, солифенацин), которые снижают повышенную активность детрузора мочевого пузыря. Под контролем цистоскопии внутрипузырно применяют препараты ботулинического токсина. В случае, когда не помогают антихолинергические средства, препараты ботулотоксина рассматриваются как препараты первого выбора.

Необходимо помнить, что недержание мочи часто является побочным эффектом приема диуретиков и простая коррекция лекарственной терапии приводит к улучшению КЖ пациента.

Немедикаментозные средства включают обучение пациента опорожнять мочевой пузырь до появления позыва на мочеиспускание, рекомендуют вести дневник по приему жидкости и дневник мочеиспускания, при чрезмерном употреблении жидкости рекомендуют снизить его. Эффективны регулярные упражнения для укрепления мышц тазового дна — поочередное сокращение и расслабление мышцы, поднимающей задний проход [13].

Для улучшения КЖ и физической активности пациентов используют прокладки и впитывающие трусы для взрослых. Современные специальные средства гигиены, такие как впитывающие трусы (Моликар Мобайл), имеют трехслойную впитывающую подушку с защитными бортиками, которая надежно удерживает жидкость и предупреждает появление неприятного запаха. Это достигается тем, что содержащийся во впитывающей подушке суперсорбент моментально превращает мочу в гель и нейтрализует неприятный запах. Анатомическая форма впитывающей подушки этих трусов полностью повторяет форму тела, что обеспечивает надежное прилегание и защищает от протекания. Специальная структура волокна, обработанного особым способом, предупреждает развитие инфекций кожи и мягких тканей. Впитывающие трусы с лайкрой можно носить как обычное белье, они мягкие, незаметны под одеждой и обеспечивают комфорт, позволяя сохранному пациенту вести привычный образ жизни.

Уход за пациентом

Общая психотерапия неразрывно связана с медицинской деонтологией, с эмоционально-психологическим климатом, который окружает пациента. Важно создать больному благоприятную обстановку, организовать режим. Ведущую роль играет организация хорошего ухода. Мероприятия по ежедневному уходу должны включать в себя повороты с боку на бок, туалет полости рта, контроль за глотанием и питанием, протирание тела, контроль за дефекацией и мочеиспусканием (при необходимости — клизмы и катетеризацию мочевого пузыря), уход за аногенитальной областью для профилактики инфекций мочевыводящих путей, контактного дерматита и пролежней.

В нашей стране проведен клинико-экономический анализ эффективности использования подгузников Моликар Премиум экстра софт для профилактики развития дерматита и пролежней у неподвижных больных с недержанием мочи. Показано, что применение специально обученным персоналом качественных средств гигиены (подгузники, прокладки, впитывающие трусы) в комбинации со средствами по уходу за кожей у пациентов с недержанием мочи способствует снижению частоты возникновения контактного дерматита и пролежней в 10 раз. Затраты лечебно-профилактических учреждений на профилактику и лечение контактного дерматита и пролежней у одного неподвижного больного с недержанием мочи без применения абсорбентов и средств по уходу значительно (на 41%) выше.

Таким образом, для проведения успешной реабилитации пациентов после инсульта необходима коллективная работа врача-невролога, младшего медицинского персонала, обеспечивающего должный уход за пациентом, врача-реабилитолога, психотерапевта, при необходимости — логопеда, а также родственников пациента. Коллективная работа играет важную роль не только на стационарном этапе, но и во время поликлинического и санаторно-курортного лечения. Отрицательно на восстановление пациента после инсульта влияют сопутствующие эмоционально-психические расстройства и КН, которые требуют как длительного лекарственного лечения, так и активной психотерапии. Современное реабилитационное лечение позволяет предотвратить многие осложнения постинсультного периода, повысить КЖ, восстановить бытовые навыки, а у пациентов трудоспособного возраста — частично или полностью восстановить трудоспособность. Основой успешного ведения пациента в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта является сочетание эффективных методов профилактики повторного инсульта в сочетании с индивидуальными методами реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова ВИ, Иванова ГЕ. Реабилитация больных инсультом. Журнал Российской ассоциации по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов. 2001;(2):12–8. [Skvortsova VI, Ivanova GE. Reabilitatsiya bol'nykh insul'tom. *Zhurnal Rossijskoi assotsiatsii po sportivnoi meditsine i reabilitatsii bol'nykh i invalidov*. 2001;(2):12–8. (In Russ.)]
2. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003;103(9):114. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke epidemiology in Russia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;103(9):114. (In Russ.)]
3. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
4. Hackam DG. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke. A quantitative modeling study. *Stroke*. 2007;38:1881–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.475525>.
5. Парфенов ВА. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Русский медицинский журнал. 2005;13(25):819–23. [Parfenov VA. Secondary prevention of an ischemic stroke. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(25):819–23. (In Russ.)]

6. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37:577–617. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000199147.30016.74>.
7. Парфенов ВА, Гурак СВ. Повторный ишемический инсульт и его профилактика у больных с артериальной гипертонией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Инсульт. 2005;105(14):3–7. [Parfenov VA, Gurak SV. Povtorny i shemicheskii insul't i ego profilaktika u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. Suppl. *Stroke*. 2005;105(14):3–7. (In Russ.)]
8. Вахнина НВ, Никитина ЛЮ, Парфенов ВА, Яхно НН. Постинсультные когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;S22:16–21. [Vakhnina NV, Nikitina LYu, Parfenov VA, Yakhno NN. Post-stroke cognitive disturbances. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;S22:16–21. (In Russ.)]
9. Горбачева ФЕ, Зиновьева ОЕ, Абдулина ОВ. Таламический лакунарный инфаркт с грубыми мнестическими нарушениями. Неврологический журнал. 2004;9(3):15–8. [Gorbacheva FE, Zinov'eva OE, Abdulina OV. Thalamic lacunar infarction with severe mnesic disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004;9(3):15–8. (In Russ.)]
10. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные расстройства: клинические проявления, диагностика, лечение. Неврологический журнал. 2007;12(5):45–50. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive impairment – clinical manifestations, diagnostic approaches and treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(5):45–50. (In Russ.)]
11. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической практике. Неврологический журнал. 2006;(S1):4–12. [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(S1):4–12. (In Russ.)]
12. Вахнина НВ, Захаров ВВ. Опыт применения ривастигмина в лечении постинсультных когнитивных расстройств. Неврологический журнал. 2009;(4):42–6. [Vakhnina NV, Zakharov VV. The experience of rivastigmin (Exelon) administration for treatment of post-stroke cognitive disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2009;(4):42–6. (In Russ.)]
13. Парфенов ВА. Неврологические аспекты недержания мочи у пожилых людей. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(1):34–8. [Parfenov VA. Neurological aspects of urinary incontinence in the elderly. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(1):34–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2395>.

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

Открытое письмо участников Научного форума экспертов (24 июня 2014 г.) «Физико-химические и иммунологические свойства небиологических сложных препаратов в фокусе влияния на эффективность и безопасность в терапии рассеянного склероза»

Одна из острейших проблем лечебной практики — применение воспроизведенных лекарственных средств (генериков). Цена их ниже, чем оригинальных препаратов, и понятно желание органов здравоохранения снизить расходы на лечение больных путем использования не оригинальных средств, а их аналогов. Среди воспроизведенных лекарственных препаратов выделяют особую группу — неббиологические сложные препараты. Вопрос в том, возможно ли воспроизводство препаратов данной группы, не уступающих по эффективности и безопасности оригинальным?

24 июня 2014 г. в Москве состоялся первый научный форум экспертов с международным участием по проблеме воспроизводства сложных не-

биологических лекарственных препаратов.

Особое внимание было уделено применению таких средств при рассеянном склерозе (РС).

В последние годы РС перешел из категории неизлечимых болезней в ряд частично управляемых (при условии ранней и точной диагностики и правильного лечения).

Современные стандарты лечения включают использование препаратов, позволяющих снизить активность патологического процесса и отсрочить инвалидизацию больных, обладающих доказанной эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью. Препаратом первого выбора в лечении ремиттирующего РС является оригинальный глатирамера ацетат, относя-

щийся к группе сложных неббиологических препаратов.

По оценкам специалистов, в России не менее 150 тыс. больных РС, большинство из которых находятся в самом активном трудоспособном возрасте — от 20 до 40 лет.

В Форуме по проблеме воспроизводства сложных неббиологических препаратов принимали участие ведущие российские эксперты в области изучения РС и сложных неббиологических препаратов: академик РАМН А.М. Егоров, профессора Н.Н. Спирин, Н.А. Тоголян, Ф.А. Хабиров, доцент Т.Е. Шмидт, а также в качестве приглашенного эксперта проф. Даан Кроммелин (Нидерланды).

По итогам форума было подготовлено открытое письмо, текст которого публикуется ниже.

В настоящее время происходит активное внедрение аналогов неббиологических комплексных (сложных) препаратов для лечения пациентов с рассеянным склерозом (РС) в практическое здравоохранение РФ. Небиологические сложные лекарственные препараты (общепринятое международное название этой группы препаратов — non biological complex drugs, NBCD), наиболее известным представителем которых является глатирамера ацетат, представляют собой синтетические полимерные комплексы, которые имеют в своем составе активный ингредиент, состоящий из различных структур. Эти структуры в современных условиях не могут быть выделены, полностью измерены количественно, охарактеризованы или описаны по их физико-химическим свойствам.

Небиологические сложные лекарственные препараты имеют ряд общих характеристик с биологическими препаратами, но физико-химические методы анализа не могут в полной мере определить их структуру, а биологические и клинические свойства в высокой степени зависят от особенностей производственного процесса.

Современные стандарты лечения данной большой социальной значимой группы пациентов подразумевают использование препаратов, которые позволяют снизить активность патологического процесса и отсрочить инвалидизацию и обладают высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью.

Многолетний опыт практического применения оригинального препарата этой группы (глатирамера ацетат), накопленный в России, в целом соответствует мировой практике. Оригинальные неббиологические сложные лекарственные препараты остаются препаратами первого выбора, эффективность и безопасность которых доказаны в широкомасштабных мультицентровых клинических исследованиях и подтверждены результатами длительных пострегистрационных наблюдательных клинических исследований.

Как свидетельствует мировой опыт, в настоящее время даже самые современные аналитические методы не позволяют полностью охарактеризовать состав и строение неббиологических комплексных препаратов. Принимая во внимание сложность состава и структуры препарата, непредсказуемые различия между предполагаемым аналогом и оригинальным препаратом могут привести к развитию у пациентов ранее неизвестных реакций, в том числе связанных с иммуногенностью препаратов. Невозможность в полной мере охарактеризовать активные компоненты препарата in vitro приводит многих экспертов к выводу, что единственным способом проверки безопасности, эффективности и иммуногенности любого аналога является проведение полномасштабного двойного слепого длительного плацебоконтролируемого клинического исследования с измеряемыми клиническими конечными точками среди пациентов с РС.

ИНФОРМАЦИЯ

**Сотрудники кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета,
Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова
ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России**

проводят консультации пациентов с различными заболеваниями нервной системы:

- сосудистые заболевания головного и спинного мозга, профилактика инсульта, устранение последствий инсульта;
- когнитивные нарушения, включая сосудистые когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, деменцию с тельцами Леви;
- боль в спине, включая радикулопатии, неспецифическую боль в спине;
- головная боль, включая мигрень, головную боль напряжения, лекарственно индуцированную головную боль;
- головокружение, включая доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, синдром и болезнь Меньера, вестибулярный нейронит, ассоциированное с мигренью головокружение;
- болезнь Паркинсона и паркинсонизм;
- рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания;
- заболевания автономной (вегетативной) нервной системы;
- туннельные невропатии;
- последствия черепно-мозговых травм;
- расстройства сна;
- эпилепсия.

Консультации осуществляют профессор и доценты кафедры:

- академик РАН профессор **Н.Н. Яхно**;
- заведующий кафедрой, директор клиники профессор **В.А. Парфенов**;
- профессор **В.В. Захаров**;
- профессор **И.В. Дамулин**;
- профессор **О.Е. Зиновьева**;
- профессор **Г.Ю. Евзиков**;
- профессор **Г.Р. Табеева**;
- доцент **И.А. Строков**;
- доцент **В.В. Голубева**;
- доцент **Т.Е. Шмидт**;
- доцент **А.И. Исайкин**;
- доцент **М.Р. Нодель**;
- доцент **Н.В. Вахнина**;
- доцент **М.В. Чурюканов**.

Консультации проводятся по адресу:

Москва, улица Россолимо, д. 11, стр. 1, Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

Запись на платную консультацию по телефону 8-925-188-27-05



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии
Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова
НОК Центр неврологии
Московское общество неврологов
Российское общество по изучению боли



Научно-практическая конференция
и специализированная выставка

“Боль в спине – междисциплинарная проблема 2015”

15 апреля 2015 г.



Цель: объединение знаний и обмен опытом между неврологами, терапевтами, хирургами, ортопедами, ревматологами, психиатрами, специалистами по лечебной физкультуре, рефлексотерапевтами, мануальными терапевтами и другими специалистами, направленные на обоснование и развитие мультидисциплинарных подходов в лечении боли в спине.

Для участия в конференции приглашаются врачи общей практики, терапевты, неврологи, анестезиологи, нейрохирурги, ревматологи, ортопеды, психологи, психиатры, гинекологи, урологи, клинические фармакологи, организаторы здравоохранения, а также и другие специалисты, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением боли в спине.

Перечень вопросов для рассмотрения на конференции

- острая и хроническая боль в спине;
- патофизиологические механизмы боли в спине;
- организация медицинской помощи пациентам с болью в спине;
- мультидисциплинарные программы лечения боли в спине;
- боль в спине в практике терапевта, невролога, ревматолога, ортопеда;
- роль методов психологической коррекции в лечении хронической боли в спине;
- лечебная физкультура и физическая активность при боли в спине;
- нелекарственные методы лечения боли в спине;
- нейрохирургические подходы к лечению боли в спине.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ответственный секретарь оргкомитета

Чурюканов Максим Валерьевич
тел: +7 (903) 686-18-15
e-mail: mchurukanov@gmail.com

Организация участия в выставке

Лавренова Евгения Александровна
тел.: +7(906) 727-53-88,
e-mail: evlavren@gmail.com

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:



Выставочный конгресс-центр НИЦ
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
Москва, ул. Трубецкая, д. 8
(м. Фрунзенская)

Подробная информация о тематических направлениях работы конференции представлена на сайте: www.painrussia.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.imapress.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 заголовок 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 загра-

ничном 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. Наиболее 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 специальном 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