

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

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)
д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. А.С. 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 Майновски, президент Противозипелептической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Эвжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перунка, профессор, президент Международной противозипелептической 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. Oshchepkova, 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.
2015;(1):1–110.

Отпечатано в типографии ООО «Логан».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

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

1

2015

Л Е К Ц И Я

Быков Ю.Н., Калягин А.Н.

Дифференциальная диагностика невропатической боли 4

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

*Рогова И.В., Фомин В.В., Дамулин И.В., Минакова Е.Г.,
Селиванова О.Ю., Петлева Ю.А.*

Сосудистые когнитивные нарушения при хронической болезни почек 11

Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е.

**Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли
в разных социальных группах Уральского региона** 19

*Петров А.М., Столяров И.Д., Шкильнюк Г.Г.,
Ильвес А.Г., Минеев К.К., Лебедев В.В., Цветкова Т.Л.*

Динамика нарушений ходьбы при рассеянном склерозе 27

Праздничкова Е.В., Алашеев А.М., Белкин А.А., Волкова Л.И.

**Возможность прогнозирования развития геморрагической трансформации
при реперфузионной терапии ишемического инсульта в популяции пациентов Свердловской области** 33

Парфенов В.А., Неверовский Д.В.

Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике 37

Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Гаспарян А.А.

**Значение атеросклеротического стенозирующего поражения брахиоцефальных артерий
в формировании когнитивных нарушений** 43

Белкин А.А., Алексеева Е.В., Жигульская О.В., Романова Е.К.

**Синдром обструктивного апноэ сна как фактор риска аварийности
у профессиональных водителей в Екатеринбурге. Исследование «Опасный сон (ОС-1)»** 49

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

Диагностика и лечение головокружения в амбулаторной практике 55

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

*Евзиков Г.Ю., Исайкин А.И., Кавелина А.В.,
Шашкова Е.В., Алипбеков Н.Н.*

Регресс грыжи диска поясничного отдела позвоночника 61

О Б З О Р Ы

Данилов Д.С.

**Антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного
нейронального захвата серотонина: 40-летняя история** 66

Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В., Никифорова И.Г.

**Небиологические лекарственные средства сложного химического строения
и их аналоги в патогенетической терапии рассеянного склероза:
вопросы эффективности и безопасности при клиническом использовании** 75

Дамулин И.В., Андреев Д.А., Салпагарова З.К.

Кардиоэмболический инсульт 80

Табеева Г.Р.

**Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов
пожилого возраста, ассоциированные со стрессом** 87

Емелин А.Ю.

Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни — что между нормой и деменцией? 94

Шмонин А.А., Краснов В.С., Шмоница И.А., Мельникова Е.В.

Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения 99

Пизова Н.В.

**Клинический опыт применения L-лизина эсцината при острых
и хронических нарушениях мозгового кровообращения** 107

LECTURE

Bykov Yu.N., Kalyagin A.N.

Differential diagnosis of neuropathic pain 4

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Rogova I.V., Fomin V.V., Damulin I.V.,
Minakova E.G., Selivanova O.Yu., Petleva Yu.A.*

Vascular cognitive impairments in chronic kidney disease 11

Lebedeva E.R., Kobzeva N.R., Gilev D.V., Olesen E.

**Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache
in different social groups of the Ural Region** 19

*Petrov A.M., Stolyarov I.D., Shkilnyuk G.G.,
Ilves A.G., Mineev K.K., Lebedev V.V., Tsvetkova T.L.*

Time course of changes in the development of gait disorders in multiple sclerosis 27

Prazdnichkova E.V., Alashev A.M., Belkin A.A., Volkova L.I.

**Possibility of predicting hemorrhagic transformation during reperfusion therapy
for ischemic stroke in the patient population of the Sverdlovsk Region** 33

Parfenov V.A., Neverovsky D.V.

Outpatient management of patients with discirculatory encephalopathy 37

Khasanova D.R.I, Zhitkova Yu.V., Gasparyan A.A.

**Importance of atherosclerotic stenotic lesion of the brachiocephalic arteries
in the development of cognitive impairments** 43

Belkin A.A., Alekseeva E.V., Zhigulskaya O.V., Romanova E.K.

**Obstructive sleep apnea syndrome as an accident risk factor in professional drivers
in Yekaterinburg. Dangerous Sleep (DS-1) study** 49

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

Diagnosis and treatment of dizziness in outpatient practice 55

CLINICAL OBSERVATIONS

*Evzikov G.Yu., Isaikin A.I., Kavelina A.V.,
Shashkova E.V., Alipbekov N.N.*

Regression of lumbar disk herniation 61

REVIEWS

Danilov D.S.

Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history 66

Stolyarov I.D., Petrov A.M., Votintseva M.V., Nikiforova I.G.

**Non-biological complex drugs and their analogues in the pathogenetic therapy
of multiple sclerosis: Issues of efficacy and safety in clinical use** 75

*Damulin I.V., Andreev D.A.,
Salpagarova Z.K.*

Cardioembolic stroke 80

Tabeeva G.R.

Stress-related cognitive and non-cognitive impairments in elderly patients 87

Emelin A.Yu.

Cognitive impairments in cerebrovascular disease: What is between health and dementia? 94

*Shmonin A.A., Krasnov V.S.,
Shmonina I.A., Melnikova E.V.*

Current therapy for chronic cerebrovascular attack 99

Pizova N.V.

Clinical experience with L-lysine escinate for acute and chronic cerebral circulatory disorders 107

Быков Ю.Н., Калягин А.Н.

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия
664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Дифференциальная диагностика невропатической боли

Невропатическая боль — это острая или хроническая боль, вызванная повреждением или дисфункцией периферической нервной системы и/или ЦНС. Невропатическая боль является прямым следствием поражения или заболевания соматосенсорной нервной системы. Представлены определение, международные критерии диагностики, особенности клинической картины, диагностики и причины развития невропатического болевого синдрома, различия между ноцицептивной и невропатической болью, классификация основных невропатических болевых синдромов, опросник DN4 для выявления невропатической боли. Отмечено существенное клиническое и патофизиологическое сходство невропатической боли и фибромиалгии и приведены предварительные диагностические критерии фибромиалгии.

Для дифференциальной диагностики невропатической, ноцицептивной и психогенной боли, определения уровня поражения нервной системы и ведущего патогенетического механизма формирования невропатического болевого синдрома требуется не только тщательное клиническое исследование чувствительной сферы, но и нейрофизиологическое обследование, включающее электронейромиографию, регистрацию соматосенсорных вызванных потенциалов, количественное сенсорное тестирование, а в ряде случаев — нейровизуализационное (магнитно-резонансная томография) или морфологическое (исследование плотности интраэпидермальных волокон) подтверждение поражения соматосенсорных афферентов.

Ключевые слова: невропатическая боль; ноцицептивная боль; фибромиалгия; диагностика.

Контакты: Алексей Николаевич Калягин; akalagin@mail.ru

Для ссылки: Быков ЮН, Калягин АН. Дифференциальная диагностика невропатической боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(1):4–10.

Differential diagnosis of neuropathic pain

Bykov Yu.N., Kalyagin A.N.

*Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia
1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk 664003*

Neuropathic pain is an acute or chronic pain caused by damage to or dysfunction of the peripheral and/or central nervous system. Neuropathic pain is a direct sequel of damage to or disease of the somatosensory nervous system. The paper presents the definition, international diagnostic criteria, clinical and diagnostic features, and causes of neuropathic pain syndrome, differences between nociceptive and neuropathic pain, the classification of major neuropathic pain syndromes, and the DN4 questionnaire to identify neuropathic pain. It shows a substantial clinical and pathophysiological similarity of neuropathic pain and fibromyalgia and gives preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia.

The differential diagnosis of neuropathic, nociceptive, and psychogenic pain and the determination of the level of damage to the nervous system and a leading pathogenetic mechanism of neuropathic pain syndrome require not only meticulous clinical examination of the sensory sphere, but also neurophysiological examination including electroneuromyography, somatosensory evoked potential recording, quantitative sensory testing, and, in a number of cases, neuroimaging (magnetic resonance imaging) or morphological (intraepidermal nerve fiber density examination) verification of injury somatosensory afferents.

Key words: neuropathic pain; nociceptive pain; fibromyalgia; diagnosis.

Contact: Aleksey Nikolaevich Kalyagin; akalagin@mail.ru

For reference: Bykov YuN, Kalyagin AN. Differential diagnosis of neuropathic pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; (1):4–10.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-4-10>

По определению Международной ассоциации по изучению боли, боль — «это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [1].

Различают острую (длящуюся до 90 дней) и хроническую (более 3 мес) боль. Механизмы ее развития принципиально различаются: если в основе острой боли чаще лежит реальное повреждение тканей организма (травма, воспаление, инфекционный процесс), то в генезе хронической боли на первый план выходят изменения ЦНС, вы-

званные длительным непрекращающимся потоком болевой импульсации от поврежденного органа. Боль, связанная с активацией ноцицепторов после тканевого повреждения, соответствующая его выраженности и длительности действия повреждающих факторов, а затем полностью регрессирующая после заживления, называется ноцицептивной, или острой, болью [2–4].

Невропатическая боль — это острая или хроническая боль, вызванная повреждением или дисфункцией периферической нервной системы и/или ЦНС. В отличие от ноцицептивной боли, являющейся адекватной физиологической

Таблица 1. *Различия между ноцицептивной и невропатической болью*

Клинический признак	Ноцицептивная боль	Невропатическая боль
Определение	Боль, вызванная физиологической активацией ноцицептивной системы	Боль, вызванная повреждением нервной системы
Тканевое повреждение	Есть	Необязательно
Соответствие степени повреждения	Соответствует	Не соответствует по времени или по интенсивности
Локализация	Четкая (кроме висцеральной и отраженной боли)	Область иннервации боли пораженного сегмента нервной системы
Чувствительные расстройства	Нет	Локализованы в зоне боли
Характер боли	Острая, четко описывается пациентом, «привычная»	Необычные ощущения, описываемые аналогами
Продолжительность боли	Соответствует длительности повреждающего стимула	Хроническая, может быть рецидивирующей
После заживления	Регрессирует	Продолжается
Механизм	Проведение нормального болевого импульса	Дисфункция ноцицептивной и антиноцицептивной систем

реакцией на болевой раздражитель или повреждение тканей, невропатическая боль неадекватна характеру, интенсивности или продолжительности воздействия раздражителя. Так, аллодиния, встречающаяся в структуре невропатических болевых синдромов, характеризуется возникновением жгучей или саднящей боли при прикосновении мягкой кисточкой или ватой к неповрежденной коже (боль неадекватна характеру раздражения: тактильный стимул воспринимается как боль или жжение).

Невропатическая боль является прямым следствием поражения или заболевания соматосенсорной нервной системы.

На сегодняшний день используются следующие **международные критерии диагностики невропатической боли** [5]:

1. Локализация боли в нейроанатомической зоне.
2. История поражения или заболевания периферической или центральной соматосенсорной нервной системы.
3. Выявление в нейроанатомической зоне позитивных или негативных сенсорных симптомов.
4. Объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы.

Диагноз невропатической боли имеет высокую вероятность при наличии 1-го и 2-го критериев в сочетании с 3-м или 4-м, умеренную вероятность только при наличии критериев 1 и 2.

Различия между ноцицептивной и невропатической болью представлены в табл. 1.

Динамическая гипералгезия на укол иглой — яркий пример болевой реакции, не адекватной интенсивности раздражителя: в зоне поражения нервных волокон боль от укола может чувствоваться острее, быть неприятнее, чем на здоровой стороне. При гиперпатии боль от укола будет ощущаться дольше и даже усиливаться после прекращения воздействия иглы — это пример боли, не адекватной продолжительности воздействия повреждающего фактора. Жжение или, наоборот, зябкость, возникающие при нормальной, комфортной для человека температуре

тела и окружающей среды, — клинический пример невропатической боли, появляющейся вообще без каких-либо раздражителей.

Причинами развития невропатического болевого синдрома могут быть различные этиологические факторы, приводящие к поражению чувствительных афферентов центральной и периферической нервной системы. Выделяют центральный и периферический уровни поражения нервной системы, приводящего к возникновению невропатической боли.

Периферический уровень этиологических факторов:

1. Метаболические и эндокринные заболевания: сахарный диабет; заболевания печени; терминальная хроническая болезнь почек (в том числе при проведении гемодиализа); гипотиреоз.
2. Инфекционные заболевания: ВИЧ; опоясывающий герпес; вирусный гепатит В и С; лепра; клещевой боррелиоз; Т-клеточная лимфома; тропический спастический парапарез.
3. Демиелинизирующие заболевания: острая или хроническая воспалительная демиелинизирующая полинеuropатия.
4. Паранеопластические синдромы.
5. Туннельные neuropатии.
6. Системные заболевания соединительной ткани: синдром Шегрена; системная красная волчанка; ревматоидный артрит; саркоидоз; узелковый полиартериит; васкулит Черджа—Строс; гранулематоз с полиангиитом (Вегенера); гигантоклеточный артериит.
7. Парапротеинемии: моноклональная М-протеинемия; первичный и вторичный амилоидоз; криоглобулинемия.
8. Алиментарные заболевания: алкогольная полинеuropатия; заболевания желчного пузыря; дефицит цианокобаламина, тиамина и других витаминов.
9. Токсические заболевания: отравление тяжелыми металлами; последствия химиотерапии.
10. Наследственные заболевания: болезнь Шарко—Мари; болезнь Фабри; семейный амилоидоз; порфирия.

Центральный уровень этиологических факторов:

1. Спинальная травма.
2. Постинсультная боль.
3. Рассеянный склероз.
4. Миелопатии.
5. Сирингомиелия.

К сочетанным невропатическим болевым синдромам относятся:

1. Комплексный регионарный болевой синдром.
2. Фантомный болевой синдром.

Однако не каждое поражение периферической нервной системы или ЦНС обуславливает формирование невропатических болевых синдромов, а лишь то, которое сопровождается аномальной нейрональной пластичностью, приводящей к гипервозбудимости воспринимающих боль ноцицептивных структур и подавлению активности антиноцицептивных систем. В настоящее время накапливается все больше свидетельств того, что в основе этих процессов лежит индивидуальная, генетически обусловленная предрасположенность [2, 6, 7].

Субъективные неприятные или необычные ощущения, отсутствующие у здоровых людей, называют позитивной или положительной симптоматикой (плюс-симптомы). Важность позитивной симптоматики определяется огромным значением боли как сигнала, побуждающего пациента обратиться за медицинской помощью на ранних стадиях заболевания, когда неврологические и метаболические нарушения могут быть обратимыми. Негативной или отрицательной симптоматикой принято называть объективно выявляемые врачом признаки неврологических нарушений (дефицитарные минус-симптомы).

Сенсорная позитивная симптоматика подразделяется на неболевую и болевую. К первой относятся: онемение, стягивание, жабкость, зуд, парестезии. Болевая позитивная симптоматика, или собственно невропатическая боль, представлена двумя основными компонентами: спонтанной (стимул-независимой) и вызванной (стимулзависимой) болью.

Спонтанная боль подразделяется на симпатически независимую и симпатически поддерживаемую; это дизестезическая боль, т. е. возникающая вследствие нарушения нормального проведения импульса по нервным волокнам. Симпатически независимая боль, как правило, пароксизмальная — стреляющая, дергающая, как при прохождении электрического тока. Симпатически поддерживаемая боль чаще постоянная — жгучая, сопровождающаяся трофическими изменениями, нарушением терморегуляции и потоотделения. Ярким примером симпатически поддерживаемой боли является каузалгия — интенсивная жгучая непереносимая боль, сопровождающаяся аллодинией, гиперпатией, вазомоторной дисфункцией и последующими трофическими изменениями [8, 9].

Однако не все спонтанные болевые феномены в структуре невропатического болевого синдрома развиваются вследствие дисфункции афферентной нервной системы. Глубокая (ноющая, ломящая, мозжащая) боль связана с активацией медиаторами воспаления так называемых спящих (в обычных условиях неактивных) периферических С-ноцицепторов.

Стимулзависимая боль (гипералгезия) — интенсивная боль, возникающая при легком болевом раздражении зоны первичного повреждения (первичная гипералгезия) либо соседних и даже отдаленных (вторичная гипералгезия) зон. Болевая реакция при гипералгезии не соответствует величине

наносимого стимула. В зависимости от вида вызвавшего стимула гипералгезия может быть тепловой, холодовой, механической, химической. Первичная и вторичная гипералгезия неоднородна. Первичная гипералгезия встречается при ноцицептивных болевых синдромах и представлена тремя типами боли: температурной, механической и химической; а вторичная гипералгезия — двумя типами: механической и температурной [2, 10, 19].

Тепловая гипералгезия выявляется при прикосновении к коже пробирок с теплой (36–38 и 40–42 °С) и горячей (>43 °С) водой. Жгучая боль, испытываемая больным при прикосновении к пораженной зоне, неадекватна температуре пробирки и отличается от ощущения при прикосновении в непораженной области.

Холодовая гипералгезия возникает при постепенном охлаждении пораженной области, часто описывается больными как жгучая боль.

Химическая гипералгезия обусловлена высвобождением медиаторов боли и воспаления в зоне повреждения. Она выявляется при нанесении на кожу раствора слабой кислоты (лимонной, уксусной), что вызывает жгучую боль.

Механическая гипералгезия подразделяется на динамическую и статическую. В зависимости от способа вызывания динамической гипералгезии выделяют кисточковую гипералгезию (возникает при легком прикосновении кисточкой, конским волосом, комочком ваты и т. п.) и гипералгезию на укол иглой. Кисточковая гипералгезия — типичная форма аллодинии.

Аллодиния — возникновение болевого ощущения при воздействии неболевых раздражителей различной модальности (тактильных или температурных).

Гипералгезия на укол иглой отличается от кисточковой гипералгезии пространственно-временными характеристиками: ее зона не только шире, чем зона кисточковой гипералгезии, но и дольше сохраняется после раздражения.

Статическая гипералгезия может быть вызвана легким тупым надавливанием и поколачиванием; чаще она сопровождается ноющей болью.

Помимо описанных выше основных видов спонтанной и стимулзависимой боли, в структуре невропатических болевых синдромов встречаются также следующие клинические феномены:

- *дизестезия* — извращенное восприятие модальности стимула (например, холод или укол воспринимается как жжение, тепло — как покалывание);
- *полиестезия* — одиночное раздражение воспринимается как множественное;
- *аллохейрия* — стимул ощущается не там, где наносится, а в симметричном участке на противоположной стороне тела;
- *синестезия* — стимул ощущается не только там, где наносится, но и в отдаленной области;
- *гиперпатия* — выраженная реакция на повторные болевые воздействия с сохранением ощущения боли после прекращения болевой стимуляции [11–16].

Для выявления невропатической боли разработаны различные опросники и комбинированные шкалы, включающие оценку как субъективных жалоб, так и объективной неврологической симптоматики. Наиболее удобен в рутинной клинической практике опросник DN4 (табл. 2) [17].

При положительном ответе на 4 и более из 10 пунктов этого опросника диагноз «невропатическая боль» становится

Таблица 2. Опросник DN4

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ		
Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?		
	Да	Нет
1. Ощущение жжения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Болезненное ощущение холода	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ощущение, как от удара током	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?		
	Да	Нет
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Покалыванием	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Онемением	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Зудом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ОСМОТР ПАЦИЕНТА		
Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:		
	Да	Нет
8. Пониженная чувствительность к прикосновению	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Пониженная чувствительность к покалыванию	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:		
	Да	Нет
10. Проведя в этой области кисточкой	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ся обоснованным. Чувствительность методики DN4 (в пределах 80%) позволяет использовать ее в качестве скрининга для выявления невропатических болевых синдромов.

К сожалению, не существует диагностических шкал и опросников, обладающих 100% специфичностью, т. е. способных гарантировать точную дифференциальную диагностику ноцицептивной, невропатической и психогенной боли. Именно поэтому, помимо перечисленных выше методов, исследование больных с невропатическими болевыми синдромами включает методики нейрофизиологической диагностики состояния афферентных соматосенсорных систем. Для верификации диагноза требуется не только тщательное клиническое исследование чувствительной сферы, но и нейрофизиологическое обследование, включающее электронейромиографию, регистрацию соматосенсорных вызванных потенциалов, количественное сенсорное тестирование, а в ряде случаев — нейровизуализационное (магнитно-резонансная томография) или морфологическое (исследование плотности интраэпидермальных волокон) подтверждение поражения соматосенсорных афферентов.

Применение перечисленных выше методов исследования позволяет не только провести дифференциальную диагностику невропатической, ноцицептивной и психогенной боли, но и определить уровень поражения нервной системы и преобладающий патогенетический механизм формирования невропатического болевого синдрома [2, 18–23].

Предпринимались попытки соотнести отдельные симптомы невропатической боли с механизмами их развития и патофизиологически обоснованно стратифицировать терапию невропатических болевых синдромов. Однако на современном этапе знаний о механизмах невропатической боли реализовать такой подход клинически не удастся. Дело в том, что за развитие одного симптома могут отвечать несколько патофизиологических механизмов, а один и тот же патофизиологический механизм может проявляться раз-

ными клиническими симптомами, т. е. отсутствует специфичность клинико-патофизиологической связи.

Так, развитие аллодинии может быть связано со следующими процессами: 1) повышением числа натриевых каналов на мембранах периферических аксонов; 2) центральной сенситизацией нейронов заднего рога; 3) регенеративным спраутингом и прорастанием терминалей А-бета-волокон тактильной чувствительности во вторую пластину заднего рога, воспринимающую исключительно ноцицептивную информацию, а также формированием новых интернейронных связей ноцицептивных и неноцицептивных нейронов; 4) патологическим усилением временной суммации болевых импульсов (феномен «взвинчивания») нейронами заднего рога спинного мозга; 5) утратой нисходящих тормозных антиноцицептивных влияний или, напротив, с усилением нисходящей, активирующей ноцицептивные структуры задних рогов афферентации из головного мозга.

В то же время повышение числа натриевых каналов на мембранах периферических аксонов может клинически проявляться: 1) аллодинией; 2) стреляющими болями; 3) парестезией; 4) дизестезией; 5) динамической гипералгией на укол иглой.

Хотя стимулзависимая боль и описанные выше феномены формально относятся к позитивной неврологической симптоматике, для их выявления необходимы активное клиническое и неврологическое обследование и определение нейроанатомической локализации. Простого сбора жалоб и анамнеза (как правило, при исследовании спонтанной боли) в данном случае недостаточно. Важен детальный дифференциальный диагноз болевого синдрома по всем параметрам (этиология, патогенез, клиническая картина), а затем детальный клинический осмотр и функциональная диагностика. Только после этого возможно проведение корректной аналгетической терапии с воздействием на все звенья формирования боли.

Таблица 3. Оценка болевого индекса

БИ: запишите число областей, в которых пациент испытывал боль в течение последней недели. Как много областей, в которых пациент испытывает боль? Шкала значений от 0 до 19	
Плечевой пояс, слева Верхняя часть руки, слева Нижняя часть руки, слева Бедро (ягодица, большой вертел), слева Верхняя часть ноги, слева Нижняя часть ноги, слева Челюсть, слева	Плечевой пояс, справа Верхняя часть руки, справа Нижняя часть руки, справа Бедро (ягодица, большой вертел), справа Верхняя часть ноги, справа Нижняя часть ноги, справа Челюсть, справа
Грудная клетка Живот Верхняя часть спины Нижняя часть спины Шея	

Существенное клиническое и патофизиологическое сходство с невропатической болью имеет фибромиалгия [24], представляющая собой функциональную распространенную мышечную боль. Эта боль, являющаяся основным симптомом заболевания, в сочетании с аллодинией и гипералгезией формируют общий симптомокомплекс фибромиалгии. Ключевые проявления заболевания дополняются крайней степенью усталости, множеством других соматических симптомов. Исследования больных, в том числе с использованием нейровизуализации, показывает отклонения в функционировании нейротрансмиттеров и ненормальную реакцию на боль. Изменение обработки боли на периферии и в центральных структурах способствует центральной сенситизации и нарушению эффекта диффузного тормозного контроля.

Симптоматика при фибромиалгии достаточно разнообразна [25]. Боль носит монотонный характер, обостряется после эмоционального напряжения и физической усталости, а также в состоянии покоя, после охлаждения и перенапряжения от пребывания в стереотипной позе. Облегчается боль после воздействия тепла, массажа, отдыха. Хотя интенсивность боли может меняться в течение суток, боль сопровождает пациента постоянно, т. е. субъективно не отмечается «светлых промежутков». Столь же характерно и распределение болевых ощущений. Хотя пациенты предъявляют жалобы на ограниченную боль, при активном расспросе, как правило, все отмечают распространенную боль (во всем теле или во множестве ограниченных участков). Именно боль является основной причиной нетрудоспособности (около 1/3 пациентов не могут работать из-за хронической боли). Весьма характерна для фибромиалгии выраженная диссоциация между низкой интенсивностью собственно алгических феноменов и выраженной степенью дезадаптации пациентов.

Для клинической верификации диагноза применяется исследование специфических для фибромиалгии чувствительных точек, которые обозначаются как болезненные точки (БТ; tender points). Одной из наиболее характерных особенностей БТ является воспроизводимость при пальпации той боли, которая бывает у пациентов спонтанно. Количество точек может быть различным. Существуют описания до 70 чувствительных точек у одного больного. Важность их исследования определяется еще и высокой степенью корреляции между количеством БТ и выраженностью основных клинических симптомов болезни.

Одним из наиболее важных проявлений фибромиалгии является наличие психических нарушений, в част-

ности депрессии и тревоги. К частым симптомам заболевания относят нарушения сна («невосстановительный» сон — у 74,6% больных).

С 2010 г. используются новые диагностические критерии [26] этого заболевания. Учитывая их новизну и необходимость широкого исследования перспектив применения, критерии были названы предварительными.

Предварительные диагностические критерии фибромиалгии. У пациента, отвечающего диагностическим критериям фибромиалгии, должны быть 3 следующих признака:

1. Широко распространенный болевой индекс (БИ) ≥ 7 и общий счет по шкале тяжести симптомов (ШТС) ≥ 5 или БИ 3–6 и ШТС ≥ 9 .
2. Симптомы должны быть представлены на одном уровне по крайней мере в течение 6 мес.
3. У пациента не должно быть другого расстройства, способного объяснить боль.

Для использования данных критериев необходимо определение ряда понятий. Прежде всего, к ним относится БИ. Для его расчета больному предлагается указать, в каких конкретно из 19 областей тела он испытывал боль за последнюю неделю. Для простоты расчета каждой из областей присваивается 1 балл, и общий счет БИ может колебаться от 0 до 19. Для простоты восприятия все области, в которых осуществляется оценка БИ, представлены в табл. 3, причем выделены симметричные и асимметричные участки.

Кроме оценки БИ, в диагностике фибромиалгии применяется общий счет по ШТС, который представляет собой сумму тяжести 3 признаков (утомление, нарушение сна, когнитивные симптомы) плюс общая степень выраженности соматических симптомов. Финальная оценка колеблется от 0 до 12 баллов.

Каждый из 3 признаков (утомление, нарушение сна, когнитивные симптомы) должен быть оценен пациентом по шкале от 0 до 3 в течение последней недели: 0 баллов — нет проблем; 1 балл — легкие и незначительные проблемы, обычно малозаметные или преходящие; 2 балла — умеренной выраженности и значительные проблемы, много раз появляющиеся, и/или постоянные умеренной выраженности; 3 балла — тяжелые, постоянные, длительные, отягощающие жизнь проблемы. Суммарно этот раздел ШТС может быть оценен от 0 до 9 баллов.

Кроме того, у больного оценивают наличие ряда соматических симптомов из следующего перечня: мышечная боль (миалгия), синдром раздраженной кишки, утомление/усталость, проблемы мышления или памяти, мышеч-

ная слабость, головная боль, боль/рези в животе, онемение/покалывание, головокружение, нарушение сна, депрессия, запор, боль внизу живота, тошнота, нервозность, боль в грудной клетке, расплывчатое видение, лихорадка, сухость во рту, зуд, визинг (шумное дыхание), феномен Рейно, крапивница/рубцы, звон в ушах, рвота, изжога, язвы ротовой полости, утрата/изменение вкуса, припадки, сухость в глазах, одышка, утрата аппетита, сыпь, фоточувствительность, нарушение слуха, легкий ушиб, облысение, учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, спастическая кровотоочивость. Всего подлечит учету 40 симптомов. Предлагается следующая градация наличия этих признаков: 0 баллов – нет симптомов; 1 балл – мало симптомов; 2 балла – умеренное количество симптомов; 3 балла – большое количество симптомов.

К сожалению, отсутствует четкая градация понятий «мало», «умеренное количество» и «большое количество». Потому можно условно исходить из следующего предложения: за «мало» принять от 1 до 5 соматических симптомов, за «умеренное количество» – 5–10, за «большое количество» – более 10. Суммарная оценка по ШТС

с учетом соматической симптоматики может колебаться от 0 до 12 баллов.

Важным требованием диагностики фибромиалгии должна стать стабильность болевого синдрома на протяжении ≥ 6 мес. Это позволяет говорить о мучительном, тягостном характере болевых ощущений.

Тактика ведения больных фибромиалгией включает образовательные мероприятия, направленные на разъяснение природы боли, устранение социально-психологического дискомфорта. Целесообразно назначение лечебной гимнастики, плавания, использование физиотерапевтических процедур и санаторно-курортного лечения. Для лиц с избыточной массой тела важно ее снижение [27].

Клиническое сходство с невропатической болью подчеркивает эффективность использования препаратов для коррекции невропатической боли и психотропных препаратов [28].

Таким образом, невропатическая боль и подобные ей состояния широко встречаются в клинической практике, требуют квалифицированной дифференциальной диагностики и адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, редактор. Боль: Руководство для врачей и студентов. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 304 с. [Yakhno NN, editor. *Bol': Rukovodstvo dlya vrachei i studentov* [Pain: a Guide for physicians and students]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 304 p.]
2. Анисимова ЕИ, Данилов АВ. Невропатический болевой синдром: клинико-нейрофизиологический анализ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003;(10):19–20. [Anisimova EI, Danilov AV. Neuropathic pain syndrome: clinical and neurophysiological analysis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;(10):19–20. (In Russ.)].
3. Баринов АН, Яхно НН. Невропатическая боль: особенности клиники, диагностики и лечения. Врач. 2007;(3):16–22. [Barinov AN, Yakhno NN. Neuropathic pain: the clinical features, diagnosis and treatment. *Vrach*. 2007;(3):16–22. (In Russ.)].
4. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352(13):1324–34.
5. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630–5. Epub 2007 Nov 14.
6. Баринов АН. Современные достижения в понимании механизмов формирования и лечения хронической боли. Неврологический журнал. 2003;(56):57–61. [Barinov AN. Modern advances in the understanding of the formation mechanisms and treatment of chronic pain. *Neurologicheskii zhurnal*. 2003;(56):57–61. (In Russ.)].
7. Строков ИА, Баринов АН. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии. Неврологический журнал. 2001;(6):47–55. [Strokov IA, Barinov AN. Clinic, pathogenesis and treatment of pain syndrome in diabetic polyneuropathy. *Neurologicheskii zhurnal*. 2001;(6):47–55. (In Russ.)].
8. Forouzanfar T, Koke AJA, van Kleef M, Weber WEJ. Treatment of complex regional pain syndrome type I. *Eur J Pain*. 2002;6(2):105–22.
9. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005 Jun;115(3):254–63. Epub 2005 Apr 18.
10. Березовская АП, Быков ЮН. Невропатическая боль (Сообщение 1). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008;(4):13–6. [Berezovskaya AP, Bykov YuN. Neuropathic pain (Message 1). *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2008;(4):13–6. (In Russ.)].
11. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005 Jul;116(1–2):109–18.
12. Березовская АП, Быков ЮН. Невропатическая боль (Сообщение 2). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008;(5):5–8. [Berezovskaya AP, Bykov YuN. Neuropathic pain (Message 2). *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2008;(5):5–8. (In Russ.)].
13. Файзулин ЕР, Быков ЮН. Реабилитация больных с последствиями церебрального ишемического инсульта в условиях поликлиники. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009;(5):20–3. [Faizulin ER, Bykov YuN. Rehabilitation of patients with consequences of cerebral ischemic stroke in the conditions of polyclinic. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2009;(5):20–3. (In Russ.)].
14. Данилов АВ, Давыдов ОС. Невропатическая боль. Москва: Боргес; 2007. 198 с. [Danilov AV, Davydov OS. *Neuropathicheskaya bol'* [Neuropathic pain]. Moscow: Borges; 2007. 198 p.]
15. Данилов АВ, Давыдов ОС. Диагностика и фармакология невропатической боли. Русский медицинский журнал. 2009;17(20):1389–94. [Danilov AV, Davydov OS. Diagnostics and pharmacology of neuropathic pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(20):1389–94. (In Russ.)].
16. Яхно НН. Неврология боли. Российский журнал боли. 2013;(2):3–5. [Yakhno NN. *Neurology of pain. Rossiiskii zhurnal boli*. 2013;(2):3–5. (In Russ.)].
17. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114(1–2):29–36. Epub 2005 Jan 26.
18. Намсараева ОД, Быков ЮН. Депрессивные и двигательные расстройства у больных в восстановительном периоде церебрального ишемического инсульта. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009;(1):53–6. [Namsaraeva OD, Bykov YuN. Depressive and musculoskeletal disorders among patients in the recovery period of cerebral ischemic stroke. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2009;(1):53–6. (In Russ.)].
19. Дорохов ЕВ, Чурюканов МВ. Боль: междисциплинарная проблема (обзорные материалы Российской научно-практической конференции). Российский журнал боли. 2013;(3):44–7. [Dorokhov EV, Churyukanov MV.

Pain: an interdisciplinary problem (review of materials of the Russian scientific-practical conference). *Rossiiskii zhurnal boli*. 2013;(3):44–7. (In Russ.).

20. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012;(9):54–8. [Yakhno NN, Kukushkin ML. Chronic pain: biomedical and socio-economic aspects. *Vestnik RAMN*. 2012;(9):54–8. (In Russ.)].

21. Attal N, Cruccu G, Haanraa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006 Nov;13(11):1153–69.

22. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet*. 1999 May 8;353(9164):1610–5.

23. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005 Dec 5;118(3):289–305. Epub 2005 Oct 6.

24. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:513–27. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00033-3.

25. Пайл К, Кеннеди Л. Диагностика и лечение в ревматологии: Проблемный подход. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 45–51. [Pile K, Kennedy L. Problem Solving in Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2001. P. 45–51].

26. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):600–10. doi: 10.1002/acr.20140.

27. Shapiro JR, Anderson DA, Danoff-Burg S. A pilot study of the effects of behavioural weight loss treatment on fibromyalgia symptoms. *J Psychosom Res*. 2005 Nov;59(5):275–82.

28. Able SL, Cui Z, Shen W. Duloxetine treatment adherence across mental health and chronic pain conditions. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014 Feb 11;6:75–81. doi: 10.2147/CEOR.S52950. eCollection 2014.

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.

Уважаемые коллеги!

Журнал «НЕВРОЛОГИЯ, НЕЙРОПСИХИАТРИЯ, ПСИХОСОМАТИКА»

индексируется в следующих базах данных:

EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, NLM Catalog, NLM Locator Plus, ВИНИТИ, Open Archives, WorldCat, Google Scholar, JournalTOCs.

Сайт журнала: <http://nnp.ima-press.net>

Рогова И.В.¹, Фомин В.В.¹, Дамулин И.В.², Минакова Е.Г.³, Селиванова О.Ю.³, Петлева Ю.А.⁴

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ³Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия ¹119435, Москва, ул. Б.Пироговская, 2, стр. 4; ²119435, Москва, ул. Россолимо, 11; ³119435, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5; ⁴119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, 26/28

Сосудистые когнитивные нарушения при хронической болезни почек

Цель исследования — изучение особенностей формирования когнитивных нарушений (КН), роли традиционных сердечно-сосудистых факторов риска и факторов, обусловленных почечной недостаточностью, у больных хронической болезнью почек (ХБП) I–IV стадии и оценка у них взаимосвязи КН с признаками ремоделирования сосудистой стенки.

Пациенты и методы. Обследован 51 пациент с ХБП в возрасте 53 ± 10 лет, из них 20 пациентов с ХБП I–II стадии: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м², признаки поражения почек; 20 пациентов с ХБП III стадии: СКФ < 60 –30 мл/мин/1,73 м² и 11 пациентов с ХБП IV стадии: СКФ < 30 –15 мл/мин/1,73 м².

Результаты и обсуждение. Установлено, что у пациентов с ХБП III–IV стадии по сравнению с больными с I–II стадией чаще выявляются КН по показателям краткой шкалы оценки психического статуса ($p < 0,001$), теста «батарея лобной дисфункции» ($p = 0,001$) и теста на регуляторные функции ($p < 0,001$). Выраженность КН, по данным этих тестов, возрастала по мере увеличения стадии ХБП. ХБП III–IV стадий является независимым предиктором развития КН у лиц с додиализной стадией поражения почек. Выявлена связь КН с гипергомоцистеинемией, анемией, абдоминальным ожирением, гипертрофией миокарда левого желудочка и возрастом пациентов. Признаки атеросклеротического поражения общих сонных артерий и показатели артериальной ригидности также ассоциировались с частотой и выраженностью КН при ХБП.

Выявление КН у пациентов с ранними стадиями ХБП позволяет вовремя начать адекватную терапию, направленную, в частности, на улучшение церебрального кровообращения, устранение действия факторов риска и замедление сосудистого ремоделирования. Тактика ведения больных ХБП должна включать выявление и коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска, а исследование состояния стенки общих сонных артерий с помощью дуплексного сканирования можно использовать в качестве неинвазивного метода оценки риска развития и прогрессирования КН в додиализных стадиях ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; когнитивные нарушения; факторы риска.

Контакты: Игорь Владимирович Дамулин; damulin@mmascience.ru

Для ссылки: Рогова ИВ, Фомин ВВ, Дамулин ИВ. и др. Сосудистые когнитивные нарушения при хронической болезни почек. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):11–18.

Vascular cognitive impairments in chronic kidney disease

Rogova I.V.¹, Fomin V.V.¹, Damulin I.V.², Minakova E.G.³, Selivanova O.Yu.³, Petleva Yu.A.⁴

¹Department of Internal, Occupational Diseases and Pulmonology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³E.M. Tareev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Polyclinic One, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia ¹2, B. Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119435; ²11, Rossolimo St., Moscow 119435; ³11, Rossolimo St., Build. 5, Moscow 119435; ⁴26/28, Sivtsev Vrazhek, Moscow 119002

Objective: to study the specific features of development of cognitive impairments (CIs), the role of traditional cardiovascular risk factors and renal failure-induced factors in patients with Stages I–IV chronic kidney disease (CKD) and to assess an association of CIs with the signs of vascular wall remodeling in them.

Patients and methods. Fifty-one patients aged 53 ± 10 years with CKD were examined. Among them, there were 20 patients with Stages I–II CKD: a glomerular filtration rate (GFR) of ≥ 60 ml/min/1.73 m², signs of renal lesion; 20 with Stages III CKD: a GFR of < 60 –30 ml/min/1.73 m², and 11 with Stages VI CKD: a GFR of < 30 –15 ml/min/1.73 m².

Results and discussion. CIs were more common in the patients with Stages III–IV than in those with Stages I–II, as shown by the scores of the mini-mental state examination ($p < 0.001$), the frontal assessment battery ($p = 0.001$), and the regulatory function test ($p < 0.001$). These tests showed that the magnitude of CIs increased with the higher stage of CKD. Stages III–IV CKD is an independent predictor of CIs in persons with predialysis-stage kidney lesion. CIs were found to be related to hyperhomocysteinemia, anemia, abdominal obesity, left ventricular hypertrophy, and patient age. The signs of atherosclerotic lesion of the common carotid arteries and the indicators of arterial stiffness were also associated with the incidence and magnitude of CIs in CKD.

The detection of CIs in patients with early CKD allows one to timely initiate adequate therapy aimed particularly at improving cerebral circulation, eliminating the impact of risk factors, and slowing down the vascular remodeling. The management tactics for patients with CKD must involve the identification and correction of cardiovascular risk factors, and duplex scanning of the wall of the common carotid arteries may be used as a noninvasive method to assess the risk of the development and progression of CIs in predialysis CKD.

Key words: chronic kidney disease; cognitive impairments; risk factors.

Contact: Igor Vladimirovich Damulin; damulin@mmascience.ru

For reference: Rogova IV, Fomin VV, Damulin IV, et al. Vascular cognitive impairments in chronic kidney disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):11–18.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-11-18>

Хроническая болезнь почек (ХБП) является глобальной проблемой и представляет интерес не только для нефрологов, но и для кардиологов, неврологов. Медицинское и социальное значение ХБП определяется ее растущей распространенностью в мире, прогрессирующим течением с развитием терминальной почечной недостаточности, а также высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [1]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет около 58% всех причин смерти среди пациентов с додиализными стадиями ХБП [2].

Нарушения кровообращения отмечаются уже в ранних стадиях ХБП, а при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин частота их драматически возрастает [3]. Ведущим звеном поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП является ремоделирование сосудов — изменение их структуры и функции в ответ на воздействие патологических факторов. Ремоделирование сосудистой стенки при ХБП возникает под действием многочисленных сердечно-сосудистых факторов риска, как традиционных (артериальная гипертензия — АГ, в том числе изолированная систолическая АГ, метаболический синдром, курение), так и обусловленных непосредственно поражением почек (протеинурия, анемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, гипергомоцистеинемия) [3, 4]. С целью диагностики атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки применяют УЗИ общих сонных артерий, которое позволяет определить толщину комплекса интима — медиа (КИМ) и выявить атеросклеротические бляшки [5]. Утолщение КИМ общих сонных артерий является не только маркером субклинического атеросклероза, но и предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них при ХБП [6–8]. Тесная связь утолщения КИМ общих сонных артерий и риска развития цереброваскулярных осложнений, таких как инсульт и транзиторные ишемические атаки, доказана в ряде крупных исследований [9–11].

Повышение жесткости сосудистой стенки отражает процессы как атеросклеротического, так и артериосклеротического ремоделирования сосудов при ХБП и является независимым маркером сердечно-сосудистого риска у этой группы больных [7, 12–14]. «Золотым стандартом» оценки жесткости сосудистой стенки является измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), которое дает наиболее объективную и точную характеристику свойств сосудов [15]. Индекс аугментации (ИА), также применяемый для оценки ригидности и являющийся косвенным маркером повышения сосудистой жесткости, позволяет получить дополнительную информацию об отраженной волне. Он представляет собой разницу давления между ранним пиком, вызванным сердечной систолой, и поздним, появляющимся в результате отражения первой пульсовой волны, де-

лennую на центральное пульсовое давление.

У пациентов с ХБП ремоделирование сосудов головного мозга лежит в основе развития цереброваскулярной недостаточности, приводящей к острым и хроническим нарушениям мозгового кровообращения [16]. Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность сопровождается развитием когнитивных нарушений (КН), выраженность которых варьирует от минимальной дисфункции до степени деменции. В ряде исследований [17, 18] было показано увеличение частоты и выраженности КН по мере прогрессирования ХБП. Кроме того, КН у пациентов с ХБП развиваются раньше и выражены значительно, чем в общей популяции, что сопровождается заметным увеличением инвалидизации и смертности этих пациентов [19–21]. Таким образом, изучение факторов риска КН при ХБП является актуальным с точки зрения оптимизации лечебной и диагностической тактики, а также подходов к первичной и вторичной профилактике сосудистой деменции.

Цель исследования — изучение клинко-патогенетических особенностей формирования КН, в том числе влияния сердечно-сосудистых факторов риска и факторов, обусловленных почечной недостаточностью, на когнитивные функции, определение взаимосвязи КН с ремоделированием сосудистой стенки у пациентов с додиализными стадиями ХБП.

Пациенты и методы. В исследование включен 51 пациент (21 мужчина и 30 женщин) с ХБП, представленной паренхиматозными заболеваниями почек. Средний возраст больных составил 52 ± 10 лет. ХБП определяли как повреждение почек любой этиологии, сопровождающееся нарушением их структуры и/или функции в течение 3 мес и более. Стадии ХБП определяли в соответствии с классификацией Национального почечного фонда США (NKF K/DOQI, 2002). СКФ рассчитывали по сокращенной формуле Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD). Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 20 больных с ХБП I–II стадии (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², признаки поражения почек); во 2-ю группу — 31 пациент с ХБП III–IV стадии (СКФ 59–15 мл/мин/1,73 м²).

В исследование не включали пациентов с ХБП V стадии (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²), системными васкулитами, антифосфолипидным синдромом, системной красной волчанкой, печеночной недостаточностью, гипотиреозом или тиреотоксикозом, сердечно-сосудистой патологией, развившейся до начала болезни почек, злоупотребляющих алкоголем, имеющих ранее диагностированные нейродегенеративные заболевания.

Всем больным проводили анкетирование с целью выявления ограничений повседневной активности (шкала основной и инструментальной активности в повседневной

Таблица 1. Сравнительная клиничко-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа, ХБП I–II стадии (n=20)	2-я группа, ХБП III–IV стадии (n=31)
Возраст, годы	52±10	54±11
Мужчины	7 (35)	14 (45,2)
Документированная длительность ХБП, годы	6,0 [1,0; 12,5]	7,0 [4,0; 13,0]
Образование:		
среднее	2 (10)	6 (19,4)
среднее специальное	8 (40)	9 (29)
высшее	10 (50)	16 (51,6)
Наличие депрессии	8 (40)	18 (58,1)
Курящие	4 (20)	13 (41,9)
ТИА в анамнезе	1 (5)	1 (3,2)
СД 2-го типа	1 (5)	2 (6,4)
АГ	14 (70)	28 (90,3)
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,9 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,3]
Дислипотеинемия	19 (95)	22 (71)
ОТ, см	89 [84; 98]	96 [90; 107]
ИМТ, кг/м ²	27 [24; 31]	28 [25; 31]
Мочевая кислота, мкмоль/л	345,6 [306,0; 367,6]**	450,5 [340,8; 493,5]
Анемия	1 (5)	8 (25,8)
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,10 [1,05; 1,24]*	1,29 [1,10; 1,40]
PxCa, мг ² /дл ²	<55,0	<55,0
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,0 [11,4; 19,1]**	20,7 [17,0; 25,8]
Креатинин крови, мг/дл	0,9 [0,8; 1,0]***	1,7 [1,3; 2,3]
Протеинурия	14 (70)	16 (51,6)
Протеинурия, г/сут	1,5 [0,19; 4,16]	0,34 [0,2; 1,0]
Микроальбуминурия	4 (20)	13 (41,9)
ГЛЖ	3 (15)	6 (19,4)

Примечание. Данные представлены как число больных, в круглых скобках – процент больных. В остальных случаях данные представлены в виде $M \pm SD$, Me [LQ; UQ] (здесь и в табл. 2). * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ в сравнении со 2-й группой.

жизни – basic ADL и IADL), а также оценку эмоционального статуса (шкала депрессии Бека). Выполняли нейропсихологическое тестирование для выявления и оценки выраженности КН с использованием следующих тестов: 1) краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС); 2) теста «батарея лобной дисфункции»; 3) теста на заучивание 10 слов по методике А.Р. Лурия на кратковременную и 4) отсроченную память; 5) теста для оценки регуляторных функций (последовательное соединение букв и цифр). О более выраженном когнитивном дефекте в первых четырех тестах свидетельствует более низкий балл, в пятом – увеличение времени его выполнения (в секундах). Синдром умеренных КН (УКН) диагностировали в соответствии с модифицированными критериями R.S. Petersen и J. Touchon (2005).

Определяли окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ (кг/м²). Лабораторное обследование включало оценку суточной протеинурии и микроальбуминурии, общий анализ крови для выявления анемии (уровень гемоглобина <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин), биохимический анализ крови с определением натощак уровня глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, липидов, уровня гомоцистеина, а также кальция и фосфора для расчета фосфорно-кальциевого произведения (СахР). Эхокардиографическое исследование выполняли по стандартной методике, после чего рассчитывали фактическую массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux и D. Alonso (1986) и индексировали к площади поверхности тела (в м²). Критерием гипертрофии левого

Таблица 2. Сравнительная характеристика данных инструментального обследования пациентов

Показатель	1-я группа, ХБП I–II стадии (n=20)	2-я группа, ХБП III–IV стадии (n=31)
Утолщение КИМ	11 (55)	25 (80,6)
Толщина КИМ, мм	1,0 [0,7; 1,1]	1,2 [0,9; 1,6]
Наличие атеросклеротических бляшек	2 (10)*	17 (54,8)
Повышенный ИА	12 (60)	21 (67,7)
ИА, %	-10,4±27,72*	12,63±29,87
Повышенная СРПВ	11 (55)	21 (67,7)
СРПВ, м/с	9,82±2,65*	12,45±3,67

Примечание. * – $p < 0,01$ в сравнении со 2-й группой.

желудочка (ГЛЖ) считали индекс ММЛЖ ≥ 125 г/м². При проведении суточного мониторинга артериального давления – АД (СМАД) оценивали средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД, вариабельность показателей АД, индекс времени АГ, степень ночного снижения АД – суточный индекс (СИ) с выделением 4 типов: дипперы (СИ 10–20%), нон-дипперы (СИ 0–10%), найт-пикеры (СИ < 0%) и овер-дипперы (СИ > 20%). Ремоделирование сосудистой стенки диагностировали при увеличении толщины КИМ общих сонных артерий > 0,9 мм при ультразвуковом дуплексном сканировании. Атеросклеротическая бляшка определялась как локальное утолщение стенки сонной артерии со стороны просвета > 1,5 мм или утолщение КИМ > 50% в сравнении с окружающими участками [22]. Исследование жесткости сосудистой стенки по показателям СРПВ в аорте и ИА проводили с помощью артериографа TensioMed (TensioMed, Венгрия). В качестве критериев повышенных значений были приняты следующие: ИА $\geq -10\%$ для пульсаций, определяемых в плечевой артерии; СРПВ > 9,7 м/с.

Статистический анализ осуществляли с использованием статистической программы SPSS Statistics (IBM Corp.), версия 21.0. Нормальность распределения тестировали при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для количественных признаков рассчитывали среднее арифметическое значение \pm среднееквадратичное отклонение среднего ($M \pm SD$), медиану и верхний и нижний квартили – $Me [LQ; UQ]$. Для качественных признаков рассчитывали абсолютную частоту проявления признака в процентах. Оценку значимости различий в группах для переменных с интервальным типом шкалы проводили при помощи t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (в случае значимых отклонений от нормального распределения). Оценку значимости различий в группах для переменных с номинальным типом шкалы проводили при помощи точного критерия Фишера. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления связи между показателями использовали корреляционный анализ (непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена) с определением коэффициента корреляции (r) и уровня его значимости (p).

Результаты. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в

табл. 1. Больные с ХБП III–IV (n=31) и I–II (n=20) стадии достоверно различались по уровню гомоцистеина, мочевой кислоты, креатинина и неорганического фосфора в крови. При этом фосфорно-кальциевое произведение ни у одного из пациентов не превышало норму. По данным инструментального обследования, у пациентов с ХБП III–IV стадии средние показатели СРПВ и ИА, а также частота выявления атеросклеротических бляшек общих сонных артерий были достоверно выше, чем у больных ХБП I–II стадии (табл. 2). Значимых различий в средних показателях СМАД у пациентов этих групп не выявлено.

КН отмечены у 35 (68,6%) больных с ХБП. При ХБП III–IV стадии КН имелись достоверно чаще, чем при ХБП I–II стадии, – соответственно у 28 (90,3%) и 7 (35,0%) пациентов ($p < 0,001$). Статистически значимым было увеличение частоты КН при ХБП III–IV стадии по результатам КШОПС ($p < 0,001$), теста «батарея лобной дисфункции» ($p < 0,05$) и теста на регуляторные функции ($p < 0,001$). Нарушения кратковременной и отсроченной памяти отмечены у пациентов обеих групп, при этом их частота и выраженность в исследованных группах достоверно не различались. Отмечено ухудшение результатов КШОПС и тестов на функции лобных долей по мере увеличения стадии ХБП (табл. 3).

При анализе показателей когнитивных функций в зависимости от уровня образования и наличия депрессии достоверных различий в группах не получено. При оценке взаимосвязи выраженности КН с сердечно-сосудистыми факторами риска у пациентов с ХБП выявлена обратная корреляция результатов КШОПС с уровнем гомоцистеина крови ($r = -0,39$; $p < 0,01$), креатинина крови ($r = -0,59$; $p < 0,001$) и прямая – с уровнем гемоглобина ($r = 0,30$; $p < 0,05$). КН по результатам КШОПС достоверно чаще встречались у пациентов с ХБП при наличии гипергомоцистеинемии, чем без таковой (у 19/55,9% против 4/23,5% соответственно; $p < 0,05$), при наличии гиперкреатининемии, чем при ее отсутствии (у 19/67,9% против 4/17,4%; $p < 0,05$), и были более выражены при наличии анемии, чем при ее отсутствии (26 ± 2 против 28 ± 2 баллов; $p < 0,01$).

Установлена обратная связь между результатами теста на кратковременную память и возрастом ($r = -0,30$; $p < 0,05$), уровнем в крови гомоцистеина ($r = -0,33$; $p < 0,05$) и креатинина ($r = -0,28$; $p < 0,05$). Выявлена ассоциация показателей теста на отсроченную память с возрастом пациентов ($r = -0,28$; $p < 0,05$).

Таблица 3. Показатели когнитивных функций у пациентов по данным нейропсихологического тестирования

Показатель	ХБП I–II стадии (n=20)	ХБП III стадии (n=20)	ХБП IV стадии (n=11)
КШОПС, баллы	28,70±1,390***	27,35±1,387††	25,55±1,368
Тест «10 слов», баллы:			
кратковременная память	9,15±1,309	9,05±0,945	8,73±1,009
отсроченная память	7,60±1,698	7,20±1,576	7,09±2,023
Тест «батарея лобной дисфункции», баллы	16,95±0,945**	15,60±1,847†	14,09±2,023
Последовательное соединение цифр и букв, с	95,80±34,225***	125,75±45,254†	167,00±49,382

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ в сравнении с группой с ХБП III стадии; † – $p < 0,05$, †† – $p < 0,01$, ††† – $p < 0,001$ в сравнении с группой с ХБП IV стадии.

Отмечена связь между результатами теста «батарея лобной дисфункции» и уровнем гемоглобина в крови ($r=0,29$; $p < 0,05$). При этом более выраженные КН по результатам теста «батарея лобной дисфункции» отмечались у больных с ХБП с микроальбуминурией, чем без таковой (15 [13; 17] против 17 [16; 17] баллов; $p < 0,05$), и с ГЛЖ в сравнении с ее отсутствием (14 [14; 16] против 17 [15; 17] баллов; $p < 0,05$).

Результаты теста на регуляторные функции коррелировали с возрастом ($r=0,51$; $p < 0,001$), ОТ ($r=0,37$; $p < 0,01$), уровнем в крови неорганического фосфора ($r=0,45$; $p < 0,01$), гомоцистеина ($r=0,43$; $p < 0,01$), креатинина ($r=0,38$; $p < 0,01$). Кроме того, нарушения регуляторных функций были более выраженными у мужчин, чем у женщин (140±51 против 111±45 с; $p < 0,05$), и чаще встречались у пациентов с гипергомоцистеинемией, гиперкреатининемией и абдоминальным ожирением, чем у пациентов без гипергомоцистеинемии (у 19/55,9% против 4/23,5%; $p < 0,05$), гиперкреатининемии (у 18/64,3% против 5/21,7%; $p < 0,01$) и абдоминального ожирения (у 21/ 53,8% против 2/16,7%; $p < 0,05$).

Клинико-демографические, лабораторные показатели и показатели когнитивных функций с достоверной корреляцией были включены в многофакторный регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия). Было выявлено, что независимыми предикторами КН у больных с додиализными стадиями ХБП являются III–IV стадия болезни (ОШ 27,32; 95% ДИ 4,3–172,9; $p < 0,001$) и более старший возраст (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,02–1,22; $p < 0,05$).

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между КИМ, СРПВ, ИА и клиническими данными у пациентов с додиализными стадиями ХБП (n=51)

Показатель	КИМ, мм	СРПВ, м/с	ИА, %
Возраст, годы	0,473***	0,372**	0,302*
Длительность ХБП, годы	0,296 *	Н/д	Н/д
ОТ, см	0,345*	0,419**	Н/д
ИМТ, кг/м ²	Н/д	0,311*	Н/д
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,307*	Н/д	Н/д
Неорганический фосфор крови, ммоль/л	0,355 *	Н/д	0,351*
Гомоцистеин крови, мкмоль/л	н/д	0,325*	0,355*
Креатинин крови, мг/дл	0,385**	0,367**	0,298*

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$. Н/д – связь недостоверна.

При оценке взаимосвязи КН с признаками ремоделирования сосудистой стенки у больных с додиализными стадиями ХБП была выявлена корреляция между результатами теста КШОПС и толщиной КИМ ($r=-0,29$; $p < 0,05$), СРПВ ($r=-0,42$; $p < 0,01$) и ИА ($r=-0,39$; $p < 0,01$). Установлена связь между результатами теста на регуляторные функции и толщиной КИМ ($r=0,44$; $p < 0,01$), СРПВ ($r=0,34$; $p < 0,05$) и ИА ($r=0,28$; $p < 0,05$).

Пациенты с атеросклеротическими бляшками в общих сонных артериях в сравнении с пациентами без таковых имели более выраженные КН по результатам КШОПС (27 [27; 29] против 28 [27; 29] баллов; $p < 0,05$), теста на кратковременную память (9 [8; 9] против 10 [9; 10] баллов; $p < 0,05$) и теста на регуляторные функции (154±52 против 105±37 с; $p < 0,01$). У пациентов с атеросклеротическими бляшками также была выше, чем у лиц без бляшек, частота КН по результатам КШОПС (у 14/73,7% против 9/28,1%; $p < 0,01$) и теста на регуляторные функции (у 13/68,4% против 10/31,3%; $p < 0,05$). В группе пациентов с утолщением КИМ общих сонных артерий по сравнению с больными с ХБП с нормальной толщиной сосудистой стенки отмечалось увеличение частоты КН по результатам КШОПС (у 20/55,6% против 3/20%; $p < 0,05$) и теста на регуляторные функции (у 21/58,3% против 2/13,3%; $p < 0,01$).

Коэффициенты корреляции между КИМ, СРПВ, ИА и клиническими данными у пациентов с додиализными стадиями ХБП представлены в табл. 4. Как показал сравни-

тельный анализ, утолщение КИМ общих сонных артерий чаще встречалось у пациентов с ХБП с АГ, чем без АГ (у 33/78,6% против 3/33,3%; $p < 0,05$), абдоминальным ожирением, чем без такового (у 32/82,1% против 4/33,3%; $p < 0,01$), и гиперкреатининемией, чем при ее отсутствии (у 24/85,7% против 12/52,2%; $p < 0,05$). Атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях чаще выявлялись у пациентов с гипергомоцистеинемией (у 18/52,9% против 1/5,9%; $p < 0,01$) и гиперкреатининемией, чем у больных с их нормальным уровнем (у 16/57,1% против 3/13%; $p < 0,01$).

Показатели СРПВ были значительно выше у пациентов с анемией, АГ и абдоминальным ожирением, чем у больных без анемии (13,78±3,69 и 10,91±3,32 м/с соответственно; $p < 0,05$), АГ (11,2 [9,11; 14,40] и 7,45 [6,58; 10,0] м/с; $p < 0,05$) и абдоминального ожирения (12,11±3,51 и 9,16±2,58 м/с соответственно; $p < 0,05$). Повышение ИА при абдоминальном ожирении отмечалось чаще, чем при его отсутствии: у 29 (74,4%) и 4 (33,3%) пациентов соответственно ($p < 0,05$).

При оценке связи КН с показателями СМАД была выявлена корреляция теста на кратковременную память с дневным пульсовым давлением ($r = -0,28$; $p < 0,05$), ночной вариабельностью САД ($r = -0,49$; $p < 0,01$) и ночной вариабельностью ДАД ($r = -0,3$; $p < 0,05$); теста на отсроченную память с суточной вариабельностью САД ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и ночной вариабельностью САД ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

Обсуждение. Результаты исследования частоты и выраженности КН при ХБП в целом согласуются с результатами ранее выполненных исследований, подтверждая, что хроническая почечная недостаточность является независимым предиктором развития и прогрессирования когнитивной дисфункции. Так, установлено, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² сопровождается увеличением риска развития КН на 11–27% [23, 24]. В исследовании S.L. Seliger и соавт. [25] было продемонстрировано повышение риска развития деменции у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести на 37% в сравнении с лицами того же возраста, но без почечной недостаточности. Частота и степень выраженности КН возрастают по мере прогрессирования ХБП независимо от демографических показателей и сопутствующих заболеваний [26, 27]. Выявленная связь сыровоточного уровня креатинина, характеризующего фильтрационную функцию почек, с КН также свидетельствует в пользу влияния ХБП на познавательные функции, что согласуется с данными литературы [28].

У наших пациентов признаки ремоделирования сосудистой стенки отмечались уже в начальных стадиях ХБП и были более выражены при III–IV стадиях. Выявлена связь ремоделирования сосудистой стенки с сердечно-сосудистыми факторами риска, как традиционными (возраст, АГ, ожирение), так и обусловленными поражением почек (гипергомоцистеинемия, анемия). Ремоделирование стенки сосудов головного мозга во многом объясняет развитие и прогрессирование КН у пациентов с ХБП. Утолщение КИМ – маркер субклинического атеросклероза – является независимым предиктором КН, что было показано в крупном исследовании INVADE (Intervention project on cerebrovascular diseases and dementia in the district of Ebersberg) [29], а также в ряде других работ [30, 31]. В исследовании EVA (Etude du Vieillessement Arteriel, France) [32] отмечена связь утолщения

КИМ и наличия атеросклеротических бляшек с когнитивной дисфункцией у мужчин старшего возраста. Признаки атеросклероза, выявляемые в общей сонной артерии, демонстрируют значимую связь с КН как у молодых пациентов, так и у лиц старшей возрастной группы [33]. В нашем исследовании у пациентов с ХБП утолщение КИМ и наличие атеросклеротических бляшек также были ассоциированы с увеличением частоты и выраженности КН.

В ряде исследований [34–38] отмечена связь повышения жесткости сосудистой стенки с КН после поправки на уровень образования, возраст, пол, САД, антигипертензивную терапию и другие факторы. Показатели жесткости сосудистой стенки, в частности СРПВ, неуклонно увеличиваются по мере прогрессирования КН до степени УКН и деменции [35, 38]. По данным ряда авторов [34–38], повышение СРПВ расценивается как значимый предиктор развития когнитивной дисфункции. Результаты нашего исследования подтверждают связь повышения жесткости сосудистой стенки, оцененной по показателям СРПВ и ИА, с выраженностью КН у больных с ХБП I–IV стадии. Таким образом, можно предположить, что исследование состояния сосудистой стенки с выявлением признаков ее ремоделирования может служить методом оценки риска развития и прогрессирования КН при додиализных стадиях ХБП.

Нарушения кратковременной и отсроченной памяти были выявлены при всех додиализных стадиях ХБП, однако их частота и выраженность в исследуемых группах не различались. Эти нарушения в меньшей степени демонстрировали связь с признаками ремоделирования сосудистой стенки и в большей – с возрастом пациентов и показателями СМАД, прежде всего вариабельностью АД.

Сердечно-сосудистым фактором риска КН, связанным непосредственно с поражением почек, является гипергомоцистеинемия. У больных с ХБП гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска КН, увеличивающим риск развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера [39]. В основе формирования КН при гипергомоцистеинемии лежат механизмы ремоделирования церебральных сосудов, увеличение нейротоксичности β-амилоида и апоптоза [40, 41]. Наше исследование наряду с другими работами [42, 43] показало значимую корреляцию плазменного уровня гомоцистеина с КН у пациентов с ХБП.

Важным фактором риска КН при ХБП является анемия, приводящая к церебральной гипоксии и нарушению энергетического метаболизма клеток головного мозга, что может вызвать необратимое повреждение нервной ткани [44]. В нашей работе снижение уровня гемоглобина и наличие анемии были связаны с увеличением выраженности КН.

При анализе связи УКН с сердечно-сосудистыми факторами риска нам не удалось оценить связь когнитивной дисфункции с АГ, микроальбуминурией и дислипидемией, так как эти факторы отмечались у подавляющего большинства пациентов с ХБП, что не позволило провести полноценный сравнительный анализ в данных подгруппах.

Выявление у пациентов с ХБП КН в ранних стадиях позволяет вовремя начать адекватную терапию, направленную, в частности, на улучшение церебрального кровообращения, устранение действия факторов риска и замедление сосудистого ремоделирования. Это дает возможность предотвратить или замедлить развитие сосудистой деменции и острых сосудистых осложнений, сохра-

нить удовлетворительное качество жизни, улучшить прогноз и выживаемость больных.

Таким образом, прогрессирование ХБП от начальной стадии до преддиализной ассоциировано с ростом частоты и выраженности КН. Это связано с ремоделированием стенки сосудов головного мозга и развитием цереброваскулярной недостаточности под действием сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе обусловленных поражением почек (анемия, гипергомоцистеинемия, гиперфосфатемия). Независимыми предикторами развития

КН являются ХБП III–IV стадии и старший возраст пациентов. Тактика ведения больных ХБП должна включать выявление и коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска, а исследование состояния стенки общих сонных артерий с помощью дуплексного сканирования можно использовать в качестве неинвазивного метода оценки риска развития и прогрессирования КН у лиц с додиализными стадиями болезни. С этой же целью может быть рекомендовано исследование сосудистой жесткости с определением СРПВ и ИА.

ЛИТЕРАТУРА

1. United States Renal Data System. Excerpts from the 2000 U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:1–279.
2. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2034–47. Epub 2006 May 31.
3. Кутырина ИА. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. В кн.: Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 608–16. [Kutyryna IA. Vascular remodeling in chronic renal failure. In: *Neфроlogiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Nephrology. National Guide]. Mukhin NA, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 608–16.]
4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39 (2 Suppl 1):S1–266.
5. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Швецов МЮ. Почечная недостаточность как фактор «старения» сосудов. Терапевтический архив. 2007;(6):49–52. [Kutyryna IM, Rudenko TE, Shvetsov MYu. Renal failure as a factor in the aging of blood vessels. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007;(6):49–52. (In Russ.)].
6. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens*. 2002 Dec;20(12):2317–25.
7. Karras A, Haymann JP, Bozec E, et al. On behalf of the Nephro Test Study Group. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1451–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197210. Epub 2012 Oct 22.
8. Sato M, Ogawa T, Sugimoto H, et al. Relation of carotid intima-media thickness and silent cerebral infarction to cardiovascular events and all-cause mortality in chronic hemodialysis patients. *Intern Med*. 2012;51(16):2111–7. Epub 2012 Aug 15.
9. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997 Sep 2;96(5):1432–7.
10. Simons PC, Algra A, Bots ML, et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation*. 1999 Aug 31;100(9):951–7.
11. Miwa K, Hoshi T, Hougaku H, et al. Silent cerebral infarction is associated with incident stroke and TIA independent of carotid intima-media thickness. *Intern Med*. 2010;49(9):817–22. Epub 2010 Apr 30.
12. Милованова ЛЮ, Николаев АЮ, Милованов ЮС. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний при ХПН. Нефрология и диализ. 2002;(2):113–7. [Milovanova LYu, Nikolaev AYu, Milovanov YuS. Hyperphosphatemia as a risk factor for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Neфроlogiya i dializ*. 2002;(2):113–7. (In Russ.)].
13. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999 May 11;99(18):2434–9.
14. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003 May;34(5):1203–6. Epub 2003 Apr 3.
15. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. for the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588–605. Epub 2006 Sep 25.
16. Clozel M, Kuhn H, Hefti F, Baumgartner HR. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 1991 Aug;18(2):132–41.
17. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008 Apr;15(2):123–32. doi: 10.1053/j.ackd.2008.01.010.
18. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, et al. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci*. 1995 Dec;134(1–2):83–8.
19. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jul;16(7):2127–33. Epub 2005 May 11.
20. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition study. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jul;15(7):1904–11.
21. Slinin Y, Paudel ML, Ishani A, et al. Kidney function and cognitive performance and decline in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Nov;56(11):2082–8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01936.x. Epub 2008 Sep 15.
22. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):93–111; quiz 189–90. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
23. Kurella Tamura M, Yaffe K, Shlipak MG, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jan;45(1):66–76.
24. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Aug;52(2):227–34. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.05.004. Epub 2008 Jun 30.
25. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition study. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jul;15(7):1904–11.
26. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008 Apr;15(2):123–32. doi: 10.1053/j.ackd.2008.01.010.
27. Khatri M, Nickolas T, Moon YP, et al. CKD associates with cognitive decline. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov;20(11):2427–32. doi: 10.1681/ASN.2008101090. Epub 2009 Sep 3.
28. Elias MF, Elias PK, Seliger SL, et al. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug;24(8):2446–52. doi: 10.1093/ndt/gfp107. Epub 2009 Mar 18.

29. Sander K, Bickel H, Förstl H, et al. Carotid intima-media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Apr;25(4):389–94. doi: 10.1002/gps.2351.
30. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, et al. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2007;28(4):207–13. Epub 2007 Sep 11.
31. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, et al. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):3180–5. doi: 10.1161/STROKEHA.109.557280. Epub 2009 Jul 30.
32. Auperin A, Berr C, Bonithon-Kopp C, et al. Ultrasonographic assessment of carotid wall characteristics and cognitive functions in a community sample of 59- to 71-year-olds. The EVA Study Group. *Stroke*. 1996 Aug;27(8):1290–5.
33. Zhong W, Cruickshanks KJ, Huang GH, et al. Carotid atherosclerosis and cognitive function in midlife: the Beaver Dam Offspring Study. *Atherosclerosis*. 2011 Nov;219(1):330–3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.013. Epub 2011 Jul 20.
34. Rabkin SW. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):541–9. doi: 10.3233/JAD-2012-120757.
35. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2193–7. Epub 2005 Sep 8.
36. Fujiwara Y, Chaves PH, Takahashi R, et al. Arterial pulse wave velocity as a marker of poor cognitive function in an elderly community-dwelling population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 May;60(5):607–12.
37. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, et al. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens*. 2005 Jun;23(6):1211–6.
38. Mizushima Y, Oobasawa H, Yoshida S, et al. Pulse wave velocity in persons with vascular dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Sep;51(9):1329–30.
39. Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ*. 2004 Oct 12;171(8):897–904.
40. Дамулин ИВ. Патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты сосудистых когнитивных нарушений. *Consilium Medicum*. 2006;(8):80–5. [Damulin IV. Pathogenetic, diagnostic and therapeutic aspects of vascular cognitive impairment. *Consilium Medicum*. 2006;(8):80–5. (In Russ.)].
41. Stein G, Müller A, Busch M, et al. Homocysteine, its metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients. *Kidney Int Suppl*. 2001 Feb;78:S262–5.
42. Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, et al.; Rotterdam Scan Study. Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2002 Nov 12;59(9):1375–80.
43. Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15;226(1–2):25–9.
44. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 328 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 328 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.

Лебедева Е.Р.¹, Кобзева Н.Р.¹, Гилев Д.В.², Олесен Е.³

¹ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²Высшая школа экономики Уральского федерального университета, ³Университет Копенгагена, Дания

¹620219, Екатеринбург, ул. Репина, 3

²620002, Свердловская область, Екатеринбург, ул. Мира, 19

³Norregade 10, 1165 Kobenhavn, Denmark

Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона

Целью настоящей работы был анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли (ГБ) в разных социальных группах Уральского региона.

Пациенты и методы. Исследование включало 3124 человека, которые входили в три группы: 1) студенты (1042 человек, из них 719 женщин, средний возраст 20,6 года, возрастной интервал 17–40 лет); 2) рабочие (1075 человек, из них 146 женщин, средний возраст 40,4 года, возрастной интервал 21–67 лет); 3) доноры крови (1007 человек, из них 484 женщины, средний возраст 34,1 года, возрастной интервал 18–64 лет). Все лица, включенные в исследование, были проинтервьюированы с использованием полуструктурированного интервью, проведенного лицом к лицу, которое включало характеристику ГБ, а также предшествующий диагноз и лечение ГБ. Диагноз ГБ был поставлен с использованием Международной классификации головных болей версии 3 бета.

Результаты и обсуждение. Выявлены следующие факторы, снижающие качество диагностики и лечения ГБ во всех исследуемых группах: 1) низкая обращаемость к врачам. Несмотря на высокую распространенность всех видов первичной ГБ в 3 группах (67%), лишь 496 (23%) из 2110 участников с ГБ обращались к врачу по этому поводу. Среди лиц, страдающих ГБ, наиболее часто обращались к врачу студенты (35%, 342 из 968), реже всего – рабочие (13%, 60 из 457) и доноры (14%, 94 из 685); 2) неполноценная диагностика ГБ. Лишь 12% пациентов был правильно поставлен диагноз мигрени и 11,7% – головной боли напряжения (ГБН); 3) практически полное отсутствие профилактического лечения ГБ. Большинство пациентов использовали средства для купирования приступов ГБ, профилактическое лечение получали 2 (0,4%) пациента при лечении мигрени и ни один из пациентов с ГБН.

Необходимы совершенствование диагностики и лечения первичных ГБ и разработка новых российских клинических рекомендаций по ведению больных на основе международных стандартов.

Ключевые слова: первичная головная боль; мигрень; головная боль напряжения; диагностика; лечение.

Контакты: Елена Разумовна Лебедева; cosmos@k66.ru

Для ссылки: Лебедева ЕР, Кобзева НР, Гилев ДВ, Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;(1):19–26.

Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region

Lebedeva E.R.¹, Kobzeva N.R.¹, Gilev D.V.², Olesen E.³

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ²Higher School of Economics, Ural Federal University;

³University of Copenhagen, Denmark

¹3, Repin St., Yekaterinburg 620219

²19 Mir St., Yekaterinburg 620002

³Norregade 10, 1165 Kobenhavn, Denmark

Objective: to analyze the quality of diagnosis and treatment of primary headache (HA) in different social groups of the Ural Region.

Patients and methods. The study enrolled 3124 persons who were divided into three groups: 1) 1042 students; of them there were 719 women; mean age 20.6 years; range 17–40 years; 2) 1075 workers; of them there were 146 women; mean age 40.4 years; range 21–67 years; 3) 1007 blood donors; of them there were 484 women; mean age, 34.1 years; range 18–64 years. Semi-structured interviews involving the characteristics of HA and its prior diagnosis and treatment were conducted face-to-face in all those included in the study. HA was diagnosed using the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version.

Results and discussion. The following factors decreasing the quality of diagnosis and treatment of HA were identified in all the study groups: 1) low physician visit rates. Despite the high prevalence of all types of primary HA in 3 groups (67%), only 496 (23%) out of 2110 participants with HA visited their physician with this problem. Among the patients with HA, physicians were visited most often by 342 (35%) out of 968 students, least often by 60 (13%) out of 457 workers and by 94 (14%) out of 685 donors; 2) inadequate diagnosis of HA. Only 12 and 11.7% of the patients were correctly diagnosed with migraine and tension HA (THA), respectively; 3) the practically complete absence of preventive treatment for HA. The majority of patients used drugs to arrest HA attacks; preventive treatment for migraine was performed in 2 (0.4%) and not performed in any of the patients with THA.

It is necessary to improve the diagnosis and treatment of primary HA and to elaborate new Russian clinical guidelines for patient management on the basis of international standards.

Key words: *primary headaches; migraine; tension headache; diagnosis; treatment.*

Contact: *Elena Razumovna Lebedeva; cosmos@k66.ru*

For reference: *Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015; (1):19–26.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-19-26>

В настоящее время во всем мире проводятся анализ распространенности первичной головной боли (ГБ), факторов, ассоциированных с ее развитием, а также анализ организации медицинской помощи и ведения таких пациентов в рамках «Всемирной кампании по борьбе с головными болями» под эгидой ВОЗ. ГБ относится к заболеваниям, существенно ухудшающим работоспособность и качество жизни. По данным ВОЗ, в мире мигрень занимает 19-е место среди лидирующих причин временной нетрудоспособности в связи с отсутствием на работе по причине сильной ГБ [1, 2]. В развитых странах мигрень занимает 7-е место среди заболеваний, приводящих к временной нетрудоспособности [3]. В России потеря рабочего времени в связи с первичной ГБ в течение последних 3 мес составила $1,9 \pm 4,2$ дня [4]. По данным анализа [4], ежегодные косвенные расходы в связи с ГБ в России достигают 22,8 млрд долларов США, что составляет 1,75% внутреннего валового продукта.

Во всех странах мира имеются проблемы оказания качественной медицинской помощи пациентам с ГБ, что связано с ее неполноценной диагностикой и лечением. Кроме того, во многих странах лица, страдающие ГБ, занимаются самолечением и редко обращаются за медицинской помощью. Многие врачи неправильно понимают механизм развития первичной ГБ, считая ее симптомом другого заболевания, и в связи с этим чрезмерно используют магнитно-резонансную томографию (МРТ) и рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) головного мозга, УЗИ сосудов головного мозга и шеи, рентгенографию позвоночника и др. В результате нередко клинически незначимая патология головного мозга (киста прозрачной перегородки, пустое турецкое седло, гипоплазия позвоночной артерии) интерпретируется как причина ГБ. Незнание основ диагностики ГБ, предполагающей использование Международной классификации головных болей, является основной причиной неправильной диагностики и лечения у таких пациентов [5, 6]. Ошибки в организации медицинской помощи больным с ГБ и их ведении различаются не только в разных странах, но и внутри каждой страны, а также в разных социальных группах. В связи с этим необходим их тщательный анализ для последующего совершенствования диагностики и лечения ГБ.

Цель настоящей работы — оценка качества диагностики и лечения первичной ГБ в разных социальных группах Уральского региона.

Пациенты и методы. Исследуемые группы. Исследование включало 3124 пациента (из них 1349 женщин), средний возраст — 31,7 года, возрастной интервал 17–67 лет. Все участники входили в три социальные группы: 1) студенты (1042 человек, из них 719 женщин, средний возраст 20,6 года, возрастной интервал 17–40 лет); 2) рабочие (1075 человек, из них 146 женщин, средний возраст 40,4 года, возрастной интервал 21–67 лет); 3) доноры крови (1007 человек, из них 484 жен-

щины, средний возраст 34,1 года, возрастной интервал 18–64 лет). Студенты, включенные в исследование, учились на I–VI курсах Уральского государственного медицинского университета. Большинство студентов — жители Екатеринбургa, 7% — жители других городов Свердловской области, 0,5% — жители других городов России и лишь 0,1% — жители деревень. Все рабочие обслуживали добычу нефти и газа на предприятии «Сургутнефтегаз» (бурильщики, машинисты, электромонтеры, операторы). Большинство рабочих — 982 (91,3%) — были жителями Сургута, 93 (8,7%) — жителями других городов России. Большинство доноров крови проживали в Екатеринбурге и лишь 2% — в других городах Свердловской области. Эта группа включала людей разных профессий. Большинство участников трех групп представляли средний социальный слой, и лишь несколько (1,1%) имели низкий социальный статус, все они входили в группу доноров.

Критерии включения в исследование:

- пациент имеет первичную ГБ (мигрень, головная боль напряжения, кластерная ГБ);
- пациент может дать характеристику ГБ;
- пациент согласен на проведение дополнительных исследований и последующее наблюдение в течение 1 года после первоначального обследования.

Критерии исключения из исследования:

- пациент имеет в анамнезе или на момент интервью тяжелую неврологическую или соматическую патологию;
- пациент имеет нарушения памяти или речи, препятствующие сбору анамнеза и интервью.

Мы выбрали эти 3 социальные группы, исходя из доступности проведения исследования и наличия достаточного количества его участников. Доноры крови были включены в исследование, поскольку эта группа использовалась нами ранее для проведения исследований и мы знали о высоком проценте участия и возможности быстрого набора большого количества лиц в эту группу. Хотя эта группа включает людей разных профессий, это отдельная социальная группа, согласно социологическому определению. Социальная группа — объединение людей, имеющих общий значимый социальный признак, основанный на их участии в некоторой деятельности, выполнении общественно необходимой функции в структуре общественного разделения труда и деятельности. Рабочие были проинтервьюированы во время ежегодного медицинского осмотра на предприятии. Студенты медицинского университета были включены в исследование после лекции, посвященной ГБ, после которой у многих из них появился интерес к этому исследованию. Доноры крови были проинтервьюированы во время сдачи крови.

Сбор данных для исследования. Исследование было проведено с сентября 2012 г. по август 2013 г. Все лица, включенные в исследование, были проинтервьюированы с использованием полуструктурированного интервью, прове-

денного врачом неврологом и специально обученными студентами. Были проинтервьюированы все, кто дал на это согласие, отбор участников проводили также на основании критериев включения и исключения. Процент участия в этом исследовании у студентов медицинского университета составил 95, у рабочих предприятия «Сургутнефтегаз» – 97, у доноров – 98. В связи с высоким процентом участия в исследовании мы не проводили анализ отказа от участия.

Полуструктурированное интервью было модифицировано и расширено с использованием ранее валидизированного интервью [7]. Оно включало 4 части: 1) персональные данные (возраст, пол, профессия, номер телефона); 2) детальная характеристика ГБ; 3) информация о факторах, ассоциированных с развитием ГБ; 4) информация о предшествующих консультациях по поводу ГБ, предшествующем диагнозе и лечении.

Мы не включали в исследование пациентов, у которых были упущены важные данные или с которыми было невозможно связаться для сбора недостающих данных по телефону. На этом основании мы исключили 125 участников, и еще 5 были исключены на основании критериев исключения. Таким образом, общее количество лиц, включенных в исследование, составило 3124.

Статистический анализ. Произведен расчет общей и стандартизированной по полу распространенности в течение 1 года первичных ГБ. Связанные с полом различия в распространенности ГБ были изучены в 3 социальных группах с использованием непарного t-теста и критерия χ^2 . Общая распространенность ГБ, предшествующие консультации, диагнозы и лечение были рассчитаны в процентах. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) были рассчитаны с использованием логит-регрессии. Значения $p < 0,05$ являлись статистически значимыми.

При расчете каждого параметра учитывали только тех участников, у которых имелись данные по этому параметру, поэтому в таблицах количество участников по отдельным параметрам может быть ниже, чем общее количество участников в каждой группе.

Этические аспекты. Этический комитет Уральского государственного медицинского университета одобрил данное исследование. Все участники были информированы о цели исследования. Подписанное информированное согласие на исследование было получено от всех участников.

Результаты. Клинические характеристики 3 социальных групп представлены в табл. 1. Эти группы были разнородными по полу и возрасту. Мужчины преобладали в группе рабочих (86%), женщины – в группе студентов (69%), в группе доноров количество мужчин (52%) и женщин (48%) было почти равным. Самый молодой средний возраст в этих группах был у студентов (21 год), самый старший средний возраст – у ра-

Таблица 1. Клиническая характеристика участников 3 социальных групп

Характеристика	Доноры крови (n=1007)	Рабочие (n=1075)	Студенты (n=1042)	Все группы (n=3124)
Мужчины	523 (52)	929 (86)	323 (31)	1775 (57)
Средний возраст	33 [19–61]	39,8 [21–67]	20,9 [17–38]	31,3 [17–67]
Женщины	484 (48)	146 (14)	719 (69)	1349 (43)
Средний возраст	35,6 [18–64]	43,2 [25–62]	20,5 [17–40]	33,1 [17–64]
Всего	1007	1075	1042	3124
Средний возраст	34,2 [18–64]	40,4 [21–67]	20,6 [17–40]	31,7 [17–67]
ГБ:				
мужчины	323 (61,8)	356 (38,3)	284 (87,9)	963 (54,3)
женщины	362 (74,8)	101 (69,2)	684 (95,1)	1147 (85)
всего	685 (68)	457 (42,5)	968 (92,9)	2110 (67,5)
Мигрень:				
женщины	94 (19,4)*	27 (18,5)	250 (34,7)	371 (27,5)
мужчины	25 (4,8)	52 (5,6)	48 (14,8)	125 (7)
всего	119 (11,8)	79 (7,3)	298 (28,6)	496 (15,9)
ГБН:				
женщины	318 (65,7)	96 (65,7)	552 (76,7)	966 (71,6)
мужчины	311 (59,5)	302 (32,5)	256 (79,2)	869 (48,9)
всего	629 (62,5)	398 (37,0)	808 (77,5)	1835 (58,7)

Примечание. В квадратных скобках – возрастной интервал; в круглых скобках – процент больных (здесь и в табл. 2–4). * – процент рассчитан с использованием общего числа мужчин/женщин в каждой группе.

бочих (40 лет), доноры занимали промежуточное положение по среднему возрасту (34 года). Не выявлено статистически значимых различий в среднем возрасте у мужчин и женщин внутри каждой группы.

Студенты имели самую высокую распространенность первичной ГБ в течение года (93%), как мигрени (29%), так и ГБН (77%). У рабочих отмечена наименьшая распространенность всех видов первичной ГБ (42%), а также мигрени (7%) и ГБН (37%). Доноры занимали промежуточное положение: распространенность всех видов первичной ГБ в течение года составила 68%, мигрени – 12%, ГБН – 62%.

Несмотря на высокую распространенность всех видов первичной ГБ в 3 группах (67%), лишь 496 из 2110 участников с ГБ (23%) обращались к врачам в связи с этим заболеванием (табл. 2). Наиболее часто обращались к врачам студенты (35%, 342 из 968), реже всего – рабочие (13%, 60 из 457) и доноры (14%, 94 из 685). Мы подразделили каждую группу на 2 подгруппы в соответствии с наличием диагноза мигрени или ГБН согласно Международной классификации головных болей версии 3 бета. Не выявлено статистически значимой разницы в обращениях к врачам лиц, страдающих мигренью или ГБН. Из 496 консультировавшихся по поводу ГБ участников 53% обращались к неврологу и 41% – к терапевту. Часть студентов (17%) отметили, что по поводу ГБ обращались к педиатру. Лишь незначительное количество участников (8,7%) в связи с ГБ посетили остеопата, кардиолога и физиотерапевта. Среди лиц, обратившихся за медицинской помощью, инструментальные методы диагностики были назначены половине (52,6%). Наиболее часто использовались УЗИ сосудов головного мозга и шеи (17%), МРТ головного мозга (16%), а

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. *Предыдущие консультации и обследования у участников 3 социальных групп с мигренью и ГБН*

Предыдущие консультации и обследования	Доноры крови (n=94)		Рабочие (n=60)		Студенты (n=342)		Все группы (n=496)	
	мигрень (n=53)	ГБН (n=41)	мигрень (n=33)	ГБН (n=27)	мигрень (n=180)	ГБН (n=162)	мигрень (n=266)	ГБН (n=230)
Терапевт	14 (26,4)	19 (46,3)	8 (24,2)	24 (74,1)	83 (46,1)	101 (62,4)	105 (39,5)	144 (62,6)
Невролог	15 (28,3)	26 (63,4)	6 (18,2)	23 (70,4)	139 (72,2)	143 (88,3)	160 (60,1)	192 (83,5)
Остеопат	1 (1,9)	5 (12,2)	0	0	8 (4,4)	8 (4,9)	9 (3,4)	13 (5,6)
Физиотерапевт	1 (1,9)	6 (14,6)	0	0	7 (3,9)	6 (3,7)	8 (3,0)	12 (5,2)
Кардиолог	1 (1,9)	0	0	0	0	0	1 (0,4)	0
Педиатр	0	0	0	0	26 (14,4)	32 (19,8)	26 (9,8)	32 (13,9)
ЭЭГ	2 (3,8)	5 (12,2)	0	3 (11,1)	32 (17,8)	27 (16,7)	34 (12,8)	35 (15,2)
КТ головного мозга	3 (5,7)	0	0	0	7 (3,9)	11 (6,8)	10 (3,7)	11 (4,5)
МРТ головного мозга	4 (7,6)	12 (29,3)	0	12 (44,4)	24 (13,3)	26 (16,1)	28 (10,5)	50 (21,7)
Рентгенография ШОП	2 (3,8)	11 (26,8)	0	0	32 (17,8)	33 (20,4)	34 (12,8)	44 (19,1)
УЗИ сосудов мозга и шеи	3 (5,7)	11 (26,8)	0	7 (25,9)	34 (18,9)	29 (17,9)	37 (13,9)	47 (20,4)

также рентгенография шейного отдела позвоночника – ШОП (16%) и электроэнцефалография – ЭЭГ (14%); КТ головного мозга была назначена в 4% случаев.

В табл. 3 представлены предшествующие диагнозы у участников 3 групп, в прошлом консультировавшихся у врачей по поводу ГБ. Эти диагнозы представлены в сравнении

с поставленными нами диагнозами мигрени или ГБН у каждого участника в соответствии с Международной классификацией головных болей версии 3 бета. Из всех посещавших врачей участников лишь у 12% был правильно поставлен диагноз «мигрень» и у 11,7% – «головная боль напряжения». Неправильный диагноз имели 42% пациента с мигре-

Таблица 3. *Предшествующие диагнозы у участников 3 социальных групп с мигренью и ГБН, консультировавшихся ранее по поводу ГБ*

Предыдущий диагноз	Доноры крови (n=94)		Рабочие (n=60)		Студенты (n=342)		Все группы (n=496)	
	мигрень (n=53)	ГБН (n=41)	мигрень (n=33)	ГБН (n=27)	мигрень (n=180)	ГБН (n=162)	мигрень (n=266)	ГБН (n=230)
Вегето-сосудистая дистония	8 (15,1)	33 (80,5)	7 (21,2)	9 (33,3)	98 (54,4)	124 (76,5)	113 (42,5)	166 (72,2)
Дисциркуляторная энцефалопатия	2 (3,8)	1 (2,4)	1 (3)	2 (7,4)	8 (4,4)	9 (5,6)	11 (4,1)	12 (5,2)
Шейный остеохондроз	11 (20,8)	18 (43,9)	4 (12,1)	14 (51,9)	54 (30)	75 (46,3)	69 (25,9)	107 (46,5)
Внутричерепная гипертензия	1 (1,9)	4 (9,8)	3 (9,1)	1 (3,7)	19 (10,6)	24 (14,8)	23 (8,6)	29 (12,6)
ГБН	4 (7,6)	3 (9,8)	2 (6,1)	3 (11,1)	13 (7,2)	19 (11,7)	19 (7,1)	25 (10,9)
Мигрень	8 (15,1)	5 (12,2)	3 (9,1)	2 (7,4)	22 (12,2)	18 (11,1)	33 (12,4)	25 (10,9)
Посттравматическая ГБ	3 (5,7)	1 (2,4)	2 (6,1)	4 (14,8)	5 (2,8)	5 (3,1)	10 (3,7)	10 (4,3)
Другое	9 (17)	5 (12,2)	5 (15,2)	15 (55,6)	65 (36,1)	128 (79)	79 (29,7)	148 (64,3)

Таблица 4. Предшествующее лечение мигрени и ГБН в 3 социальных группах

Предыдущее лечение	Доноры крови		Рабочие		Студенты		Все группы	
	мигрень (n=119)	ГБН (n=629)	мигрень (n=79)	ГБН (n=398)	мигрень (n=298)	ГБН (n=808)	мигрень (n=496)	ГБН (n=1835)
Купирование приступов								
Триптаны:								
<8 раз в месяц	9 (7,6)	0	0	0	22 (7,4)	0	31 (6,2)	0
≥8 раз в месяц	0	0	0	0	0	0	0	0
Анальгетики/ НПВП:								
<15 раз в месяц	73 (61,3)	363 (57,7)	45 (56,9)	171 (43)	99 (33,2)	593 (73,4)	217 (43,7)	1127 (61,4)
≥15 раз в месяц	2 (1,7)	9 (1,4)	1 (1,3)	3 (0,8)	1 (0,3)	42 (5,2)	4 (0,8)	54 (2,9)
Спазмолитики	0	0	0	4 (1)	0	107(13,2)	0	121 (6,6)
Седативные препараты	0	0	0	0	0	55 (6,8)	0	55 (2,9)
Гипотензивные препараты	0	0	0	23 (5,8)	0	1 (0,1)	2	24 (1,3)
Препараты группы эрготамина	2 (1,7)	0	0	0	0	0	(0,4)	0
Сон	0	4 (0,6)	0	1 (0,3)	15 (7,6)	74 (9,2)	15 (3,0)	79 (4,3)
«Холод к голове»	1 (0,8)	0	1 (1,3)	0	6 (2,0)	0	8 (1,6)	0
Чай	0	3 (0,5)	1 (1,3)	4 (1)	0	5 (0,6)	1 (0,2)	12 (0,6)
Без лечения	37 (31,1)	232 (36,9)	18 (22,8)	203 (51,0)	161 (54,0)	45 (5,6)	216 (43,5)	480 (26,1)
Профилактическое лечение	0	0	0	0	2 (0,7)	0	2 (0,4)	0

нью и 37% с ГБН. Среди неправильных диагнозов наиболее часто встречались: вегетососудистая дистония (56%), шейный остеохондроз (35%) и внутричерепная гипертензия (10%). Эти диагнозы наиболее часто ставили пациентам, имевшим в действительности ГБН. Диагноз вегетососудистой дистонии и внутричерепной гипертензии был наиболее частым у студентов. Диагноз шейного остеохондроза одинаково часто зарегистрирован во всех 3 группах.

Результаты анализа предшествующего лечения ГБ в 3 группах представлены в табл. 4. Мы проанализировали лечение в соответствии с поставленными нами диагнозами – «мигрень» и «головная боль напряжения». Некоторые пациенты имели сочетание мигрени и ГБН, при этом каждый вид ГБ учитывали в этой таблице отдельно. Мы включили всех лиц с ГБ, которые пытались ее лечить в прошлом, независимо от того, обращались они к врачу или нет, поскольку преобладающее число пациентов врача не посещали и использовали лекарства по рекомендации фармацевтов. В результате у большинства пациентов можно говорить лишь о купировании приступов ГБ. Профилактическое лечение было назначено 2 (0,4%) пациентам с мигренью. При лечении ГБН профилактическое лечение не проводилось. Для купирования приступов мигрени 45% пациентов принимали анальгетики или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и 6% – триптаны. Для купирования ГБН 64% пациентов использовали анальгетики или НПВП

и 11% – другие препараты (спазмолитики, гипотензивные, седативные). Злоупотребление анальгетиками отмечено у 0,8% пациентов с мигренью и у 2,9% с ГБН. Злоупотребления триптанами не зафиксировано ни в одном случае. Немедикаментозные методы купирования боли («холод к голове», чай, сон) использовали 4,8% пациентов с мигренью и 4,9% с ГБН. Многие пациенты с мигренью (43%) вообще не применяли никаких средств для купирования ГБ, поскольку им ничего не помогало. Четверть пациентов с ГБН (26%) также не использовали никаких средств, поскольку боль была легкой или умеренной интенсивности и исчезала самостоятельно. При анализе предшествующего лечения в 3 социальных группах выявлены различия. Триптаны и седативные препараты для купирования ГБ использовали только студенты. В этой же группе наиболее часто встречалось злоупотребление анальгетиками. Студенты также достаточно часто прибегали к немедикаментозным способам купирования ГБ, среди которых наиболее популярным был сон. Антигипертензивные препараты для купирования ГБ использовали только рабочие. Из всех участников с ГБ лишь 2 студента получали профилактическое лечение мигрени.

Данные о лечении всех включенных в исследование пациентов с ГБ в сравнении с международными рекомендациями представлены в табл. 5. Как показал анализ, для купирования приступов мигрени назначение триптанов необходимо 45% (а не 6%) пациентов. Анальгетики для купирования при-

Таблица 5. Предшествующее лечение мигрени и ГБН в сравнении с международными рекомендациями

Вид ГБ	Предшествующее лечение	Необходимое лечение в соответствии с международными рекомендациями
Купирование приступов		
Мигрень (n=496)	1) триптаны – 31 (6,2%) пациент; 2) анальгетики – 221 (44,5%) пациент, из них 4 (0,8%) ≥15 раз в месяц; 3) немедикаментозное лечение – 16 (3,2%) пациентов; 4) отсутствие лечения – 216 (43,5%) пациентов	1) триптаны – 223 (45%) пациента; 2) анальгетики – 366 (73,8%) пациентов
Профилактическое лечение		
	Назначено 2 (0,4%) пациентам	Необходимо 85 (17,1%) пациентам
Купирование приступов		
ГБН (n=1835)	1) анальгетики – 1181 (64,3%) пациент, из них 54 (2,9%) ≥15 раз в месяц; 2) спазмолитики – 121 (6,6%) пациент; 3) седативные средства – 55 (2,9%) пациентов; 4) немедикаментозное лечение – 100 (20,2%) пациентов; 5) отсутствие лечения – 480 (26%) обследованных	1) некомбинированные анальгетики – 1263 (68,8%) пациента; 2) спазмолитики – не назначали
Профилактическое лечение		
	Отсутствовало у всех пациентов с ГБН	Нуждается 125 (6,8%) пациентов

ступов мигрени и ГБН использовало практически такое же количество пациентов, которые в них нуждаются, однако их применение должно быть ограничено при ГБН и мигрени, поскольку в 3,7% случаев выявлено злоупотребление этими препаратами, особенно при ГБН. Профилактическое лечение необходимо 17% пациентов с мигренью (а не 0,4%) и 7% с ГБН (это лечение не было назначено ни в одном случае).

Обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют о следующих проблемах в организации медицинской помощи пациентам с ГБ: 1) низкая обращаемость к врачам; 2) неполноценная диагностика; 3) практически полное отсутствие профилактического лечения. Наибольшие сложности в организации медицинской помощи отмечены у студентов. В дальнейшем это может привести к развитию хронической ГБ, особенно в этой группе пациентов. Хотя распространенность хронической ГБ, установленная в нашем исследовании (1,7%), практически такая же, как в Западной Европе, в других регионах России она в 2–3 раза выше, чем в Западной Европе и Америке [8]. Поэтому без совершенствования организации медицинской помощи больным в Уральском регионе ситуация может ухудшиться. В связи с этим необходимы анализ причин, влияющих на распространенность ГБ, а также разработка программы, направленной на улучшение диагностики и лечения этого состояния.

По данным проведенных исследований [9], низкая обращаемость к врачам может быть связана с предшествующим негативным опытом лечения ГБ, разочарованием, бытующим мнением, что ГБ неизлечима, самостоятельным назначением анальгетиков для ее купирования, а также боязнью выявления более серьезного заболевания. По данным интернет-опроса населения различных регионов России, 52,2% пациентов отмечали постоянную или периодическую ГБ, при этом лишь половина респондентов обращались или собираются обратиться к врачу [10]. Причинами непосещения врачей были: недоверие к врачам (81,6%), недоступность специалистов по ГБ (59,7%), отсутствие необходимости в консультации (47,4%), боязнь выявления тяжелого заболевания (19,2%). Сопоставление данных исследования, прове-

денного ранее в других регионах России [8, 11], с нашими данными показало, что наши пациенты, страдающие мигренью, обращались за медицинской помощью в 2 раза чаще (54 и 25% соответственно), а страдающие ГБН – практически с той же частотой (12,5 и 9,5%). Наши данные соответствуют результатам большинства европейских исследований [12–18]. Однако в Европе, Англии и Америке пациенты с ГБ чаще всего обращаются к терапевтам и врачам общей практики, а наши пациенты – к неврологам. Студенты лидируют по распространенности ГБ и числу обращений к врачам (35%).

Неполноценная диагностика ГБ связана в первую очередь с тем, что врачи не знают или не используют Международную классификацию головных болей и устанавливают диагнозы, не входящие в МКБ (вегетососудистая дистония, синдром внутричерепной гипертензии, дисциркуляторная энцефалопатия и др.). Эти данные согласуются с результатами других исследований, проведенных в России и Турции [11, 18]. Однако процент правильных диагнозов у пациентов с ГБ в нашей стране значительно ниже. Лишь 12% пациентов, страдающих мигренью, был поставлен такой диагноз. Для сравнения: в Турции 42% пациентов с мигренью был поставлен диагноз «мигрень» во время первого визита к врачу, и этот показатель увеличился до 51% при последующих визитах [18].

Неправильное лечение ГБ связано прежде всего с неверной диагностикой и незнанием врачами международных стандартов ведения больных с ГБ, отчасти это можно объяснить также возможностью безрецептурного приобретения в аптеках многих препаратов, в первую очередь анальгетиков. Результаты нашего исследования показали, что практически все пациенты, страдающие ГБ, используют лишь препараты для ее купирования. Об этом свидетельствует и исследование, проведенное в России в 2008 г. [19]: большинство (40%) пациентов с ГБ использовали комбинированные анальгетики, пятая часть (22%) – простые анальгетики, 1 (0,24%) больной – препараты эрготамина и только 2 (0,5%) – триптаны. Это совпадает с данными нашего исследования, за исключением использования триптанов (6% пациентов, страдающих мигренью, использовали триптаны,

что значительно больше, чем в предыдущем исследовании) и европейскими данными. В настоящее время в мире только 0,4–1,4% населения употребляет триптаны. Исследования, проведенные в Европе, показали, что число пациентов с мигренью, принимающих триптаны, также достаточно невелико и составляет 3–19% [9]. Процент использования триптанов остается низким в первую очередь потому, что большинство пациентов с мигренью не имеют правильного диагноза и в связи с этим не получают лечения [20]. Невысокая частота использования триптанов может быть следствием того, что у многих пациентов с мигренью отмечается низкая частота приступов.

Отсутствие профилактического лечения ГБ в большинстве случаев может быть объяснено неправильным диагнозом, незнанием показаний для назначения терапии, а также низкой частотой приступов мигрени у некоторых больных. В нашем исследовании профилактическое лечение мигрени получали только 2 (0,4%) студента, а в предыдущем исследовании, проведенном в России, — лишь 3 (0,7%). Во многих странах Европы профилактическое лечение ГБ получает также незначительное число пациентов — от 5 до 9%.

Требуется совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с ГБ. Этому могут способствовать следующие мероприятия:

- 1) обучение врачей, в первую очередь терапевтов, врачей общей практики и неврологов, основам диагностики и лечения ГБ согласно международным стандартам;
- 2) организация последовательной, поэтапной системы лечения ГБ;
- 3) организация периодических медицинских осмотров с внедрением системы диагностики и лечения ГБ;
- 4) повышение осведомленности населения о ГБ [21];
- 5) проведение исследований, посвященных ГБ, в том числе эпидемиологических.

Эти мероприятия уже начали реализовываться в Екатеринбурге в совместном с ВОЗ проекте «Всемирная кампания по борьбе с головными болями в Свердловской области» [22].

Таким образом, необходимы совершенствование диагностики и лечения первичных головных болей и разработка новых российских клинических рекомендаций по ведению больных на основе международных стандартов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. World Health Report 2001. Geneva: WHO; 2001.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
3. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, et al. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia*. 2003 Sep;23(7):519–27.
4. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):758–65. doi: 10.1111/ene.12380. Epub 2014 Feb 13.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629–808. doi: 10.1177/0333102413485658.
6. Лебедева ЕР, Осипова ВВ, Табеева ГР, Оlesen E. Критерии диагностики основных видов первичных головных болей согласно новым изменениям в Международной классификации головных болей (МКГБ), версия 3 бета, 2013. Уральский медицинский журнал. 2014;(3):5–8. [Lebedeva ER, Osipova VV, Tabeeva GR, Olesen E. Criteria for diagnosis of the main types of primary headaches according to the new changes in the International classification of headaches (ICHA), version 3 beta, 2013. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2014;(3):5–8. (In Russ.)].
7. Gervil M, Ulrich V, Olesen J, Russell MB. Screening for migraine in the general population: validation of a simple questionnaire. *Cephalalgia*. 1998 Jul–Aug;18(6):342–8.
8. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373–81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
9. McGregor EA, Brandes J, Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the global migraine and zolmitriptan evaluation survey. *Headache*. 2003 Jan;43(1):19–26.
10. Яхно НН, Осипова ВВ, Сергеев АВ и др. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. Неврологический журнал. 2011;(2):44–9. [Yakhno NN, Osipova VV, Sergeev AV, et al. Diagnosis and treatment of headaches in Russia: results of a questionnaire survey of physicians. *Neurologicheskii zhurnal*. 2011;(2):44–9. (In Russ.)].
11. Осипова ВВ. Диагностика головных болей в амбулаторной практике: анализ ошибок и трудностей. Справочник поликлинического врача. 2014;(5):4–7. [Osipova VV. Diagnosis of headaches in clinical practice: analysis of errors and difficulties. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014;(5):4–7. (In Russ.)].
12. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1147–57.
13. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193–210.
14. Lipton RB, Serrano D, Holland S, et al. Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: effects of sex, income, and headache features. *Headache*. 2013 Jan;53(1):81–92. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02265.x. Epub 2012 Oct 18.
15. Moldovanu I, Odobescu S, Craciun C. Medication overuse in Moldova. Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headache Centre, Chisinau, the Republic of Moldova). *Cephalalgia*. 2008 Nov;28(11):1229–33. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01735.x.
16. Katsarava Z, Dzagnidze A, Kukava M, et al. Primary headache disorders in the Republic of Georgia. Prevalence and risk factor. *Neurology*. 2009 Nov 24;73(21):1796–803. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34abb.
17. Lampl C, Buzath A, Baumhackl U, Klingler D. One-year prevalence of migraine in Austria: a nation-wide survey. *Cephalalgia*. 2003 May;23(4):280–6.
18. Ertas M, Baykan B, Orhan E, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012 Mar;13(2):147–57. doi: 10.1007/s10194-011-0414-5. Epub 2012 Jan 14.
19. Panconesi A, Pavone E, Vacca F, et al. Triptans in the Italian population: a drug utilization study and a literature review. *J Headache Pain*. 2008 Apr;9(2):71–6. doi: 10.1007/s10194-008-0020-3. Epub 2008 Mar 4.
20. De Diego EV, Lanteri-Minet M. Recognition and management of migraine in primary care: influence of functional impact measured by the headache impact test (HIT). *Cephalalgia*. 2005 Mar;25(3):184–90.
21. Данилов АВ, Шевченко ЕВ. Влияние информационно-образовательной подготовки пациента на клинические, финансово-экономические факторы и удовлетворенность лечением. Неврология, нейропсих-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

хиатрия, психосоматика. 2014;(2):29–33.
[Danilov AB, Shevchenko EV. Impact of
patient information-educational preparation on
clinical, financial, and economic factors and
treatment satisfaction. *Nevrologiya, neiropsikhi-*
atriya, psikhosomatika = Neurology,

Neuropsychiatry, Psychosomatics.
2014;(2):29–33. (In Russ.)].
doi: [http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-](http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-29-33)
2014-2-29-33
22. Lebedeva ER, Olesen J, Osipova VV,
et al. The Yekaterinburg headache initiative:

an interventional project, within the Global
Campaign against Headache, to reduce the bur-
den of headache in Russia. *J Headache Pain.*
2013 Dec 24;14:101. doi: 10.1186/1129–2377.

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.

Петров А.М.¹, Столяров И.Д.¹, Шкильнюк Г.Г.¹, Ильвес А.Г.¹, Минеев К.К.¹, Лебедев В.В.², Цветкова Т.Л.²

¹ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия;

²ООО «Новел СПб», Санкт-Петербург, Россия

¹197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9;

²199178, Санкт-Петербург, Малый проспект В.О., 54, корп. 2

Динамика нарушений ходьбы при рассеянном склерозе

Цель исследования – оценка динамики биомеханической функции стоп по мере прогрессирования заболевания у больных рассеянным склерозом (РС) с различной степенью инвалидизации в сопоставлении с данными группы контроля.

Пациенты и методы. Для оценки динамики нарушений ходьбы при РС проведено исследование изменений биомеханической функции стоп у 30 больных ремиттирующим РС. Неврологический статус оценивали с помощью расширенной шкалы инвалидизации (EDSS), педографическое исследование проводили с помощью системы измерения распределения плантарного давления, все пациенты прошли двукратное обследование. При первом обследовании больные были разделены на две группы: с минимальными (EDSS <3,0 баллов) и умеренными (EDSS ≥3,0 баллов) неврологическими нарушениями.

Результаты и обсуждение. Показано, что у пациентов с легким неврологическим дефицитом увеличивается нагрузка на пятку, происходит нарастание латерализации нагрузки путем повышения давления на головки IV и V плюсневых костей, о чем свидетельствует значимое повышение среднего давления, максимальной силы и интеграла сила-время. Данные изменения происходят на фоне отсутствия жалоб пациентов на изменения движений.

У пациентов с умеренным неврологическим дефицитом, несмотря на отсутствие дальнейшей видимой отрицательной динамики двигательного процесса и углубления неврологического дефицита, педографически выявлены изменения, указывающие на углубление образования поперечной арки в переднем отделе, а также снижение роли большого пальца в переносе массы тела.

Педографическое исследование позволяет количественно определить степень нарушений ходьбы, вызванных пирамидными и/или мозжечковыми нарушениями, и выделить ведущую роль патологии той или иной функциональной системы в их генезе. Влияние пирамидной дисфункции сказывается на нагружении головок II и III плюсневых костей. С помощью компьютерной педографии можно идентифицировать тонкие, не проявляющиеся клинически, изменения движений, а также оценить динамику двигательных нарушений у больных РС, в том числе для определения эффективности терапии и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: рассеянный склероз; неврологический дефицит; педографическое исследование.

Контакты: Игорь Дмитриевич Столяров; sid@ihb.spb.ru

Для ссылки: Петров АМ, Столяров ИД, Шкильнюк ГГ и др. Динамика нарушений ходьбы при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):27–32.

Time course of changes in the development of gait disorders in multiple sclerosis

Petrov A.M.¹, Stolyarov I.D.¹, Shkilnyuk G.G.¹, Ilves A.G.¹, Mineev K.K.¹, Lebedev V.V.², Tsvetkova T.L.²

¹N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

²Novel SPb, Saint Petersburg, Russia

¹9, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376;

²54, Malyy Prospekt V.O., Build. 2, Saint Petersburg 199178

Objective: to estimate the time course of changes in foot biomechanical function as multiple sclerosis (MS) progresses in patients with different degrees of disability compared to a control group.

Patients and methods. To estimate the time course of changes in gait disorders in MS, changes in foot biomechanical function were explored in 30 patients with relapsing-remitting MS. Their neurological status was evaluated using the expanded disability status scale (EDSS); pedographic examination was made applying a plantar pressure distribution system; all the patients were examined twice. During the first examination, the patients were divided into two groups: 1) minimal neurological disorders (EDSS scores of < 3.0) and 2) moderate ones (EDSS scores of ≥3.0).

Results and discussion. The patients with a mild neurological deficit showed increases in foot load and its lateralization by elevating pressure on the heads of the fourth and fifth metatarsal bones, as evidenced by a significant rise in mean pressure, maximum force, and force-time integral. These changes occurred in the absence of the patients' complaints of changes in movements.

Pedographic examination revealed the changes indicating an enlarged anterior transverse arch and the lower role of the hallux in body weight transfer in the patients with a moderate neurological deficit despite the fact that there were no further visible negative changes in a motor process or progression in neurological deficit.

The pedographic examination makes it possible to estimate the degree of gait disorders caused by pyramidal and/or cerebellar lesions and to identify a leading role of this or that functional system in their genesis. Pyramidal dysfunction has impact on the pressurization of the heads of the second and third metatarsal bones. Computed pedography can identify clinically subtle movement changes and estimate the time course of changes in movement disorders in MS patients, including those to evaluate the efficiency of therapy and rehabilitation measures.

Key words: multiple sclerosis; neurological deficit; pedographic examination.

Contact: Igor Dmitrievich Stolyarov; sid@ihb.spb.ru

For reference: Petrov AM, Stolyarov ID, Shkilnyuk GG, et al. Trends in the development of gait disorders in multiple sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):27–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-27-32>

Рассеянный склероз (РС) — наиболее часто встречающееся иммунологически опосредованное демиелинизирующее заболевание нервной системы, характеризующееся образованием множественных очагов демиелинизации в ЦНС, неуклонно прогрессирующими неврологическими симптомами, психологическими особенностями, рядом патологических, в том числе болевых, синдромов и быстрой инвалидизацией [1–3].

Одной из основных причин, ведущих к развитию нетрудоспособности при РС, являются нарушения ходьбы. Походка больных РС отличается от походки здоровых людей уменьшением скорости, длины шага и числа шагов в минуту, увеличением ширины шага [4, 5]. Нарушения ходьбы при РС чаще всего связаны с поражением пирамидной, мозжечковой систем, расстройствами чувствительности и более чем у 80% больных вызваны развитием нижнего спастического парапареза [6]. Спастический парез приводит к ограничению объема движений в пораженной конечности, вторичным изменениям в мышцах, суставах и сухожилиях и как следствие — к контрактурам. В связи с этим изучение нарушений походки с помощью современных диагностических методик — актуальная, но до конца не решенная задача. Одной из базовых проблем в изучении патогенеза двигательных нарушений при РС является объективизация изменений. Для оценки нарушений ходьбы используются общепринятые стандартизированные шкалы: расширенная шкала инвалидизации (EDSS) и шкала функциональных систем (FS), позволяющие оценить имеющийся дефект в баллах [7]. Основным недостатком этих шкал является неполная характеристика нарушений ходьбы, вследствие чего нельзя объективно оценить незначительные изменения, что важно, в частности, для определения эффективности лечения и реабилитационных мероприятий. К настоящему времени разработано несколько инструментальных методов оценки нарушений ходьбы при РС [8–11]. В нашем исследовании для объективизации нарушений ходьбы была использована компьютерная педография, которая позволила оценить не только качественные, но и количественные характеристики существующего дефекта [10]. Педография (син. подография, греч. *pus, podos* стопа, нога + *graphein* писать, изображать) — метод регистрации длительности отдельных периодов шага [12]. Обычно используют методику регистрации нескольких независимых параметров, характеризующих ходьбу: время начала пяточного контакта правой ноги, время начала

носочного контакта правой ноги, время окончания пяточного контакта правой ноги, время окончания носочного контакта правой ноги, время переноса правой ноги (нога не касается опоры). Для левой ноги определяют аналогичные величины. Также регистрируют время, характеризующее разницу между аналогичными моментами контакта стоп правой и левой ноги. Если цикл шага незначительно меняется в течение обследования, определяют цикл шага, период переноса, двупорный период, цикл шага, частоту шага.

Для выполнения педографии необходимы дорожка с металлическим покрытием и обувь с металлическими пластинами — электрическими контактами. Обычно используют две контактные пластины — пяточную и носочную. С целью получения более детальной информации о временной структуре шага увеличивают количество пластин в пяточной и носочной частях обуви. Педография не является самостоятельным диагностическим методом, она дает лишь уточняющую информацию, которая дополняет клиническую картину. Педография с компьютерной обработкой информации может применяться в амбулаторных условиях (например, в диагностических центрах) для объективной оценки опорной и локомоторной функции нижних конечностей при различных заболеваниях и повреждениях опорно-двигательного аппарата и определения эффективности лечебных мероприятий. Она используется при различных заболеваниях, чаще при патологии опорно-двигательной системы. В неврологии педографию также применяют для ранней диагностики изменения распределения плантарного давления у больных сахарным диабетом.

Цель исследования — оценка динамики изменений биомеханической функции стоп по мере прогрессирования заболевания у больных РС с различной степенью инвалидизации в сопоставлении с данными группы сравнения.

Пациенты и методы. Биомеханическую функцию стоп оценивали у 30 больных с достоверным диагнозом «РС, ремиттирующее течение», находящихся в стадии клинической ремиссии. Средний возраст пациентов составил 39±9 лет. Все пациенты прошли неврологическое обследование, которое включало в себя оценку неврологического статуса и тяжести инвалидизации по общепринятым шкалам оценки функциональных систем (FS) и расширенной шкале инвалидизации (EDSS). Средний балл по шкале EDSS — 2,4±1,2; оценка степени нарушения пирамидной

Таблица 1. Данные неврологического обследования больных

Показатель	1-я группа (EDSS<3, n=16)		p	2-я группа (EDSS≥3, n=14)		p
	визит 1	визит 2		визит 1	визит 2	
Возраст, годы	38±10	41±10		40±6	43±6	
EDSS	1,7±0,5	2,8±1,2	0,002	3,6±0,6	4,4±1,3	0,05
Пирамидные функции	1,2±0,4	1,4±0,8	0,28	2,4±0,9	2,2±0,8	0,5
Мозжечковые функции	1,0±0,4	1,6±0,7	0,004	2,5±0,5	2,6±0,9	0,6

системы — $1,8 \pm 0,8$; мозжечковых функций — $1,8 \pm 0,9$. Всем пациентам педографическое исследование было выполнено 2 раза с интервалом в 12 мес.

При первом визите больные были разделены на 2 группы в зависимости от степени инвалидизации по шкале EDSS. 1-ю группу составили 16 пациентов с EDSS < 3, т. е. с минимальными нарушениями в функциональных системах; 2-ю — 14 больных с умеренными нарушениями и оценкой по шкале EDSS ≥ 3 балла. Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту. Оценка неврологического статуса выявила, что у больных 1-й группы за период наблюдения достоверно увеличилась степень инвалидизации. При этом отмечено также значимое возрастание степени нарушения мозжечковых функций при отсутствии динамики со стороны пирамидной системы. Достоверных отличий при оценке неврологического статуса у пациентов из 2-й группы не получено.

Контрольную группу составили 32 здоровых добровольца аналогичного возраста без неврологических и ортопедических нарушений.

Педографическое исследование проводили с помощью системы измерения распределения плантарного давления EMED-AT 25 (Novel GmbH, Германия), частота — 25 Гц, плотность датчиков — 2 датчика/см², любезно предоставленной компанией-производителем вместе с программным обеспечением. Проводили 5 измерений при прохождении по платформе каждой ногой по протоколу «первого шага». Для хранения данных неврологического обследования, осмотра стоп и измеренных показателей использовали базу данных Novel database medical, для анализа данных — программное обеспечение Novel-projects.

Анализировали следующие основные параметры распределения плантарного давления: пиковое и среднее давление, максимальную силу и интеграл сила-время, нормализованные к массе тела, интеграл давление-время, время и площадь контакта под всей стопой и анатомическими областями стопы. Разделение стопы на основные анатомические области: пятка (П), средний отдел (СО), головки плюсневых костей (ПГ1-ПГ5), большой палец (П1), П палец (П2) и латеральные пальцы (П3, 4, 5) стопы осуществляли с помощью программы Automask. Значимость различия параметров при двух измерениях оценивали с помощью однофакторного анализа ANOVA.

Результаты и обсуждение. При существенных различиях в состоянии пирамидной и мозжечковой функциональных систем и выраженности инвалидизации у пациентов педографическое исследование выявило ряд особенностей, присущих пациентам разных групп.

Все результаты, полученные в ходе динамического наблюдения, при проведении двух педографических исследований, сравнивали как между собой, так и со значениями, зарегистрированными в контрольной группе.

В табл. 2 приведены статистически достоверно различающиеся параметры ($p < 0,001$), полученные при первом и втором исследовании у больных 1-й группы.

Значимых различий во времени контакта не найдено: 1082 ± 189 и 1112 ± 273 мс при первом и втором исследовании соответственно.

Проведенный анализ выявил следующие особенности. У пациентов 1-й группы при динамическом наблюдении

отмечалось увеличение нагрузки на пятку, т. е. улучшение нагружения области стопы, ответственной за первичный толчок. Об этом свидетельствовало значимое повышение среднего давления, максимальной силы и интеграла сила-время. В то же время результаты неврологического обследования свидетельствовали об отсутствии достоверного ухудшения показателей пирамидных функций и как следствие — отсутствии нарастания спастичности, что убедительно соотносится с повышением нагрузки на головки II и III плюсневых костей.

Увеличение нагрузки на головки IV и V плюсневых костей т. е. латеральный сдвиг нагрузки, вероятно, объясняется изменениями в положении стопы (дуговое движение и инверсия стопы) при развивающемся неврологическом дефиците, преимущественно за счет вовлечения в процесс мозжечковой системы, что согласуется с данными литературы [4, 13, 14]. На это указывают следующие достоверно измененные параметры в соответствующих областях: пиковое и среднее давление, максимальная сила, интегралы сила-время и давление-время.

Неожиданным оказалось увеличение нагрузки в среднем отделе стопы, что подтверждается значимыми различиями в следующих параметрах: пиковое давление, интегралы сила-время и давление-время при двух измерениях. Возможно, это объясняется тем, что больные РС имеют ограниченный (явно не проявляющийся) диапазон движений в голеностопном суставе. Эти ограничения могут быть вызваны напряженностью мягкой ткани, гипомобильностью самого сустава или комбинацией этих причин. Поперечный предплюсневый сустав среднего отдела состоит из сочленений, образованных таранно-ладьевидным и пяточно-кубовидным суставами. При переносе массы тела ладьевидная и кубовидная кости относительно сильнее фиксированы, чем таранная и пяточная, так что движение в этом суставе в основном сводится к тому, что пяточная и таранная кости движутся на неподвижном ладьевидно-кубовидном комплексе [15]. При этом полагают, что таранно-ладьевидный сустав имеет продольную ось движения, а пяточно-кубовидный сустав — косую. В комбинации движение вокруг этих двух осей дает супинацию и пронацию. Для предплюсневых суставов среднего отдела это несвойственно, так как он зависит от положения подтаранного сустава. Пока подтаранный сустав в пронации, две оси среднего отдела расходятся и становятся относительно параллельными, при этом предплюсневый сустав подвижен и не ограничен в движении. Если подтаранный сустав в супинации, оси сходятся и средний отдел неподвижный. Таким образом, подтаранный и предплюсневый суставы являются взаимозависимыми. Неподвижность приводит к повышенной нагрузке в этой области стопы.

Таким образом, в целом за период наблюдения не выявлено значимых ухудшений биомеханической функции стоп у пациентов 1-й группы.

В табл. 3 приведены статистически достоверно различающиеся параметры ($p < 0,001$), полученные при первом и втором исследовании у больных 2-й группы.

Анализируя результаты педографического исследования в динамике, можно выделить основные общие черты для пациентов 2-й группы, с оценкой по EDSS ≥ 3 . Эти больные изначально имели умеренный неврологический дефицит. За период наблюдения не отмечено существенно

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Показатели распределения плантарного давления в динамике у пациентов 1-й группы

Показатель	1-я группа		Контрольная группа	p ₁	p ₂
	измерение 1	измерение 2			
Стопа					
Среднее давление, кПа	113±16	124±19	118±11	<0,001	<0,001
Максимальная сила, % к массе тела	116,7±8,4	131,1±12,2	118±10	>0,05	<0,001
Интеграл сила-время, % к массе тела · с	85,9±16,5	99,8±33,2	75±10	<0,001	<0,001
Момент наступления максимальной силы, % к времени опоры	66±17	56±21	66±19	>0,05	<0,001
Пятка					
Среднее давление, кПа	143±35	162±36	159±21	<0,001	>0,05
Максимальная сила, % к массе тела	65±14	76±15	76±11	<0,001	>0,05
Интеграл сила-время, % к массе тела · с	24±8	29±13	23±5	>0,05	<0,001
Средний отдел					
Пиковое давление, кПа	123±51	152±81	115±46	>0,05	<0,001
Интеграл сила-время, % к массе тела · с	8±5	11±10	6±3	<0,001	<0,001
Интеграл давление-время, кПа · с	57±27	72±50	42±18	<0,001	<0,001
ПГ 2					
Максимальная сила, % к массе тела	23 ± 5	26±8	25±6	<0,001	>0,05
ПГ 3					
Среднее давление, кПа	146±37	164±49	167±34	<0,001	>0,05
Максимальная сила, % к массе тела	23±6	28±6	27±5	<0,001	>0,05
Интеграл сила-время, % к массе тела · с	11±3	13±5	11±3	>0,05	<0,001
Момент наступления пикового давления, % к времени опоры	80±6	82±4	81±4	>0,05	>0,05
ПГ 4					
Пиковое давление, кПа	195±78	254±124	261±86	<0,001	>0,05
Среднее давление, кПа	111±42	133±53	131±37	<0,001	>0,05
Максимальная сила, % к массе тела	15±5	19±7	18±5	<0,001	>0,05
Интеграл сила-время, % к массе тела · с	7±3	10±5	7±2	>0,05	<0,001
Интеграл давление-время, кПа · с	94±42	119± 64	100±37	>0,05	<0,001
ПГ 5					
Пиковое давление, кПа	156±100	256±222	230±154	<0,001	>0,05
Среднее давление, кПа	84±41	108±62	98±45	<0,001	>0,05
Максимальная сила, % к массе тела	8±4	11±7	9±5	<0,001	>0,05
Интеграл сила-время, % к массе тела · с	3±2	5±4	3±2	>0,05	<0,001
Интеграл давление-время, кПа · с	69±45	108±88	82±64	>0,05	<0,001
Большой палец					
Максимальная сила, % к массе тела	23±11	19±8	21±9	0,005	>0,05
Площадь контакта, см ²	12±3	14±1	11±2	0,004	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 3: p₁, p₂ – различия параметров двух педографических исследований в 1-й группе по сравнению с показателями контрольной группы.

го изменения двигательных параметров, т. е. у пациентов 2-й группы стереотип ходьбы не изменился.

В то же время выявлено достоверное уменьшение нагрузки под головкой II плюсневой кости, свидетельствующее об углублении образования поперечной арки в переднем отделе, что связано, по всей видимости, с нарастанием спастичности [14]. Это подтверждают изменения следующих параметров: снижение пикового давления, максимальной силы, интегралов сила-время и давление-время. Уменьшение пикового давления под большим пальцем может свидетельствовать о редукции роли большого пальца в переносе массы тела.

При сравнении показателей у больных 2-й группы и обследованных группы контроля отмечалось усугубляющееся отличие в моменте наступления пикового давления и максимальной силы как под стопой, так и под областями стопы.

Таким образом, можно сделать следующие выводы. Педографическое исследование позволяет количественно определить степень нарушений ходьбы, вызванных пирамидными и/или мозжечковыми нарушениями, и выделить ведущую роль патологии той или иной функциональной системы в их генезе. Влияние пирамидной дисфункции сказывается на нагружении областей II и III головок плюсневых костей. У пациентов 1-й группы с легким неврологическим дефицитом (EDSS<3) при динамическом наблюдении выявлены следующие изменения. В первую очередь увеличивается нагрузка на пятку, т. е. на область, ответственную за первичный толчок. При этом происходит нарастание латерализации нагрузки путем повышения давления на головки IV и V плюсневых костей, что свидетельствует о начальных этапах формирования патологического положения стопы – дугового движения и инверсии. Сопутствующее же ограничение движений в голеностопном суставе отражается в виде

Таблица 3. Показатели распределения плантарного давления в динамике у пациентов 2-й группы

Показатель	2-я группа		Контрольная группа	p ₁	p ₂
	измерение 1	измерение 2			
Стопа					
Момент наступления пикового давления, % к времени опоры	77±15	67±24	77±18	>0,05	<0,001
Площадь контакта, см ²	122±21*	115±19*	135±15	<0,001	<0,001
Пятка					
Пиковое давление, кПа	264±92*	297±109*	334±80	<0,001	<0,001
ПГ2					
Пиковое давление, кПа	266±95*	237±90*	365±132	<0,001	<0,001
Максимальная сила, % к массе тела	20±7	17±5	25±6	<0,001	<0,001
Интеграл сила-время, % к массе тела · с	11±4*	9±4*	10±3	<0,001	>0,05
Интеграл давление-время, кПа · с	140±45*	125±41*	130±46	>0,05	>0,05
Момент наступления пикового давления, % к времени опоры	81±6	77±12	83±4	<0,001	<0,001
Момент наступления максимальной силы, % к времени опоры	77±7	72±12	78±6	>0,05	<0,001
ПГ3					
Момент наступления пикового давления, % к времени опоры	81±6	77±11	81±4	>0,05	<0,001
Большой палец					
Пиковое давление, кПа	478±258	383±226	400±236	>0,05	>0,05
Момент наступления пикового давления, % к времени опоры	84±9	78±14	84±7	>0,05	<0,001
Момент наступления максимальной силы, % к времени опоры	85±6	79±13	86±5	>0,05	<0,001

* – различия достоверны (p<0,01).

увеличения нагрузки среднего отдела стопы. При этом данные изменения происходят на фоне полного отсутствия жалоб пациентов на изменения движений. У пациентов 2-й группы с умеренным неврологическим дефицитом (EDSS≥3 балла), несмотря на отсутствие дальнейшей видимой отрицательной динамики двигательного процесса и углубления неврологического дефицита, педографическое исследование выявило изменения, указывающие на углуб-

ление образования поперечной арки в переднем отделе как следствие нарастающей спастичности, а также снижение роли большого пальца в переносе массы тела. С учетом того, что педография позволяет идентифицировать тонкие, не проявляющиеся клинически изменения движений, она может применяться для оценки динамики двигательных нарушений у больных РС, в том числе для оценки эффективности терапии и реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Столярова ИД, Бойко АН, редакторы. Рассеянный склероз: специалисты, диагностика, лечение. Санкт-Петербург: Элби-СПб; 2008. 320 с. [Stolyarova ID, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz: spetsialisty, diagnostika, lechenie* [Multiple sclerosis: specialists, diagnostics, treatment]. Saint-Petersburg: Elbi-Spb; 2008. 320 p.]
2. Шмидт ТН, Яхно НН. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. 272 с. [Shmidt TN, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz. Rukovodstvo dlya vrachei* [Multiple sclerosis. A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 272 p.]
3. Чурюканов МВ, Алексеев ВВ, Кукушкин МЛ, Яхно НН. Психологические особенности пациентов с центральным болевым синдромом при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;(2):42–6. [Churyukanov MV, Alekseev VV, Kukushkin ML, Yakhno NN. Psychological features of patients with central pain syndrome in multiple sclerosis. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(2):42–6. (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-145>
4. Benedetti MG, Piperno R, Simoncini L, et al. Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 1999 Oct;5(5):363–8.
5. Walker AE, Noseworthy JH, Kaufman KR. Gait changes of patients with progressive multiple sclerosis. 23rd Annual Meeting of the ASB. University of Pittsburgh; 1999.
6. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Москва: Миклош; 2004. 540 с. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN. *Rasseyannyi skleroz i drugie demieliniziruyushchie zabolevaniya* [Multiple sclerosis and other demyelinating diseases.] Moscow: Miklosh; 2004. 540 p.]
7. Kurtzke JF. Neurology rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.
8. Батышева ТТ, Бойко АН, Русина ЛР, Скворцов ДВ. Функциональные изменения походки у больных рассеянным склерозом (по данным биомеханических исследований). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003;(спецвыпуск РС №2):70–2. [Batysheva TT, Boiko AN, Rusina LR, Skvortsov DV. Functional changes of gait in patients with multiple sclerosis (according to biomechanical studies). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2003;(sRS#2):70–2. (In Russ.).]
9. Fauchard-Renard C, Renard JF, Miret N, et al. Therapeutic efficacy during active phases of multiple sclerosis: gait analysis and comparison with the EDSS score. *Rev Neurol (Paris)*. 2001 Jul;157(6–7):649–54.
10. Hobart J, Riazi A, Thompson AJ, et al.

Getting the measure of spasticity in MS: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale. *Mult Scler.* 2005;(11)Suppl.1:104.

11. Tsvetkova T, Lebedev V, Stoliarov I, Ilves A. Patients with multiple sclerosis: how do they walk? *Clin Biomech.* 2003;18(7):36–37.

12. Ежов ИЮ, Рукина НН, Трифонов АМ. Биомеханические методы оценки функционального состояния пациентов при протезировании тазобедренных суставов. Травма-

тология и ортопедия. Медицинский альманах. 2010;11(2):183–6. [Ezhov IYu, Rukina NN, Trifonov AM. Biomechanical methods of assessment of functional status of patients with prosthetic hip joints. *Travmatologiya i ortopediya. Meditsinskii al'manakh.* 2010;11(2):183–6. (In Russ.)].

13. Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick TJ, et al. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Mult Scler.* 2006 Oct;12(5):620–8.

14. Meyring S, Diehl RR, Milani TL, et al. Dynamic plantar pressure distribution in hemiparetic patients. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 1997 Jan;12(1):60–65.

15. Karas M, Hoy D. Compensatory midfoot dorsiflexion in the individual with heelcord tightness: implications for orthotic device designs. *J Prosthet Orthotics.* 2002;14(2):82–93.

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.

Праздничкова Е.В.¹, Алашеев А.М.¹, Белкин А.А.^{1,2}, Волкова Л.И.²

¹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;

²620219, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Возможность прогнозирования развития геморрагической трансформации при реперфузионной терапии ишемического инсульта в популяции пациентов Свердловской области

Геморрагическая трансформация очага инфаркта является наиболее частым и грозным осложнением системной тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте (ИИ).

Цель исследования — анализ частоты геморрагической трансформации инфаркта, а также поиск факторов риска геморрагической трансформации зоны ишемии после системной ТЛТ.

Пациенты и методы. Для анализа использованы данные 469 пациентов с ИИ, получивших системный тромболитизис в первичных сосудистых отделениях Свердловской области с 2009 по 2013 г. В соответствии с критериями отбора в исследуемую группу включено 143 пациента из 4 сосудистых центров Свердловской области, у которых проанализирована частота развития реперфузионных гематом. Неврологический дефицит оценивали по шкале Национального института здоровья США (NIHSS), способность к самообслуживанию — по модифицированной шкале Рэнкин (mRS). Компьютерную томографию (КТ) головного мозга проводили до ТЛТ, в 1-е, 7-е сутки после ТЛТ, а также при любом ухудшении состояния пациента. Анализ осложнений ТЛТ включал в себя оценку частоты геморрагической трансформации по критериям ECASS II.

Результаты и обсуждение. Частота клинически явных кровоизлияний по критериям ECASS II составила 4,9%. Выявлено влияние геморрагической трансформации на динамику и степень регресса неврологического дефицита, а также восстановление способности к самообслуживанию. Методом логистической регрессии установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития реперфузионной гематомы являются показатель инвалидизации пациента при поступлении, а также диастолическое артериальное давление при поступлении и в ходе ТЛТ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; геморрагическая трансформация; системная тромболитическая терапия.

Контакты: Андрей Августович Белкин; belkin@neuro-ural.ru

Для ссылки: Праздничкова ЕВ, Алашеев АМ, Белкин АА, Волкова ЛИ. Возможность прогнозирования развития геморрагической трансформации при реперфузионной терапии ишемического инсульта в популяции пациентов Свердловской области. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):33–36.

Possibility of predicting hemorrhagic transformation during reperfusion therapy for ischemic stroke in the patient population of the Sverdlovsk Region

Prazdnichkova E.V.¹, Alashev A.M.¹, Belkin A.A.^{1,2}, Volkova L.I.²

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

¹185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; ²3, Repin St., Yekaterinburg 620219

Hemorrhagic transformation of an infarction focus is the most common and menacing complication of systemic thrombolytic therapy (TLT) for ischemic stroke (IS).

Objective: to analyze the rates of hemorrhagic transformation of infarction and to search for the risk factors of hemorrhagic transformation of an ischemic area after systemic TLT.

Patients and methods. The data of 469 IS patients who had received systemic thrombolysis at the primary vascular departments of the Sverdlovsk Region in 2009 to 2013 were analyzed. In accordance with the selection criteria, a study group comprised 143 patients from 4 vascular centers of the Sverdlovsk Region, who were analyzed for the incidence of reperfusion hematomas. Neurological deficit was evaluated by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and self-care abilities were assessed by the modified Rankin scale (mRS). Brain computed tomography was carried out before, on days 1 and 7 after TLT, and when the patient displayed any deterioration in his/her condition. Analysis of TLT complications involved estimation of the rate of hemorrhagic transformation in accordance with the ECASS II criteria.

Results and discussion. According to the ECASS II criteria, the clinically obvious bleeding rate was 4.9%. Hemorrhagic transformation was found to affect the time course of changes and degree of neurological deficit regression and self-care ability recovery. Logistic regression analysis has established that disability index on admission and diastolic blood pressure on admission and during TLT are the most important risk

factors of reperfusion hematoma.

Key words: ischemic stroke; hemorrhagic transformation; systemic thrombolytic therapy.

Contact: Andrei Avgustovich Belkin; belkin@neuro-ural.ru

For reference: Prazdnichkova EV, Alashev AM, Belkin AA, Volkova LI. Possibility of predicting hemorrhagic transformation during reperfusion therapy for ischemic stroke in the patient population of the Sverdlovsk Region. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; (1):33–36.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-33-36>

С учетом повсеместного внедрения высокоэффективных методов реперфузионной терапии ишемического инсульта (ИИ), в том числе системного тромболизиса, в Российской Федерации, появилась необходимость прогнозирования исхода тромболитической терапии (ТЛТ) и ее осложнений на этапе поступления пациента с инсультом в первичное сосудистое отделение [1, 2]. Наиболее частыми причинами неблагоприятного исхода тромболизиса являются повторные ИИ, возникающие в раннем периоде после ТЛТ или позднее, в ходе госпитализации пациента, внутримозговые кровоизлияния, анафилактические реакции, а также внечерепные кровотечения. Среди перечисленных причин жизненно опасным считается внутримозговое кровоизлияние как причина дислокационного синдрома, требующего нейрохирургического лечения. По данным исследования NINDS [3, 4], частота клинически явных геморрагических трансформаций после системной ТЛТ составляет 6,4%. Патологическим механизмом развития геморрагической трансформации является повышение проница-

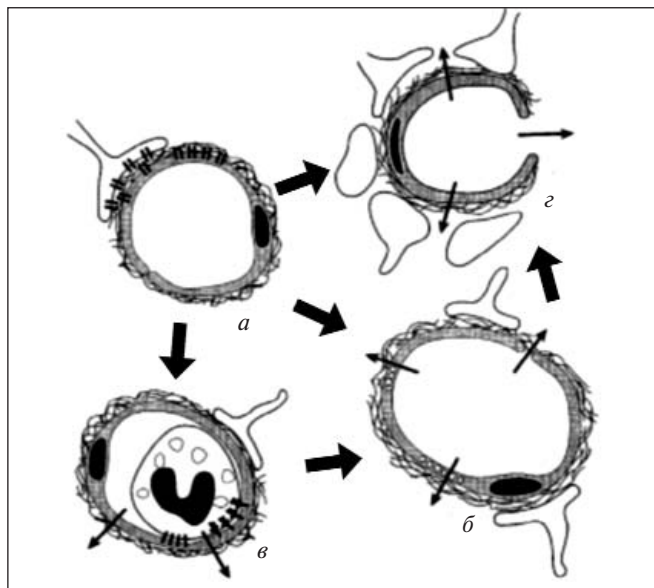


Рис. 1. Влияние ишемии на проницаемость и целостность микрососудистой стенки.

а — строение микрососуда головного мозга в норме. Эндотелиальные клетки и астроциты, связанные с базальной пластинкой интегринавыми рецепторами адгезии. Интактный гематоэнцефалический барьер [5];

б — нарушение целостности гематоэнцефалического барьера; *в* — адгезия лейкоцитов к рецепторам эндотелия; повышение проницаемости за счет высвобождения содержимого;

г — разрушение базальной пластинки с утратой астроцитарно-эндотелиальных контактов в вторичном повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера для крупных клеток (эритроцитов)

емости гематоэнцефалического барьера. На экспериментальных моделях ИИ было показано, что снижение кровотока в питающей мозговой артерии и соответствующее уменьшение оксигенации тканей прежде всего влияют на микрососудистое русло. При этом наблюдаются повышение проницаемости и частичное разрушение гематоэнцефалического барьера, состоящего из эндотелиального слоя, базальной пластинки и периваскулярных астроцитов. В ответ на повреждение в микрососудистом эндотелии повышается экспрессия лейкоцитарных рецепторов адгезии, что сопровождается выбросом воспалительных цитокинов (интерлейкина 1 β , фактора некроза опухоли α) и протеолитических ферментов (металлопротеиназ 1, 2, коллагеназы и эластазы). Это в свою очередь усугубляет дальнейшее повреждение базальной пластинки и приводит к образованию ее более крупных дефектов, что облегчает проникновение более крупных форменных элементов крови в мозговую ткань. Введение тканевого активатора плазминогена замедляет процессы восстановления нормальной проницаемости за счет замедления образования комплексов тромбоциты–фибрин и прямого растворяющего действия на компоненты базальной пластинки гематоэнцефалического барьера. В связи с этим во всех крупных исследованиях системной тромболитической терапии (ECASS, NINDS, ATLANTIS) отмечалось повышение частоты геморрагической трансформации до 6,4% в сравнении с группой плацебо. Дополнительное влияние на целостность микрососудистого русла оказывают факторы, предрасполагающие к микроангиопатии: пожилой возраст, высокое артериальное давление (АД), сахарный диабет, церебральная амилоидная ангиопатия и непосредственно объем ишемического повреждения мозга [5] (рис. 1).

Однако далеко не во всех случаях внутримозговое кровоизлияние сопровождается нарастанием неврологического дефицита и приводит к летальному исходу. Предложено несколько определений клинически явного внутримозгового кровоизлияния после системной ТЛТ при ИИ. Наиболее используемым в последнее время является определение, сформулированное в ходе рандомизированного исследования ECASS II (European Cooperative Stroke Study II), в соответствии с которым *клинически явным* считается любое радиологически верифицированное внутричерепное кровоизлияние, которое развивается через 24–36 ч после тромболизиса и сопровождается увеличением оценки по шкале Национального института здоровья США (NIHSS) на 4 балла и более [6–9].

Целью нашей работы был анализ частоты геморрагической трансформации инфаркта, а также поиск факторов риска геморрагической трансформации зоны ишемии после системной ТЛТ.

В ретроспективный анализ были включены истории болезни из первичных сосудистых отделений, в которых в течение 5 лет было выполнено не менее 10 системных тром-

боллизисов с соблюдением протокола ТЛТ, при этом учитывали наличие всех заполненных шкал осмотра пациента в установленные сроки и весь комплекс лабораторных данных.

Пациенты и методы. Для анализа использованы данные 469 пациентов с ИИ, получивших системный тромболитиз в первичных сосудистых отделениях Свердловской области с 2009 по 2013 г. В соответствии с критериями отбора в исследуемую группу включено 143 пациента из 4 сосудистых центров: Свердловской областной клинической больницы №1 (80 пациентов), больницы №3, Каменск-Уральский (33 пациента), Алапаевской центральной городской клинической больницы (11 пациентов), больницы №1 г. Серов (19 пациентов). В исследование были включены как давно организованные центры, имеющие опыт проведения системного тромболитиза с 2009 г. (Свердловская областная клиническая больница №1, больница №3, Каменск-Уральский), так и открывшиеся в 2013 г. сосудистые отделения в городах Серов и Алапаевск.

Неврологический дефицит у пациентов оценивали по шкале NIHSS, способность к самообслуживанию — по модифицированной шкале Рэнкин (mRS). Компьютерную томографию (КТ) головного мозга проводили до ТЛТ и в 1-е, 7-е сутки после ТЛТ, а также при любом ухудшении состояния пациента. Анализ осложнений ТЛТ включал в себя оценку частоты геморрагической трансформации по критериям ECASS II. Статистическую обработку данных осуществляли в программе Medcalc 14.8.1. Средние величины в случае ненормального распределения данных представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

Результаты. В исследуемой группе зарегистрировано 24 (16,7%) случая внутричерепных кровоизлияний, в том числе 6,3% геморрагических инфарктов и 4,2% паренхиматозных гематом (по классификации ECASS), из которых клинически явными по критериям ECASS II были лишь 7 (4,9%) случаев.

Примеры бессимптомной геморрагической трансформации и фатальной паренхиматозной гематомы представлены на рис. 2, 3.

В группе бессимптомных внутримозговых кровоизлияний, 17 (11,9%) пациентов, отмечалась положительная динамика неврологического ста-



Рис. 2. Геморрагический инфаркт II типа (бессимптомная геморрагическая трансформация) у пациента с ИИ. КТ головного мозга до (а) и через 24 ч после (б) проведения тромболитиза

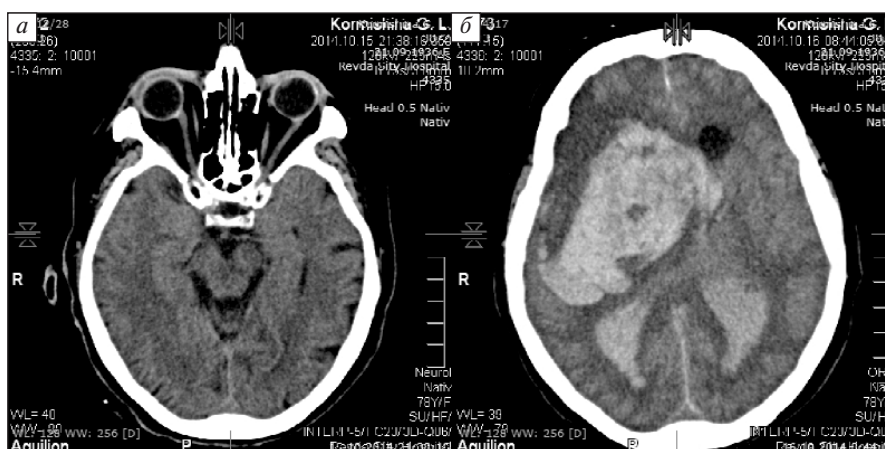


Рис. 3. Симптомная паренхиматозная гематома II типа с фатальным исходом. КТ головного мозга до (а) и через 24 ч после (б) проведения тромболитиза

туса, что демонстрирует среднее уменьшение оценки по шкале NIHSS к моменту выписки, также достигшее клинической значимости (рис. 4).

Следует отметить, что у выживших пациентов без реперфузионных кровоизлияний после тромболитиза наблюдались

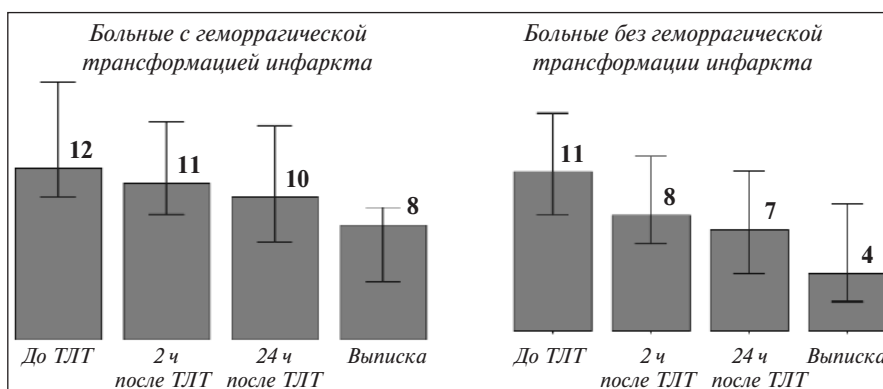


Рис. 4. Динамика оценки по шкале NIHSS (средние показатели) в зависимости от наличия геморрагической трансформации

более выраженное улучшение состояния и уменьшение неврологического дефицита (в среднем до 4 баллов по NIHSS, $p < 0,0001$; см. рис 4). При наличии кровоизлияния динамика также была клинически значимой, но не столь «драматически благоприятной» – в среднем до 8 баллов по NIHSS ($p = 0,0006$).

Анализ восстановления способности к самообслуживанию показал, что в группе выживших больных с реперфузионной гематомой средняя оценка по шкале Рэнкин с 4,4 [4,1; 4,7] балла до ТЛТ снизилась до 3,35 (2,65; 4,0) балла, т. е. на 24%, при выписке ($p = 0,0039$). У выживших больных без геморрагической трансформации средняя оценка по шкале Рэнкин снизилась более значительно: с 3,97 [3,8; 4,1] до 2,36 [2,11; 2,6] ($p < 0,0001$) балла, или на 41%. В группе выживших больных с реперфузионной гематомой хорошее восстановление (mRS 0–2) наблюдалось лишь у 4 (23%) пациентов, тогда как среди выживших пациентов без геморрагической трансформации оно отмечено в большинстве случаев – у 62 (75%). Таким образом, при отсутствии реперфузионной гематомы больные достигали практически полного восстановления самообслуживания в 3,3 раза чаще.

Поиск факторов риска развития геморрагической трансформации в исследуемой выборке путем однофакторного анализа выявил следующие значимые факторы:

1) высокое диастолическое АД до начала ТЛТ ($p = 0,0033$), в группе пациентов с геморрагической трансформацией оно составило $96 \pm 7,7$ мм рт. ст.;

2) высокое диастолическое АД в ходе ТЛТ ($p = 0,0017$), в группе пациентов с геморрагической трансформацией оно составило $108 \pm 2,5$ мм рт. ст.;

3) высокий исходный уровень инвалидизации (mRS) до тромболитика ($p = 0,0135$), составивший $4,4 \pm 0,15$ балла;

4) высокий уровень глюкозы при поступлении ($p = 0,0313$), достигавший $6,6 \pm 0,3$ ммоль/л.

С учетом возможного взаимного влияния изучаемых факторов был проведен анализ методом логистической регрессии, в ходе которого установлено, что наиболее важными факторами, влияющими на развитие реперфузионной гематомы, являются показатель инвалидизации (mRS) пациента при поступлении, а также повышение диастолического АД при поступлении и в ходе ТЛТ.

Обсуждение. Предпринятый нами анализ патофизиологии развития реперфузионных кровоизлияний позволил понять, почему эти кровоизлияния не вызывают выраженного масс-эффекта и дислокации, как это бывает при спонтанных внутримозговых кровоизлияниях такого же объема. В отличие от последних, геморрагическая трансформация возникает из-за повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера для эритроцитов, обусловленной эндовазальным воздействием и потому не создающим высокой концентрации плазматических факторов системного воспаления и перифокального отека. При первичном внутримозговом кровоизлиянии, наоборот, гематоэнцефалический барьер нарушается в результате экстравазального токсического влияния излившейся крови и нарушения перфузионно-метаболического сопряжения в перифокальной зоне [10]. Это различие объясняет меньшую тяжесть клинического течения в случаях геморрагической трансформации при первично ишемическом повреждении, что снижает риск фатальных дислокаций головного мозга.

Анализ клинических данных когорты пациентов, прошедших ТЛТ в отделениях, имеющих опыт реперфузионной терапии, показал относительно невысокую частоту данного осложнения в Свердловской области по сравнению с мировыми данными (4,9% против 6,4%, по статистике NINDS [3, 4]). Между тем актуальность проблемы определяется не только вероятностью фатального исхода, но и негативным влиянием на результаты реперфузионной терапии. В частности, данные нашего исследования показывают, что реперфузионные кровоизлияния в 3 раза снижают частоту полного регресса неврологического дефицита после ТЛТ. Среди предикторов геморрагической трансформации статистическую значимость продемонстрировали уровень диастолического АД и высокий уровень предшествующей ТЛТ инвалидизации. Полученных данных недостаточно, чтобы считать их основанием для корректировки протокола ТЛТ, но сам факт обнаружения корригируемых факторов создает мотивацию для дальнейших исследований в этом направлении.

Таким образом, риск геморрагической трансформации не должен быть сдерживающим фактором при решении вопроса о проведении ТЛТ у пациентов с ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

- Скворцова ВИ, редактор. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Москва: Литтерра; 2007. 192 с. [Skvortsova VI, editor. *Snizhenie zaboлеваemosti, smertnosti i invalidnosti ot insul'tov v Rossiiskoi Federatsii* [Reducing morbidity, mortality and disability from stroke in the Russian Federation.]. Moscow: Litterra; 2007. 192 p.]
- Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2012. 288 p.]
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
- Reeves MJ, Arora S, Broderick JP, et al. Acute stroke care in the US: results from the 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. *Stroke*. 2005 Jun;36(6):1232–40. Epub 2005 May 12.
- Del Zoppo G, Von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jul;65(1):1–9.
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, редакторы. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Методические рекомендации. Москва; 2012. 49 с. [Gusev EI, Skvortsova VI, editors. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu tromboliticheskoi terapii pri ishemichestom insul'te*. *Metodicheskie rekomendatsii* [Russian clinical recommendations for thrombolytic therapy for ischemic stroke. Methodical recommendations]. Moscow; 2012. 49 p.]
- Caplan LR. Stroke thrombolysis: slow progress. *Circulation*. 2006 Jul 18;114(3):187–90.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998 Oct 17;352(9136):1245–51.
- Dereck L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Oct;79(10):1093–9. doi: 10.1136/jnnp.2007.133371. Epub 2008 Jan 25.
- Carhuapoma JR. Intracerebral hemorrhage. 2009. p.17–23. Available at: <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>. Accessed July 21, 2013.

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

Парфенов В.А.¹, Неверовский Д.В.²¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожеевникова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;²Городская поликлиника №44, Санкт-Петербург, Россия¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11;²192071, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 20

Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике

В амбулаторной практике наблюдается чрезмерная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), под маской которой часто скрываются другие заболевания.

Цель исследования – совершенствование дифференциальной диагностики ДЭ на основании комплексного обследования пациентов, включая нейропсихологическое тестирование.

Пациенты и методы. Обследовано 50 пациентов (10 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст $68,5 \pm 9,0$ года), которые наблюдались в поликлинике с диагнозом ДЭ в среднем в течение 1,5 года. У всех пациентов проводили оценку когнитивных функций, эмоционального статуса, отоневрологическое обследование (при головокружении), специальное анкетирование (при головной боли); пациентов с тревожными и(или) депрессивными расстройствами консультировал психиатр.

Результаты и обсуждение. Только у 9 (18%) пациентов установлены сосудистые когнитивные нарушения (КН) и признаки сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации, что может быть расценено как ДЭ. У 5 (10%) пациентов выявлены КН и изменения при нейровизуализации, более характерные для болезни Альцгеймера (БА), чем для ДЭ. У остальных 36 (72%) пациентов установлены другие заболевания (первичная головная боль, периферическая вестибулопатия, первичные тревожные и депрессивные расстройства и др.), при которых не обнаружено КН. Диагностика и эффективное лечение этих заболеваний в большинстве случаев привели к быстрому положительному результату. Ведение пациентов с ДЭ и БА было направлено на профилактику инсульта, улучшение когнитивных функций, при этом отмечена эффективность акатинола мемантина в комплексной терапии как ДЭ, так и БА.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия; сосудистые когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; первичная головная боль; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; тревожные и депрессивные расстройства; профилактика инсульта; акатинола мемантин.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):37–42.

Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy

Parfenov V.A.¹, Neverovsky D.V.²¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²City Polyclinic Forty-Four, Saint Petersburg, Russia¹11, Rossolimo St., Moscow 119021;²20, Budapeshhtskaya St., Saint Petersburg 192071

There is outpatient hyperdiagnosis of dyscirculatory encephalopathy (DE) frequently masked by other diseases.

Objective: to improve the differential diagnosis of DE on the basis of a comprehensive patient examination, including neuropsychological testing.

Patients and methods. Fifty patients, including 10 men and 40 women, aged 45 to 75 years (mean age 68.8 ± 9.0 years), who had been followed up at the polyclinic with a diagnosis of DE for an average of 1.5 years, were examined. All the patients underwent evaluations of cognitive functions and emotional status and otoneurological examination (in case of headache); a psychiatrist consulted patients with anxiety and/or depressive disorders.

Results and discussion. Only 9 (18%) patients were found to have vascular cognitive impairments (CIs) and signs of cerebrovascular lesions, as shown by neuroimaging, which may be regarded as DE. Five (10%) patients had CIs and neuroimaging changes that were more characteristic of Alzheimer's disease (AD) than those of DE. The remaining 36 (72%) patients were established to have other diseases (primary headache, peripheral vestibulopathy, primary anxiety and depressive disorders, etc.), in which CIs were not detected. The diagnosis and effective treatment of these diseases yielded a rapid positive result in most cases. The management of patients with DE and AD was aimed at preventing stroke and improving cognitive functions; moreover, akatinol memantine was noted to be effective in the combination therapy of both DE and AD.

Key words: *dyscirculatory encephalopathy; vascular cognitive impairments; Alzheimer's disease; primary headache; benign paroxysmal positional vertigo; anxiety and depressive disorders; prevention of stroke; akatinal memantine.*

Contact: *Vladimir Anatolyevich Pargenov; vladimirparfenov@mail.ru*

For reference: *Parfenov VA, Neverovsky DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(1):37–42.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-37-42>

В настоящее время в нашей стране значительная часть пациентов наблюдаются в поликлинике по месту жительства с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), критерии диагностики которой были предложены почти 40 лет назад [1, 2] и продолжают совершенствоваться [3, 4]. В большинстве стран мира в таких случаях состояние пациентов расценивается как сосудистое когнитивное нарушение – КН (умеренное сосудистое КН или сосудистая деменция), при этом лечение направлено на лекарственную и нелекарственную профилактику инсульта, улучшение когнитивных функций [5–7].

Сравнительно мало исследований, в которых у пациентов, наблюдающихся в поликлинике с диагнозом ДЭ, проводилось исследование когнитивных функций и эмоционального статуса, осуществлялся поиск других заболеваний, которые могут скрываться под маской ДЭ. Вместе с тем под маской ДЭ часто скрываются другие заболевания, многие из которых не связаны с сосудистой патологией головного мозга и имеют эффективное лечение [8–10]. Поэтому целью настоящей работы явилось крайне актуальное исследование, направленное на совершенствование дифференциальной диагностики ДЭ с использованием оценки когнитивных функций, эмоционального статуса, отоневрологического обследования (при головокружении), специального анкетирования (при головной боли), а также консультации психиатра при тревожных и(или) депрессивных расстройствах.

Пациенты и методы. В исследование включено 50 пациентов (10 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст $68,5 \pm 9,0$ года), которые наблюдались в поликлинике №44 Санкт-Петербурга с диагнозом ДЭ в течение 8 мес – 1,9 года (в среднем 1,5 года) и ранее получали стандартную терапию в связи с этим заболеванием.

Всем пациентам помимо неврологического, соматического и кардиологического обследования проводили: 1) нейропсихологическое исследование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), теста «батарея лобной дисфункции», теста рисования часов, теста символьно-цифрового кодирования; 2) исследование эмоционального статуса с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Если пациенты предъявляли жалобы на головную боль, для диагностики применяли анкету, предложенную Российским обществом по изучению головной боли. Если пациентов беспокоило системное (вращательное) головокружение, проводили краткое отоневрологическое обследование: оценку вестибулоокулярных рефлексов (наличие спонтанного нистагма и позиционного нистагма при пробах Дикса–Холпайка, Мак-Клюра–Пагнини, тест Хальмаги); пробы Унтербергера. Всем пациентам выполняли магнитно-резонансную (МРТ) или компьютерную (КТ) томографию головного мозга, исследование подключичных, сонных и позвоночных артерий методом ультразвукового дуплексного сканирования, лабораторные исследования крови. При подозрении на депрессивное

и(или) тревожное расстройство осуществляли консультации специалистов, в частности психиатра и психотерапевта.

Пациенты с КН были обследованы с помощью нейропсихологических методик повторно (в течение 3–6 мес) на фоне лечения.

Результаты исследований подвергали анализу, итоговые значения приведены в формате $M \pm \delta$ (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение). Для анализа значимых отличий между двумя независимыми выборками использовали t-тест для независимых выборок (тест Стьюдента), метод непараметрической статистики Манна–Уитни и тест Колмогорова–Смирнова. При сравнении двух зависимых выборок использовали метод Уилкоксона; для сравнения качественных признаков – критерий χ^2 .

Результаты. Из 50 пациентов, наблюдавшихся в поликлинике с диагнозом ДЭ, только у 9 (18%) выявлены КН немнестического характера и признаки сосудистого поражения головного мозга по данным КТ или МРТ головного мозга. У остальных пациентов КН отсутствовали или могли быть обусловлены другим заболеванием, при этом по данным КТ или МРТ только у отдельных пациентов наблюдались признаки сосудистого поражения головного мозга. У этих пациентов в результате комплексного обследования выявлены другие заболевания, которые ранее ошибочно расценивались как ДЭ. Заключительные диагнозы у 50 пациентов, наблюдавшихся в поликлинике с диагнозом ДЭ, отражены на рисунке. В качестве иных заболеваний установлены болезнь Паркинсона (БП), кальцификация базальных ганглиев и ВИЧ-энцефалопатия.

Из 9 пациентов с ДЭ умеренные КН выявлены у 5, выраженные КН (до степени легкой деменции) – у 4. Были характерны нарушения произвольного внимания и его переключения, способности к инициации и торможению действий, их планированию, организации и контролю, трудности при одновременном выполнении нескольких действий, снижение способности к формированию понятий.

По данным МРТ «немые» лакунарные инфаркты, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз имелись у всех пациентов. При этом у пациентов с выраженными КН эти изменения соответствовали критериям сосудистой деменции. Признаки атеросклеротического поражения сонных и позвоночных артерий отмечены у всех пациентов, при этом почти у половины (у 4 из 9) из них обнаружены существенные стенозы (более половины диаметра) сонной артерии.

На основании установленного диагноза всем больным назначено лечение с целью предупреждения инсульта: антигипертензивная терапия ($n=9$), антитромбоцитарные средства ($n=5$) или варфарин при неклапанной фибрилляции предсердий ($n=4$), статины ($n=4$). Для улучшения когнитивных функций 4 пациента с выраженными КН стали получать мемантин 5 мг/сут с постепенным повышением дозы до 20 мг/сут.

На фоне лечения отмечались нормализация артериального давления у большинства (8 из 9) пациентов, сниже-

ние уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и коэффициента атерогенности (у 3 пациентов, получавших статины). За весь период наблюдения в группе пациентов с ДЭ не развились инсульт, инфаркт миокарда или другие сосудистые события. Улучшение субъективного состояния, настроения и увеличение повседневной активности наблюдалось в большинстве (7 из 9) случаев. При повторном нейропсихологическом обследовании отмечено улучшение показателей когнитивных функций.

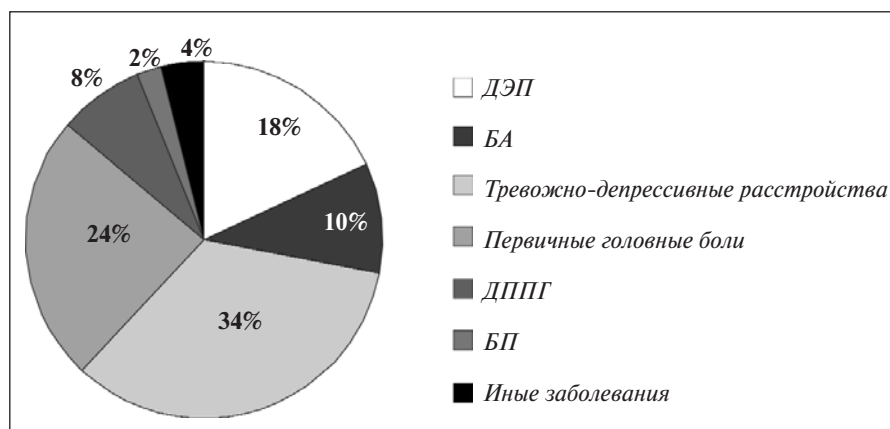
У 5 (10%) пациентов при нейропсихологическом обследовании наблюдались КН (значительные нарушения памяти, конструктивного праксиса) и изменения при КТ или МРТ, характерные для нейродегенеративного заболевания (болезни Альцгеймера – БА), в виде атрофии медиальных отделов височных долей при отсутствии или незначительных признаках сосудистого поражения головного мозга. Все пациенты были доставлены на первичный прием родственниками, которые отмечали у них грубые расстройства памяти, особенно на недавние события, нарушение ориентировки, как в пространстве, так и во времени, инертность, безучастность к происходящему. Большинство (4 из 5) пациентов не могли выходить на улицу без сопровождения. В качестве средств, улучшающих когнитивные функции, всем пациентам назначены акатинола мемантин с постепенной титрацией дозы до 20 мг/сут, а также ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (2 пациента получали донепизил 5–10 мг/сут, 3 пациента – галантамин по 12 мг/сут). Все пациенты были проконсультированы психиатром, который подтвердил диагноз БА и выраженных КН, в связи с выраженными психотическими расстройствами 4 пациента получали кветиапин 25 мг/сут на ночь. Пациентам с артериальной гипертензией назначены антигипертензивные средства, у них нормализовалось артериальное давление.

За весь период наблюдения в этой группе пациентов не развились инсульт, инфаркт миокарда или другие сосудистые события. Родственники всех 5 пациентов отмечали увеличение у них повседневной активности, опрятности, нормализацию сна и относительную стабильность настроения. Повторные исследования (с интервалом 3–12 мес) когнитивных функций не показали нарастания КН.

Клинические характеристики пациентов с ДЭ и другими заболеваниями, которые длительно расценивались как ДЭ, представлены в таблице.

Как видно из данных, представленных в таблице, пациенты с другими заболеваниями, в сравнении с пациентами с ДЭ, достоверно реже имели существенный атеросклеротический ($\geq 50\%$) стеноз сонной артерии, ишемическую болезнь сердца, признаки сосудистого поражения головного мозга по данным КТ или МРТ. Ни у одного из пациентов этих групп при нейропсихологическом обследовании не выявлено КН.

Всем пациентам с первичной головной болью (8 пациентов с головной болью напряжения, 3 пациента с мигренью, 1 пациент с пучковой головной болью) назначено лечение, отмечены снижение частоты и интенсивности го-



Заболевания, установленные у 50 пациентов, которые длительно наблюдались в поликлинике с диагнозом ДЭ. ДППГ – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

ловной боли, улучшение общего самочувствия. Пациенты с тревожными и(или) депрессивными расстройствами были проконсультированы психиатром, стали получать антидепрессанты и(или) анксиолитики, психотерапию; на фоне лечения зафиксированы значительное улучшение состояния, исчезновение или существенный регресс жалоб, которые расценивались как проявление хронического цереброваскулярного заболевания. У 4 пациентов с ДППГ проводилась вестибулярная гимнастика с положительным эффектом. Всем пациентам с артериальной гипертензией были назначены антигипертензивные средства с целью нормализации артериального давления.

Обсуждение. Результаты исследования показали, что только у 28% пациентов, наблюдающихся в поликлинике с диагнозом ДЭ, выявлены КН, при этом почти у половины из них более вероятным был диагноз БА, чем сосудистых КН или ДЭ. У остальных 72% пациентов выявлены другие заболевания, среди которых наиболее часто встречались первичная головная боль, периферическая вестибулопатия и первичные тревожные и(или) депрессивные расстройства. Большинство этих пациентов длительно наблюдались в поликлинике и получали лечение по поводу ДЭ, при этом не проводилось нейропсихологическое обследование, лечение включало преимущественно препараты, улучшающие кровоснабжение и функциональное состояние головного мозга, что отражает типичную практику амбулаторного ведения пациентов с ДЭ [9, 10].

Для хронической сосудистой патологии головного мозга, обычно определяемой в нашей стране как ДЭ и в большинстве стран как сосудистые КН, характерно нарушение исполнительных функций вследствие дисрегуляторного синдрома, обусловленного дисфункцией лобных долей [3–5]. При обследовании пациента с ДЭ необходимы тщательный сбор анамнеза, беседа с родственниками, нейропсихологическое обследование, оценка эмоционального статуса (для выявления депрессии), а также общий и биохимический анализ крови, серологические исследования на сифилис и ВИЧ-инфекцию, исследование внечерепных и внутричерепных артерий (дуплексное сканирование, транскраниальная доплерография), нейровизуализационное исследование головного мозга (КТ, МРТ).

До включения в настоящее исследование пациенты с ДЭ и БА не проходили нейропсихологического обследования,

Клиническая характеристика пациентов с ДЭ и другими заболеваниями, которые длительно расценивались как ДЭ

Клиническая характеристика	ДЭ (n=9; 100%)	Первичная головная боль (n=12; 100%)	Тревожные и депрессивные расстройства (n=17; 100%)	ДППГ (n=4; 100%)	Другие заболевания (n=3; 100%)
Стеноз сонной артерии ≥50%	3 (33)	0*	0*	0*	0*
Артериальная гипертензия	9 (100)	5 (42)	3 (20)*	1 (25)*	0*
Ишемическая болезнь сердца	8 (89)	0*	0*	0*	0*
КН	2 (22)	0*	0*	0*	0*
Головная боль	4 (44)	12 (100)*	7 (40)	1 (25)	0*
Головокружение	5 (56)	4 (33)	12 (70,5)	4 (100)	0*
Средняя или повышенная тревожность	2 (22)	7 (58)	17 (100)*	1 (25)	0*
Средняя или повышенная депрессия	3 (33)	1 (8)	13 (75,5)	0*	0*
Признаки сосудистого поражения головного мозга по данным КТ или МРТ	9 (100)	1 (8)*	0*	1 (25)*	0*

Примечание. В скобках – процент больных. * – достоверные различия ($p < 0,05$) в сравнении с группой ДЭ.

которое, к сожалению, крайне редко проводится в амбулаторных условиях, и поэтому даже в случаях выраженных КН они не получали акатинола мемантин и(или) ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, которые являются наиболее эффективными средствами при выраженных КН [5–7].

Ведение пациентов с ДЭ (сосудистыми КН) направлено на профилактику инсульта и прогрессирование цереброваскулярного заболевания, улучшение когнитивных функций, эмоционального статуса и коррекцию других возможных нарушений [5–7]. Важно отметить, что до включения в исследование все пациенты с ДЭ получали в основном курсовое лечение вазоактивными и метаболитическими препаратами с целью улучшения кровоснабжения головного мозга, при этом не проводилась адекватная профилактика инсульта, при выраженных КН не назначались противодementia средства. Полученные данные отражают реальную ситуацию в нашей стране: недостаточно эффективная терапия сосудистой патологии головного мозга и БА, когда пациенты не получают эффективной профилактики инсульта и лекарственных средств, способных улучшить когнитивные функции.

Ведение пациентов с БА основывается на психологических и поведенческих методах лечения, социальной и бытовой помощи, для улучшения когнитивных функций эффективны когнитивный тренинг и лекарственные средства: акатинола мемантин и(или) ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы [11]. Большинство пациентов с БА длительно (несколько лет) состояли на учете в поликлинике с диагнозом ДЭ и получали, как правило, курсовое лечение

препаратами для улучшения кровоснабжения головного мозга, при этом не использовались противодementia средства. Результаты нашего исследования указывают на плохую диагностику БА: часто пациенты даже классическими проявлениями заболевания наблюдаются с ошибочным диагнозом хронического сосудистого поражения головного мозга. У наших пациентов назначение даже комбинированной противодementia терапии (акатинола мемантин + ингибитор центральной ацетилхолинэстеразы) привело лишь к незначительному улучшению, что во многом связано с тем, что все они имели выраженную степень КН.

Результаты исследования показывают эффективность применения акатинола мемантина в амбулаторной практике у пациентов с ДЭ и БА. Применение мемантина гидрохлорида (акатинола мемантин), неконкурентного антагониста N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, может рассматриваться как патогенетическая терапия при БА и других деменциях, направленная на уменьшение эксайтотоксичности и патологического накопления кальция в нейронах [3–5, 11].

Эффективность и безопасность акатинола мемантина установлены в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях как при легкой [12], так и при умеренной и выраженной деменции [13, 14]. Показано, что добавление акатинола мемантина к ингибиторам центральной ацетилхолинэстеразы на стадии умеренной и выраженной деменции сопровождается улучшением как когнитивных функций, так и поведения пациентов, облегчает уход за ними [15, 16]. Комбинированный

анализ трех больших плацебоконтролируемых исследований, посвященных применению акатинола мемантина при умеренной или выраженной деменции, показал достоверное улучшение поведения пациентов, включая показатели возбуждения и агрессивности [17]. В более позднем метаанализе установлено положительное влияние акатинола мемантина на поведение пациентов, при этом отмечено, что такое лечение ассоциируется с улучшением состояния обслуживающих лиц и отдалает время, когда необходимо направить пациента в интернат в связи с тяжестью его состояния [18]. Длительное наблюдение (22,5 мес) пациентов, страдающих умеренной или выраженной деменцией, показало, что комбинированная терапия (донепизил+акатинола мемантин) приводит к достоверному улучшению показателей шкалы деменции и повседневной жизненной активности пациентов [19]. При наблюдении 943 пациентов с БА установлено, что комбинированная терапия достоверно увеличивает время, которое пациент может находиться в семье, поскольку не требуется его госпитализация в интернат [20]. Улучшение под влиянием акатинола мемантина когнитивных функций при легкой или умеренной сосудистой деменции показано в двух больших рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях; при этом нежелательные реакции в группе пациентов с сосудистой деменцией, принимавших

мемантин, были минимальны в сравнении с группой плацебо, что особенно важно в случаях высокого риска нежелательных реакций [21, 22]. В настоящее время применение мемантина рассматривается как возможное средство лечения таких нарушений поведения, как повышенная возбудимость и агрессивность у пациентов с деменцией [18].

Таким образом, только у части пациентов, наблюдающихся в поликлинике с диагнозом ДЭ, диагноз ДЭ или БА устанавливается после комплексного обследования, включая нейропсихологическое тестирование. У значительной части пациентов выявляются другие заболевания (первичная головная боль, периферическая вестибулопатия, первичные тревожные и депрессивные расстройства и др.), при которых нет КН и признаков сосудистого поражения по результатам КТ или МРТ. Диагностика и эффективное лечение этих заболеваний в большинстве случаев приводят к положительному результату. Ведение пациентов с ДЭ и БА направлено на профилактику инсульта, улучшение когнитивных функций, эмоционального статуса и коррекцию других возможных нарушений. Результаты исследования показывают эффективность акатинола мемантина при ДЭ и БА, которая в амбулаторной практике обычно скрывается под маской ДЭ и часто диагностируется только на стадии выраженных КН.

ЛИТЕРАТУРА

- Шмидт ЕВ, Лунев ДК, Верещагин НВ. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. Москва: Медицина; 1976. С. 227–44. [Shmidt EV, Lunev DK, Vereshchagin NV. *Sosudistye zabolevaniya golovnogo i spinnogo mozga* [Vascular diseases of a head and spinal cord]. Moscow: Meditsina; 1976. P. 227–44].
- Шмидт ЕВ. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985;(9):1281–8. [Schmidt EV. Classification of vascular damages of a head and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1985;(9):1281–8. (In Russ.)].
- Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006;11(Прил. 1):4–12. [Yakhno NN. Cognitive frustration in neurologic clinic. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(Suppl. 1):4–12. (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Москва: МЕД-пресс-информ; 2011. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii* [Dementias]. Moscow: MED-press-inform; 2011].
- O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al., editors. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. 2nd ed. London, New York: Martin Dunitz; 2004.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672–713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21. *Review*.
- Gorelick PB, Pantoni L. Advances in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):307–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000219. Epub 2013 Jan 15. *Review*.
- Яхно НН, Парфенов ВА, Алексеев ВВ. Головная боль. Москва: Ремедиум; 2000. С. 45–52. [Yakhno NN, Parfenov VA, Alekseev VV. *Golovnaya bol'* [Headache]. Moscow: Remedium; 2000. P. 45–52].
- Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение. Клиницист. 2008;(1):38–44. [Parfenov VA. Dyscirculatory encephalopathy: differential diagnosis and treatment. *Klinitsist*. 2008;(1):38–44. (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. Москва: МИА; 2011. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. *Golovokruzhenie: diagnostika i lechenie, rasprostranennye diagnosticheskie oshibki* [Dizziness: diagnostics and treatment, widespread diagnostic mistakes]. Moscow: MIA; 2011].
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИИ. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya II. *Kognitivnyye rasstroistva* [Cognitive frustration]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.].
- Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Aug;14(8):704–15.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Feb;14(2):135–46.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333–41.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):317–24.
- Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 May;14(5):428–37.
- Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):341–8.
- Grossberg GT, Pejovic V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(2):164–72. doi: 10.1159/000200013. Epub 2009 Feb 5. *Review*.
- Atri A, Shaughnessy LW, Locascia JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008

Jul-Sep;22(3):209–21. doi:
10.1097/WAD.0b013e31816653bc.

20. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jun;80(6):600–7.

doi: 10.1136/jnnp.2008.158964.
Epub 2009 Feb 9.

21. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stomffler 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 Jul;33(7):1834–9.

22. Wilcock G, Mombius HJ, Stomffler A; MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297–305.

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.

Хасанова Д.Р.^{1,2}, Житкова Ю.В.¹, Гаспарян А.А.¹¹ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» и²кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

¹420101 Казань, ул. Карбышева, 12а;²420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

Значение атеросклеротического стенозирующего поражения брахиоцефальных артерий в формировании когнитивных нарушений

Влияние характера атеросклеротического стенозирующего поражения на клиническую картину когнитивных нарушений (КН) недостаточно изучено.

Цель исследования — оценка влияния степени и локализации атеросклеротического стенозирующего процесса на церебральную перфузию и состояние когнитивных функций.

Пациенты и методы. Обследовано 123 пациента (65 мужчин и 58 женщин) в возрасте от 50 до 75 лет, имеющих стенозы брахиоцефальных артерий не менее 40%, без артериальной гипертензии, сахарного диабета или другой системной сосудистой патологии. Структурное состояние вещества головного мозга и состояние мозгового кровотока оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной ангиографии. Для определения изменений белого вещества использовали шкалу P. Scheltens и соавт. Локализацию и степень стенозирующего процесса оценивали методом экстракраниального и транскраниального дуплексного сканирования. КН определяли с помощью набора нейропсихологических шкал. Использовали также госпитальную шкалу депрессии Гамильтона.

Результаты и обсуждение. У большинства обследованных на фоне атеросклероза брахиоцефальных артерий выявлены различной степени тяжести КН. Наиболее тяжелые КН ассоциировались с поражением теменных и лобных долей. Наблюдалось достоверное ухудшение когнитивных функций по мере нарастания процента стеноза: при стенозах в каротидной системе наблюдались более тяжелые КН, чем при стенозах в вертебробазилярном бассейне. Кроме того, у пациентов с сочетанными стенозами и тандемными стенозами отмечались более выраженные КН по сравнению с пациентами со стенозом одной артерии. Показано, что церебральный атеросклероз является одним из главных факторов риска развития КН. Отмечено влияние не только степени, но и в большей мере локализации стенозов на возникновение КН, сопровождающихся развитием перфузионного дефицита в конкретных сосудистых бассейнах. Определение характера стенозирующего процесса позволит прогнозировать развитие КН у пациентов с атеросклерозом и выбирать соответствующую тактику лечения.

Ключевые слова: атеросклероз; стеноз брахиоцефальных артерий; когнитивные нарушения.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Гаспарян АА. Значение атеросклеротического стенозирующего поражения брахиоцефальных артерий в формировании когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):43–48.

Importance of atherosclerotic stenotic lesion of the brachiocephalic arteries in the development of cognitive impairments

Khasanova D.R.^{1,2}, Zhitkova Yu.V.¹, Gasparyan A.A.¹

¹Interregional Clinical and Diagnostic Center and

²Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

¹12A, Karbyshev St., Kazan 420101;

²49, Butlerov St., Kazan 420012

The impact of the pattern of atherosclerotic stenotic lesion on the clinical presentation of cognitive impairments (CIs) has been inadequately investigated.

Objective: to estimate the impact of the degree and site of an atherosclerotic stenotic process on cerebral perfusion and cognitive functions.

Patients and methods. A total of 123 patients (65 men and 58 women) aged 50 to 75 years with brachiocephalic artery stenosis of at least 40%, without hypertension, diabetes mellitus, or other systemic vascular pathology were examined. The structural state of the brain substance and the state of cerebral blood flow were evaluated by magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. The scale described by P. Scheltens et al. was used to determine changes in the white matter. The site and degree of a stenotic process were estimated by extracranial and transcranial duplex scanning. CIs were identified applying a set of neuropsychological assessment scales. The Hamilton hospital depression rating scale was also employed.

Results and discussion. Varying degrees of CIs were detected in the majority of the examinees with brachiocephalic artery atherosclerosis. The

most severe CIs were associated with the involvement of parietal and frontal lobes. There was significant deterioration in cognitive functions with a higher percentage of stenosis: more severe CIs were seen in the presence of stenosis in the carotid system than in those in the vertebrobasilar bed. In addition, the patients with concomitant stenoses and tandem stenoses were observed to have more pronounced CIs than those with single artery stenosis. Cerebral atherosclerosis is shown to be one of the major risk factors for CIs. Not only the degree of stenoses, but also to a greater extent their site was observed to impact the occurrence of CIs accompanied by the development of a perfusion deficit in the specific vascular beds. The determination of the pattern of a stenotic process will be able to predict the development of CIs in patients with atherosclerosis and to choose an appropriate treatment policy.

Key words: atherosclerosis; brachiocephalic artery stenosis; cognitive impairments.

Contact: Yulia Vladimirovna Zhitkova; zhitkova@mail.ru

For reference: Khasanova DR, Zhitkova YuV, Gasparyan AA. Importance of atherosclerotic stenotic lesion of the brachiocephalic arteries in the development of cognitive impairments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):43–48.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-43-48>

Церебральный атеросклероз рассматривается как основная причина цереброваскулярного заболевания после артериальной гипертензии. Тем не менее не вполне понятно влияние характера течения атеросклеротического процесса на развитие когнитивных нарушений (КН).

Несмотря на широкую распространенность атеросклероза среди населения Европы и Северной Америки, до настоящего времени нет единой точки зрения на пусковые механизмы его развития [1–3]. Однако несомненно, что стенозы и закупорка церебральных и прецеребральных артерий, развивающиеся вследствие наличия атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях, могут приводить к возникновению локальных и системных нарушений гемодинамики [2]. Считается, что большее значение для нарушения гемодинамики имеет поражение церебральных сосудов мелкого калибра (перекалибровка артерий, пролиферация клеточных элементов внутренней оболочки, сужение просвета, формирование новых просветов), что может быть реакцией на редуцированный кровоток, обусловленный стенозом прецеребральных артерий, или на длительное повышение системного артериального давления [2, 4].

По данным мультицентровых клинических исследований, атеросклеротический стенооокклюзирующий процесс магистральных артерий головы — один из ведущих факторов риска инсульта, что легло в основу показаний для хирургической профилактики инсульта [5]. В то же время системные нарушения гемодинамики при стенозах и закупорке брахиоцефальных артерий приводят к снижению перфузионного давления в бассейне пораженного сосуда [2], что находит клиническое отражение.

Для определения степени стеноза чаще всего используют методику североамериканского исследования по каротидной эндартерэктомии у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, с измерением выраженности стеноза относительно диаметра дистальной части сосуда [5]. Стенозы различной степени вызывают различные ультразвуковые гемодинамические феномены, при этом выделяют первичный эффект стеноза (локальное возрастание скорости кровотока в зоне стеноза), вторичный эффект (изменение скорости кровотока, типа потока, пульсовых колебаний давления проксимальнее и дистальнее зоны стеноза) и третичный эффект (коллатеральная перестройка центральной гемодинамики и изменение реактивности сосудистой стенки) [2]. Считается, что при стенозах <40% локальные и системные изменения гемодинамики отсутствуют, а при стенозе >50% уже развиваются умеренно

выраженные третичные эффекты стеноза и «скрытый» дефицит кровотока, выявляемый только при проведении ультразвуковых нагрузочных проб [2]. Фактором, определяющим развитие системных нарушений гемодинамики, является падение перфузионного давления дистальнее места стеноза. В связи с этим было введено понятие «гемодинамическая значимость стеноза», которая является сугубо индивидуальной и на которую, помимо степени стеноза, влияет состояние функциональных и анатомических механизмов компенсации мозгового кровотока, или церебральный перфузионный резерв [2]. Количественной составляющей церебрального перфузионного резерва является показатель цереброваскулярной реактивности (ЦВР), отражающий резервную емкость церебрального кровотока.

В проведенных ранее исследованиях были обнаружены ассоциации между когнитивным статусом и качеством жизни пациентов с каротидной окклюзией и воздействием каротидной эндартерэктомии на клинические проявления. В то же время важным является изучение влияния стенозирующего процесса в зависимости от конкретного сосудистого бассейна и отягощающих факторов (сочетанность, тандемность стенозов, состояние коллатералей, объем поражения белого вещества) на состояние церебрального перфузионного резерва и особенности развития КН.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния степени и особенностей стеноза брахиоцефальных артерий, его локализации и выраженности церебрального перфузионного дефицита на возникновение КН.

Пациенты и методы. Обследовано 123 пациента (65 мужчин и 58 женщин) в возрасте 50–75 лет, имеющих стенозы брахиоцефальных артерий не менее 40%, без артериальной гипертензии, сахарного диабета или другой системной сосудистой патологии. Структурное состояние вещества головного мозга и мозговой кровотоков оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) напряженностью 1,5 Т (в режимах T1, T2, FLAIR, DWI) с применением магнитно-резонансной ангиографии. Для оценки изменений белого вещества использовали шкалу полуколичественной оценки изменений белого вещества P. Scheltens и соавт. (1993).

Локализацию и степень стенозирующего процесса определяли методом экстракраниального и транскраниального дуплексного сканирования на ультразвуковых аппаратах с секторным датчиком 2 МГц. Для оценки степени стеноза использовали критерии NASCET [5]. При транскраниальном исследовании определяли состояние ЦВР в вертебробазиллярном бассейне (ВББ) с помощью функциональной

Таблица 1. Показатели когнитивных функций в зависимости от степени и локализации стенозов

Показатели когнитивных функций	Стеноз в ВББ		Стеноз в КС		Стенозы в КС и ВББ		Тандемный стеноз в КС
	40–65%	>65%	40–65%	>65%	40–65%	>65%	
КШОПС, баллы	28,1±1,2*	27,8±1,5*	25,5±2,1	24,2±1,8*	24,3±1,6*	21,4±2,2*#	20,3±1,2†
ШЛД, баллы	14,1±0,3*	13,9±2,1*	15,2±1,1	12,1±0,6**	11,9±2,5*	7,3±0,6**	8,4±1,3†
Тест рисования часов, баллы	7,8±1,7*	6,9±2,0*	7,7±1,4	6,0±2,2**	5,1±0,9*	4,6±1,9**	4,7±0,3†
Проба Шульте, с	99±15*	111±23*#	114±11*	125±15**	165±12*	215±25**	224±14†
Тест литеральных ассоциаций (количество названных слов)	7,9±2,8*	7,7±3,0*	6,0±2,2	5,3±1,9**	6,2±2,1*	3,4±1,8**	5,5±2,2
Тест категориальных ассоциаций (количество названных слов)	14,5±2,1*	13,8±1,9	15,1±1,5*	14,7±1,8	13,0±2,0*	14,7±2,5	13,3±1,7†
Тест «Тройки» (количество забытых слов):							
непосредственное воспроизведение	1,0±0,2	1,1±0,6	1,2±0,4	1,1±0,2	1,5±0,6	1,4±0,9	1,5±0,2
отсроченное воспроизведение	2,3±0,6*	3,1±0,4*	3,7±0,5*	5,4±0,3**	4,9±0,2*	5,7±0,2**	5,5±0,3

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении со стенозами соответствующей степени в другом сосудистом бассейне; # – $p < 0,05$ при сравнении степени стеноза в пределах одного сосудистого бассейна; † – $p < 0,05$ при сравнении с моностенозами в КС >65%.

нагрузочной пробы (фотостимуляция стробоскопической лампой с вычислением индекса фотореактивности по динамике скоростных показателей кровотока в задней мозговой артерии), а в каротидной системе (КС) – с помощью гиперкапнической пробы с задержкой дыхания до 30 с.

Для исследования когнитивной сферы использовали набор нейропсихологических шкал: краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), шкалу лобной дисфункции (ШЛД), тест рисования часов, пробу Шульте, тест вербальных ассоциаций, тест на заучивание двух конкурентных групп слов (тест «Тройки»). При оценке когнитивных функций учитывали возрастные нормы, повседневное функционирование пациента, использовали данные анамнеза, полученные от пациентов и лиц из их ближайшего окружения. Для диагностики синдрома умеренных когнитивных нарушений (УКН) использовали критерии, рекомендованные рабочей группой National Institute on Aging – Alzheimer’s Association (2011) [6]. Для диагностики синдрома деменции применяли диагностические критерии МКБ-10.

Для исключения отягощающего влияния депрессии на состояние когнитивных функций всех пациентов обследовали с помощью госпитальной шкалы депрессии Гамильтона. Пациентов с синдромом депрессии из исследования исключали.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ Statistica 6.0 с использованием метода парного сравнения групп пациентов. При нормальном распределении сравнительный анализ между группами осуществляли с помощью критериев Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибку средних значений. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медиану, первый и третий квартили. Сравнение между группами осуществляли с помощью критериев Манна–Уитни.

Результаты. Большинство (82%) пациентов предъявляли жалобы на снижение памяти по сравнению с недавним

прошлым, мешающее им в бытовой и(или) профессиональной деятельности. Результаты нейропсихологического тестирования подтвердили наличие у большинства обследованных КН различной степени тяжести: у 52 (42%) пациентов выявлены УКН, у 68 (55%) – деменция различной степени тяжести и только у 3 (3%) – легкие КН, укладывающиеся в рамки возрастного когнитивного снижения.

При анализе данных МРТ прослеживалась зависимость тяжести КН от характера структурных изменений белого вещества. При этом имел значение объем поражения мозговой ткани: у пациентов с тяжелой деменцией общий показатель по шкале P. Scheltens и соавт. составил не менее 24 баллов, с умеренной деменцией – не менее 22 баллов, с легкой деменцией – не менее 18 баллов и с УКН – не менее 14 баллов. Однако большую роль играла локализация очагов ишемии, так как примерно одинаковый объем поражения белого вещества мы наблюдали у некоторых пациентов с УКН, а также с легкой и умеренной степенью деменции. Наиболее тяжелые КН ассоциировались с поражением теменных и лобных долей, например, у лиц с легкой деменцией поражение субкортикального белого вещества лобных долей составило 5–6 баллов по шкале P. Scheltens и соавт., теменных долей – 4–6 баллов, а затылочных долей – 2–4 балла. В то же время у лиц с УКН и легкой деменцией объем поражения затылочных долей достигал 2–4 баллов, а лобных долей – 4 баллов при УКН и 5–6 баллов при легкой деменции, что подчеркивает значение лобных долей в формировании КН.

Нейропсихологический профиль КН у большинства обследованных соответствовал дизрегуляторному типу. Преимущественно страдали способность к планированию, программированию произвольной деятельности, внимание, скорость реакции, а также зрительно-пространственные функции.

В зависимости от результатов дуплексного сканирования пациенты с атеросклерозом были разделены на две группы по степени влияния стеноза на мозговой кровоток:

Таблица 2. Показатели когнитивных функций в зависимости от состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах

Показатели когнитивных функций	Норма	Нормальный ЦВР		Сниженный ЦВР в ВББ + КС		Сниженный ЦВР в КС		Сниженный ЦВР в ВББ	
		50–64	65–75	50–64	65–75	50–64	65–75	50–64	65–75
КШОПС, баллы	30	27,0±1,2	26,9±2,2	26,3±0,4*	26,2±1,1*	25,8±1,2**	24,0±0,4**†	23,7±0,1**	21,2±0,5**†
ШЛД, баллы	18	17,0±1,1	17,9±0,1	14,8±1,2**	14,9±2,2**	10,0±1,0**	11,1±0,3**	6,7±1,3**	6,2±1,1**
Тест рисования часов, баллы	10	9,6±0,2	9,9±0,1	8,6±0,4*	7,4±0,5**	7,4±0,9**	6,6±0,4**	5,9±1,1**	5,7±1,3**
Проба Шульце, с	25–30	20±15	26±12	55±13**	75±15**	130±20**	217±14**†	250±17**	243±13**
Тест латеральных ассоциаций (количество названных слов)	20	18,7±2,0	19,6±0,4	16,7±2,1**	75±15**	9,2±1,6**	8,9±2,2**	6,3±1,7**	6,6±1,2**
Тест категориальных ассоциаций (количество названных слов)	20	19,2±2,5	18,0±1,4	18,4±1,7	17,8±0,2**†	12,0±0,2**	13,2±1,0**	11,2±0,7**	9,4±0,7**
Тест «Тройки» (количество забытых слов):	0	1,1±0,1	1,5±0,3	1,2±0,5	1,5±0,5	2,2±0,2*	2,1±0,5	2,0±0,3*	2,2±0,4*
воспроизведение отсроченное	0–1	1,1±0,3	1,3±0,1	2,5±0,6**	2,3±0,7**	4,2±1,3**	5,0±0,5**	5,0±1,1**	5,3±0,6**
воспроизведение									

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с нормой; † – $p < 0,05$ при сравнении между различными сосудистыми бассейнами в пределах одной возрастной группы; ‡ – $p < 0,05$ при сравнении между возрастными группами в пределах одного сосудистого бассейна.

1) 52 пациента со стенозом 40–65%, у которых уже развивается первичный и вторичный эффект стеноза, и 2) 71 пациент со стенозом >65%, у которых наблюдается выраженный третичный эффект стеноза.

По локализации стенозирующего процесса выделены следующие группы пациентов: пациенты с одним стенозом в КС (53 пациента) или в ВББ (32 пациента) либо с комбинированными стенозами в ВББ (26 пациентов). Тандемный стеноз в КС выявлен в 12 наблюдениях.

Анализ состояния когнитивных функций показал достоверное их ухудшение по мере нарастания процента стеноза (табл. 1). У пациентов со стенозами в КС наблюдались более тяжелые КН, чем у пациентов со стенозами в ВББ. Кроме того, у пациентов с сочетанными стенозами и тандемными стенозами отмечены более выраженные КН по сравнению с пациентами со стенозом одной артерии. Наиболее четко эти различия просматривались при оценке по шкалам, выявляющим нарушение регуляторных функций, планирования произвольной деятельности, дефицит внимания. Показатель по ШЛД составил 12,1±0,6 балла при стенозе >65% в КС, 13,9±2,1 балла при стенозе >65% в ВББ, 7,3±0,6 балла при сочетанном стенозе >65% в КС и ВББ и 8,4±1,3 балла при тандемном стенозе ($p < 0,05$). Пробу Шульце пациенты выполняли за 125±15 с при стенозе >65% в КС, за 111±23 с при стенозе >65% в ВББ, за 215±25 с при сочетанном стенозе >65% в КС и ВББ и за 224±14 с при тандемном стенозе ($p < 0,05$; см. табл. 1).

Была выявлена зависимость уровня ЦВР от степени стенозирующего процесса. Анализ состояния когнитивных функций в зависимости от уровня ЦВР выявил более значимые КН при снижении ЦВР одновременно в КС и ВББ и минимальные при изолированном снижении ЦВР в ВББ. Показатели когнитивных функций при изолированном снижении ЦВР в КС занимали промежуточное значение (табл. 2).

Большинство (62%) пациентов имели варианты строения виллизиева круга, преимущественно задних его отделов: задняя трифуркация или отсутствие задней соединительной артерии наблюдалось у 46% обследован-

ных, отсутствие передней соединительной артерии или передняя трифуркация — у 15%, сочетание аномалий передних и задних отделов виллизиева круга — у 1%. Уровень ЦВР не зависел от строения виллизиева круга, однако выявлена зависимость показателя ЦВР от определенного неблагоприятного сочетания патогенетических факторов. Например, более выраженное снижение ЦВР развивалось при сочетании передней или задней трифуркации с ипсилатеральным каротидным стенозом, а также при разобщенности передних и задних сосудистых бассейнов из-за отсутствия всех соединительных артерий.

Обсуждение. У большинства пациентов на фоне атеросклероза брахиоцефальных артерий выявлены различной степени тяжести КН. Полученные данные подтверждают, что церебральный атеросклероз является одним из главных факторов риска развития КН, что подчеркивает необходимость их ранней диагностики для своевременного назначения лечения.

Сосудистые КН могут возникнуть вследствие таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий и т. д. [7–9]. В настоящее исследование не включали пациентов, имеющих другой сосудистый процесс, помимо атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. Учитывая влияние увеличения возраста на частоту развития КН [9–11], в исследование включали пациентов не старше 75 лет (50–75 лет) и исключали пациентов, которые по данным нейропсихологического обследования и МРТ могли иметь болезнь Альцгеймера.

На состояние когнитивных функций влияют также объем поражения мозговой ткани и в большей степени локализация очагов ишемии [10, 12]. Наше исследование показало зависимость тяжести КН от степени стенозирующего процесса у пациентов с атеросклерозом. Это представляется нам логичным, поскольку прогрессирование стенозирующего процесса наряду с активизацией механизма функциональной компенсации кровотока приводит к снижению коллатераль-

ной емкости церебральных анастомозов и снижению перфузии в конкретном сосудистом бассейне. Это особенно важно для пациентов с аномалиями развития виллизиева круга в сочетании со стенозирующим процессом. В то же время развитие КН при стенозирующем процессе зависит не столько от степени, сколько от локализации стеноза, одновременного поражения нескольких сосудистых бассейнов.

На основании анализа состояния когнитивных функций у пациентов выявлен один из ведущих факторов риска развития КН — состояние цереброваскулярного резерва, количественным показателем которого служит ЦВР. Снижение показателя ЦВР статистически значимо ассоциировалось с КН. При этом более тяжелые КН наблюдались у пациентов со снижением ЦВР в КС по сравнению с изолированным снижением ЦВР в ВББ. Это можно объяснить нарушением кровоснабжения корково-подкорковых структур, приводящим к феномену разобщения (*disconnection syndrome*). Кроме того, усугубление КН при сочетанном снижении ЦВР в КС и ВББ подчеркивает демпфирующую роль артерий ВББ, концевые отделы которых кровоснабжают задние отделы таламуса. Значение кровоснабжения ВББ в формировании КН подтверждают данные других исследователей, отметивших высокий процент развития КН у пациентов с инфарктами в области моста мозга.

Таким образом, состояние когнитивных функций у пациентов с церебральным атеросклерозом зависит от степени и локализации стенозирующего процесса. Главным фактором риска нарушения когнитивных функций является снижение церебрального перфузионного резерва, прежде всего в КС, кровоснабжающей корково-подкорковые структуры, но особенно при сочетанном снижении в КС и ВББ, что может свидетельствовать о буферной роли перфорантных артерий ВББ. Определение характера стеноокклюзирующего процесса у пациентов и состояния церебрального перфузионного резерва позволит прогнозировать вероятность развития КН и выбрать соответствующее лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва: Медицина; 1997. С. 8–61 [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. *Patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii* [Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Meditsina; 2009. P. 8–61].
2. Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Ультразвуковая ангиология. Москва: Реальное время; 2003. 343 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ul'trazvukovaya angiologiya* [Ultrasonic angiology]. Moscow: Real'noe vremya; 2003. 343 p.].
3. Чеботарев АФ, Коркушко ОВ, Маньковский НБ. Атеросклероз и возраст. Ленинград: Медицина; 1982. С. 3–52. [Chebotarev AF, Korkushko OV, Man'kovskii NB. *Ateroskleroz i vozrast* [Atherosclerosis and age]. Leningrad: Meditsina; 1982. P. 3–52].
4. Суслина ЗА, редактор. Очерки ангионеврологии. Москва: Атмосфера; 2005. 368 с. [Suslina ZA, editor. *Ocherki angionevrologii* [Essays on angioneurology]. Moscow: Atmosfera; 2005. 368 p.].
5. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. *N Engl J Med*. 1991 Aug 15;325(7):445–53.
6. Albert MS1, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
7. Парфенов ВА, Чердак МА, Вахнина НВ и др. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2S):17–22. [Parfenov VA, Cherdak MA, Vakhnina NV, et al. Cognitive impairments in patients with prior ischemic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2S):17–22. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2504>
8. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):55–60. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):55–60. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3>
9. Неверовский ДВ, Случевская СФ, Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(2):38–42. [Neverovskii DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(2):38–42. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2411>

10. Левин ОС. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методическое пособие. Москва: МИА; 2010. С. 1–8. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie distsirkulyatornoi entsefalopatii. Metodicheskoe posobie* [Diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. Methodical manual]. Moscow: MIA; 2010. P. 1–8].
11. 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>
12. Лобзин ВЮ, Емелин АЮ, Воробьев СВ, Лупанов ИА. Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):51–6. [Lobzin VYu, Emelin AYu, Vorob'ev SV, Lupanov IA. Current approaches to the diagnosis, prevention, and therapy of cognitive impairments in vascular encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):51–6. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-51-56>

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.

Белкин А.А.^{1,2}, Алексеева Е.В.¹, Жигульская О.В.¹, Романова Е.К.¹

¹АНО «Клинический институт мозга», г. Березовский, Россия; ²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹623702, Свердловская область, г. Березовский, ул. Шиловская, 28, корп. 6;

²620028, Свердловская область, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Синдром обструктивного апноэ сна как фактор риска аварийности у профессиональных водителей в Екатеринбурге. Исследование «Опасный сон (ОС-1)»

Около 20% всех ДТП может быть связано с засыпанием за рулем. Оно может быть обусловлено расстройствами сна, приводящими к дневной сонливости, наиболее частым из которых является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

Цель исследования — изучение соматического и психологического состояния, нарушений сна, в частности СОАС, в популяции отечественных водителей (Свердловская область).

Пациенты и методы. На базе Клинического института мозга было проведено когортное описательное исследование «Опасный сон (ОС-1)», в ходе которого обследовано 20 профессиональных водителей со стажем более 5 лет. Средний возраст водителей составил 45,8 года. Осуществляли оценку соматического статуса на наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, психологическое обследование, включавшее в том числе методику диагностики степени готовности к риску, шкалу для самооценки тревоги Цунга, опросник депрессии Бека; электроэнцефалографическое исследование. Сомнологическое обследование предполагало тестирование по шкале сонливости Эшфорта, полисомнографию или ночную пульсоксиметрию.

Результаты и обсуждение. У 30% водителей выявлены выраженные нарушения внимания, способности к адаптации в экстремальных условиях, создающие риск для выполнения профессиональных обязанностей. Среди предрасполагающих факторов отмечены алкогольная зависимость, избыточная масса тела и СОАС, частота которого оказалась выше по сравнению с общей популяцией мужчин работоспособного возраста.

Показана необходимость внедрения обязательного сомнологического исследования при приеме на работу профессиональных водителей, особенно в автотранспортные предприятия, занимающиеся перевозками на большие расстояния. Для водителей со стажем, у которых при периодическом осмотре выявлена патология сна, следует предусмотреть возможность лечения соматических заболеваний, а также индивидуальные графики работы, исключающие длительное пребывание за рулем в ночное время.

Ключевые слова: нарушения сна; синдром обструктивного апноэ сна; уровень внимания; дневная сонливость.

Контакты: Андрей Августович Белкин; belkin@neuro-ural.ru

Для ссылки: Белкин АА, Алексеева ЕВ, Жигульская ОВ, Романова ЕК. Синдром обструктивного апноэ сна как фактор риска аварийности у профессиональных водителей в Екатеринбурге. Исследование «Опасный сон (ОС-1)». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):49–54.

Obstructive sleep apnea syndrome as an accident risk factor in professional drivers in Yekaterinburg. Dangerous Sleep (DS-1) study

Belkin A.A.^{1,2}, Alekseeva E.V.¹, Zhigulskaya O.V.¹, Romanova E.K.¹

¹Clinical Institute of the Brain, Berezovskiy, Russia; ²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

¹28, Shilovskaya St., Build 6, Berezovsky, Sverdlovsk Region 623702;

²3, Repin St., Yekaterinburg 620028

About 20% of all road traffic accidents may be associated with falling asleep while driving. This may be caused by sleep disorders leading to daytime sleepiness, the most common of which is obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Objective: to study somatic and mental health, sleep disorders, OSAS in particular, in the population of Russian drivers (Sverdlovsk Region).

Patients and methods. The descriptive cohort «Dangerous Sleep» (DS-1) study of 20 professional drivers having more than 5-year driving experience was conducted at the Clinical Institute of the Brain. The mean age of the drivers was 45.8 years. They underwent somatic evaluation for cardiovascular risk factors and a psychological examination involving a risk readiness diagnostic procedure, the Zung Self-Rating Depression Scale, the Beck Depression Inventory, and an electroencephalographic examination. A somnological examination assumed testing using the Epworth sleepiness scale, polysomnography, or overnight pulse metry.

Results and discussion. 30% of the drivers were found to have marked attention disorders and an inability to adapt to extreme conditions, which create a risk for professional duties. The predisposing factors were noted to be alcohol addiction, overweight, and OSAS, the rate of the latter proved to be higher than that in the general population of able-bodied men.

It was shown that a somnological examination should be obligatorily performed while hiring professional drivers, particularly to long hauliers. The drivers having a long length of experience, in whom a periodic examination detects sleep disorders, should be treated for somatic diseases and should also have individual working schedules to rule out their long night-time driving.

Key words: *sleep disorders; obstructive sleep apnea syndrome; attention level; daytime sleepiness.*

Contact: *Andrei Avgustovich Belkin; belkin@neuro-ural.ru*

For reference: *Belkin AA, Alekseeva EV, Zhigul'skaya OV, Romanova EK. Obstructive sleep apnea syndrome as an accident risk factor in professional drivers in Yekaterinburg. Dangerous Sleep (DS-1) study. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(1):49–54.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-49-54>

Обеспечение безопасности дорожного движения рассматривается в настоящее время как одна из приоритетных государственных задач. Это обусловлено катастрофической ситуацией с количеством дорожно-транспортных происшествий (ДТП) на дорогах, в которых гибнет более 30 тыс. человек в год. По словам премьер-министра Российской Федерации Д.А. Медведева, за последние 5 лет ущерб от ДТП составил 5,5 триллиона рублей, что сравнимо со всеми расходами на отечественное здравоохранение за тот же период.

По данным зарубежных авторов [1–4], около 20% всех ДТП может быть связано с засыпанием за рулем. При ДТП, обусловленных засыпанием за рулем, более часто отмечаются смертельные исходы и тяжелые травмы. Это объясняется неспособностью водителя предпринять действия по снижению скорости или уклонению от препятствия.

Засыпание за рулем может быть обусловлено как физиологическими и социальными факторами (недостаток сна накануне поездки, работа в ночную смену, длительная монотонная езда), так и расстройствами сна, вызывающими выраженную дневную сонливость. Наиболее частым расстройством сна, приводящим к дневной сонливости, является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Его распространенность у лиц старше 30 лет составляет 4–7% [1]. Тяжелой формой болезни страдает около 2% всего взрослого населения. У больных с СОАС частота ДТП в 4–6 раз превышает среднестатистические показатели, а риск попасть в ДТП больше, чем у водителей, находящихся в состоянии алкогольного опьянения [2, 3]. А. Sassani и соавт. [4] провели метаанализ исследований, посвященных проблеме сонливости при СОАС, и пришли к выводу, что в 2000 г. в США СОАС явился причиной около 310 тыс. ДТП. В этих происшествиях погибло 1400 человек, ущерб составил 15,9 млрд долларов. К сожалению, отечественных данных о числе ДТП, обусловленных засыпанием за рулем, нет. Но вряд эти показатели у нас меньше, чем в США.

Еще большее значение проблеме придает то, что при своевременной диагностике СОАС возможно его эффективное лечение методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях во время ночного сна (CPAP-терапия). Проведение CPAP-терапии значительно уменьшает риск ДТП у пациентов с СОАС [5, 6].

Помимо сомнологических проблем, не менее важны вопросы пароксизмальных нарушений биоэлектрической активности мозга. Действующая система медицинского освидетельствования при получении водительских прав позволяет выявить далеко не всех лиц с эпилепсией и эпилептоподобными состояниями. Между тем удельный вес данных состояний достаточно высок, чтобы их диагностика была предусмотрена в протоколе обязательного обследова-

ния не только для получающих права на управление транспортным средством, но и для действующих водителей, по вине которых произошло ДТП.

В Уголовном кодексе Российской Федерации имеется статья 28, «Невиновное причинение вреда», в которой указывается, что «деяние признается совершенным невиновно, если лицо, его совершившее, не осознавало и по обстоятельствам дела не могло осознать общественной опасности своих действий (бездействия) либо не предвидело возможности наступления общественно опасных последствий и по обстоятельствам дела не должно было или не могло их предвидеть».

В медицинском плане примером невиновного причинения вреда может быть ситуация, когда произошло ДТП, обусловленное внезапно развившимся за рулем острым инфарктом миокарда, инсультом, приступом эпилепсии или тяжелой формой СОАС.

Таким образом, проблема рисков ДТП, связанных с нарушением сна и бодрствования, является весьма актуальной. К сожалению, в отечественной медицине за исключением одиночных призывов специалистов [7] должного внимания им не уделяется. Это побудило нас провести пилотное исследование, **цель** которого – изучение соматического и психологического состояния, нарушений сна в популяции отечественных водителей. Идея исследования была поддержана ГИБДД по Свердловской области.

Пациенты и методы. На базе Клинического института мозга в феврале–марте 2012 г. проведено когортное описательное исследование «Опасный сон (ОС-1)». Для участия в исследовании в двух крупнейших автопредприятиях Екатеринбургa, специализирующихся на дальних грузовых автоперевозках, было отобрано по 10 водителей со стажем работы более 5 лет. Обследование проходило в выходные дни, в интервале между рейсами не более 2 сут.

Проводили комплексное нейропсихологическое и сомнологическое обследование водителей. Осуществляли оценку соматического статуса на наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (индекс массы тела – ИМТ, артериальное давление – АД, частота сердечных сокращений – ЧСС, алкогольный анамнез). Психологическое обследование включало следующие специфические тесты: цветовой тест Люшера, черно-красную таблицу Шульте–Горбова; симптоматический опросник «Самочувствие в экстремальных условиях»; тест Ландольта «Корректирующая проба» (кольца Э. Ландольта); методику диагностики степени готовности к риску (опросник Г. Шуберта); шкалу для самооценки тревоги Цунга; опросник депрессии Бека. Осуществляли также электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ-мониторинг в течение 2 ч) для исключения пато-

логической биоэлектрической активности. Проводили сомнологическое обследование, предполагавшее тестирование по шкале сонливости Эшфорта; полисомнографию (ПСГ) или ночную пульсоксиметрию (ПОМ).

Результаты и обсуждение. Средний возраст водителей составил 45,8 года. Сопутствующей неврологической патологии ни у одного из обследованных не выявлено. Сведения о возрасте, антропометрических показателях, наличии сопутствующей патологии, метаболического синдрома и ожирения суммированы в табл. 1.

Нейропсихологическое тестирование. Нарушение внимания выявлено у 88,9% водителей, прошедших психологическое тестирование. Низкие показатели объема, распределения, переключения, концентрации и устойчивости внимания оказывают значимое влияние на адекватное и своевременное принятие решений в ситуации повышенной опасности, которой является управление транспортным средством. Также выявлено большое число водителей (50%), имеющих склонность к зависимостям, в том числе к алкогольной. У 33,3% отмечен сниженный показатель готовности к риску, у 33,3% – повышенная осторожность. Соответственно, 66,6% профессиональных водителей в ситуациях, сопряженных с неопределенностью для жизни, либо слишком осторожны, либо склонны к неоправданному риску. Так как готовность к риску достоверно прямо пропорциональна числу допущенных ошибок, то водители, склонные к неоправданному риску, совершают на дороге большее количество ошибок, которые могут привести к аварийной ситуации. У 16,6% обследованных определялись снижение уровня психологической устойчивости к экстремальным ситуациям (низкая стрессоустойчивость), состояние недостаточной адаптированности. Все испытуемые продемонстрировали средний уровень работоспособности. Признаки умеренной депрессии выявлены в 27,8% случаев, тревожности – в 5,6%.

Интерпретация полученных результатов психологического тестирования позволяет сделать вывод о том, что большая часть профессиональных водителей имеют нарушения внимания, склонны к неоправданному риску либо слишком осторожны в ситуациях, которые требуют мгновенной оценки и принятия адекватного решения, и имеют склонность к зависимостям, в том числе к алкогольной. Выявленные нарушения обусловлены многими факторами, в частности неправильной организацией режима труда и отдыха, ненормированным рабочим днем, работой в ночное время, постоянным нахождением в стрессовой ситуации, требующей повышенного уровня внимания и реакции. Отмеченные нарушения являются неотъемлемым фактором риска создания и невозможности предотвращения аварийной опасности на дороге.

ЭЭГ-мониторинг. По результатам ЭЭГ-мониторинга ни у кого из водителей не выявлено признаков пароксизмальной активности.

Сомнологическое исследование. У 55% обследованных при заполнении анкеты для выявления нарушений сна отмечено наличие различных субъективных жалоб на качество сна. Как показал анализ данных шкалы сонливости Эшфорта (табл. 2), у 60% водителей имела легкая степень сонливости, а у 10% – средняя и тяжелая; чрезмерной сонливости не выявлено.

При ПСГ (табл. 3) и ночной ПОМ (табл. 4) у 50% обследованных установлена различная патология сна. Пер-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных (n = 20)

Показатель	Среднее		ДИ		Min	Max	SD	ДИ SD		Стандартная ошибка среднего
	-95%	95%	-95%	95%				-95%	95%	
Возраст, годы	41,84	49,86	26,00	61,00	8,57	6,52	12,52	1,92		
Рост, см	173,57	179,99	169,00	188,00	6,46	4,85	9,68	1,52		
Масса тела, кг	81,48	97,97	68,00	122,00	16,58	12,44	24,86	3,91		
ИМТ	26,73	30,39	24,00	37,00	3,68	2,76	5,52	0,87		
АД сист.	120,57	139,98	90,00	175,00	19,51	14,64	29,25	4,60		
ЧСС	73,91	79,98	68,00	90,00	6,10	4,58	9,15	1,44		
Объем талии, см	94,62	105,60	84,00	120,00	11,04	8,28	16,55	2,60		
Метаболический синдром (доля пациентов)	0,01	0,44	0	1,00	0,43	0,32	0,64	0,10		
Ожирение I–II степени	0,41	1,26	0	3,00	0,86	0,64	1,29	0,20		

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: ДИ – доверительный интервал, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, SD – стандартное отклонение, АД сист. – систолическое АД.

Таблица 2. Результаты тестирования по шкале сонливости Эшфорта

Показатель	n	Среднее	ДИ среднего -95%	ДИ среднего 95%	Min	Max	SD	-95% ДИ (SD)	95% ДИ (SD)	Стандартная ошибка среднего
Сумма баллов	13	4,85	3,04	6,66	1,00	10,00	2,10	2,15	4,95	0,38

Таблица 3. Показатели ПСГ у водителей

Показатель	n	Среднее	ДИ среднего -95%	ДИ среднего 95%	Min	Max	SD	-95% ДИ (SD)	95% ДИ (SD)	Стандартная ошибка среднего
Продолжительность ПСГ, мин	10	411,00	377,5	444,58	342,00	498,00	46,95	32,29	85,71	14,85
Эффективность сна, %	10	91,40	88,01	94,79	84,00	98,00	4,74	3,26	8,66	1,50
Индекс апноэ-типноз, в час	10	10,60	2,86	18,34	0	37,00	10,81	7,44	19,74	3,42
Количество десатураций в час	10	7,40	1,72	13,09	0	20,00	7,95	5,47	14,51	2,51
Базальная сатурация	9	94,78	93,78	95,78	92,00	97,00	1,30	0,88	2,49	0,43
Минимальная сатурация	10	89,50	85,46	93,54	78,00	95,00	5,64	3,88	10,30	1,78
Апноэ	10	0,50	0,12	0,88	0	1,00	0,53	0,36	0,96	0,17

Таблица 4. Показатели ПОМ у водителей

Показатель	n	Среднее значение	ДИ среднего -95%	ДИ среднего 95%	Min	Max	SD	-95% ДИ (SD)	95% ДИ (SD)	Стандартная ошибка среднего
Продолжительность ПОМ, мин	10	384,10	296,35	471,85	240,00	560,00	122,67	84,37	223,94	38,79
Индекс десатураций, в час	10	0,30	-0,05	0,65	0	1,00	0,48	0,33	0,88	0,15
Минимальная сатурация, %	10	90,70	87,57	93,83	79,00	95,00	4,37	3,01	7,98	1,38
Базальная сатурация	9	95,33	94,67	95,10	94,00	97,00	0,87	0,59	1,66	0,29

вичный храп, включая синдром повышенной резистентности верхних дыхательных путей (СПРВДП), отмечен в 30% случаев. У 20% водителей выявлен СОАС.

Результаты проведенных исследований сна (табл. 5) позволяют судить о распространенности сомнологических нарушений в популяции профессиональных водителей.

Нейропсихологическое тестирование выявило тревожную ситуацию: каждый 3-й водитель имел отклонение в активном секторе эмоционально-когнитивной сферы, способное повлиять на выполнение профессиональных обязанностей. В соматическом статусе доминируют проблемы избыточной массы тела, в отдельных случаях установлена алкогольная зависимость. Сомнологическая диагностика продемонстрировала многократное превышение частоты диссомнии у водителей в сравнении с мужской популяцией аналогичного возраста. Хотя чаще встречался первичный храп, распространенность в данной группе СОАС оказалась высокой и превысила аналогичный показатель для популяции в целом. С этим связана сонливость и как результат — снижение внимания и способности к быстрому принятию решений. Это следует считать основным фактором риска создания и невозможности предотвращения аварийной ситуации на дороге.

Положительным моментом является отсутствие пароксизмальной патологической биоэлектрической активности, что указывает на эффективность профессиональной экспертизы в нашем случае.

Малый размер выборки не позволяет достоверно установить, есть ли связь изменений, выявленных при психологическом тестировании, с наличием или отсутствием патологии сна. Но, согласно данным литературы [8–11], именно у пациентов с СОАС отмечаются аналогичные выявленным в настоящем исследовании интеллектуальные и эмоционально-личностные нарушения: раздражительность, тревожность, вспышки агрессии или депрессивные проявления. Такие пациенты испытывают трудности при концентрации внимания. Часто СОАС сопутствует утренняя головная боль, продолжающаяся несколько часов и требующая приема обезболивающих препаратов, что также снижает способность к концентрации внимания.

В рамках когортного описательного исследования в популяции профессиональных водителей установлена высокая частота нарушений сна и предположительно связанных

Таблица 5. Распространенность патологии сна у водителей

Показатель	Доля пациентов	SD	Стандартная ошибка среднего
Наличие субъективных жалоб на качество сна	0,55	0,50	0,11
Первичный храп/СПРВДП	0,30	0,46	0,10
СОАС	0,20	0,40	0,09

с этим нейропсихологических отклонений, способных снизить безопасность движения. Это указывает на необходимость проведения серьезных эпидемиологических исследований с последующей разработкой научно обоснованной государственной программы профилактики дорожно-транспортного травматизма, предусматривающей раннее выявление и лечение нарушений сна у водителей. Подобные программы приняты во многих развитых странах [8–11].

Таким образом, можно предположить, что среди водителей, допустивших нарушение правил дорожного движения, немало лиц с расстройствами сна и предположительно связанными с этим нейропсихологическими отклонениями. Это делает целесообразным проведение обязательной сомнологической экспертизы водителей, которая позволит выявить лиц с СОАС и квалифицировать ДТП как следствие заболевания, что может повлиять на правовую оценку и определение вины участников ДТП. Учитывая выявленные риски, мы также считаем правильным внедрение обязательного сомнологического исследования при приеме на работу профессиональных водителей, особенно в автотранспортные предприятия, занимающиеся перевозкой пассажиров и доставкой грузов на большие расстояния. Скрининговая сомнологическая экспертиза в виде ночного мониторинга гипоксии должна быть включена в обязательный перечень обследований перед получением медицинской справки для всех категорий водителей.

Для водителей со стажем, у которых при периодическом осмотре выявлена патология сна, следует предусмотреть возможность лечения соматических заболеваний (артериальная гипертензия, ожирение, алкогольная зависимость), а также индивидуальные графики работы, исключающие длительное пребывание за рулем в ночное время. Считаем также вполне уместным рассмотреть включение в рекомендации для водителей на дальних рейсах применение препаратов мелатонина для профилактики нарушений циркадных ритмов и связанных с этим когнитивных проблем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Papadakaki M, Kontogiannis T, Tzamalouka G, et al. Exploring the effects of lifestyle, sleep factors and driving behaviors on sleep-related road risk: A study of Greek drivers. *Accid Anal Prev*. 2008 Nov;40(6):209–36. doi: 10.1016/j.aap.2008.08.019. Epub 2008 Sep 18.
2. Özer C, Etcibasi S, Öztürk L. Daytime sleepiness and sleep habits as risk factors of traffic accidents in a group of Turkish public transport drivers. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Jan

- 15;7(1):268–73. eCollection 2014.
3. Vennelle M, Engleman HM, Douglas NJ. Sleepiness and sleep-related accidents in commercial bus drivers. *Sleep Breath*. 2010 Feb;14(1):39–42. doi: 10.1007/s11325-009-0277-z. Epub 2009 Jul 9.
4. Sassani A, Findley LJ, Kryger M, et al. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2004 May 1;27(3):453–8.
5. Amra B, Dorali R, Mortazavi S, et al. Sleep

- apnea symptoms and accident risk factors in Persian commercial vehicle drivers. *Sleep Breath*. 2012 Mar;16(1):187–91. doi: 10.1007/s11325-010-0473-x. Epub 2011 Jan 6.
6. Quera Salva MA, Barbot F, Hartley S, et al. Sleep disorders, sleepiness, and near-miss accidents among long-distance highway drivers in the summertime. *Sleep Med*. 2014 Jan;15(1):23–6. doi: 10.1016/j.sleep.2013.06.018. Epub 2013 Sep 14.

7. Бузунов РВ. Синдром обструктивного апноэ сна и дорожно-транспортные происшествия, обусловленные засыпанием за рулем: медицинские, социальные и правовые аспекты. Доступно по ссылке: <http://www.sleepnet.ru/hrap/sindrom-apnoe-sna-i-dtp/>. [Buzunov RV. The syndrome of obstructive sleep apnea and traffic accidents caused by falling asleep while driving: medical, social and legal aspects. (In Russ.)]. Available at: <http://www.sleepnet.ru/hrap/sindrom-apnoe-sna-i-dtp/>.
8. Talmage JB, Hudson TB, Hegmann KT, Thiese MS. Consensus criteria for screening commercial drivers for obstructive sleep apnea: evidence of efficacy. *J Occup Environ Med.* 2008 Mar;50(3):324–9. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181617ab8.
9. Baulk SD, Fletcher A. At home and away: Measuring the sleep of Australian truck drivers. *Accid Anal Prev.* 2012 Mar;45 Suppl:36–40. doi: 10.1016/j.aap.2011.09.023. Epub 2011 Oct 5.
10. Berger M, Varvarigou V, Rielly A, et al. Employer-mandated sleep apnea screening and diagnosis in commercial drivers. *J Occup Environ Med.* 2012 Aug;54(8):1017–25. doi:10.1097/JOM.0b013e3182572e16.
11. Vaz Fragoso CA, Van Ness PH, Araujo KL, et al. Sleep disturbances and driving practices of older drivers. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Oct;61(10):1730–7. doi: 10.1111/jgs.12454. Epub 2013 Sep 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.

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

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Диагностика и лечение головокружения в амбулаторной практике

Цель исследования — изучение причин головокружения и неустойчивости у пациентов на амбулаторном специализированном приеме, анализ типичной врачебной тактики ведения этих пациентов и ее совершенствование.

Пациенты и методы. С 2009 по 2014 г. неврологами, специалистами по диагностике головокружения, обследовано 300 пациентов (122 мужчины и 178 женщин) в возрасте от 18 до 85 лет с жалобами на головокружение и неустойчивость. До обследования пациентам ставили диагнозы: дисциркуляторная энцефалопатия (46%), вертебробазилярная недостаточность (30%), шейный остеохондроз (12%), синдром вегетативной дистонии (7%).

Результаты и обсуждение. После обследования в качестве причины головокружения установлены: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение — ДППГ (34%), постуральная фобическая неустойчивость (22%), множественная сенсорная недостаточность (15%), болезнь Меньера (7%), мигрень-ассоциированное головокружение (5%), вестибулярный нейронит (4%), острое нарушение мозгового кровообращения (4%), другие заболевания (9%). В соответствии с установленным диагнозом проведено адекватное лечение, позволившее в большинстве случаев полностью устранить или существенно уменьшить выраженность головокружения.

Представлены два клинических наблюдения (ДППГ и болезнь Меньера). В качестве лекарственных средств при вестибулярном головокружении наиболее часто использовали бетагистина дигидрохлорид (бетасерк, вестикап) в дозе 48 мг/сут. Представлены результаты сравнительного лечения (вестикап или бетасерк) вестибулярного головокружения у 62 пациентов.

Отмечен низкий уровень диагностики и эффективного лечения у пациентов с головокружением в амбулаторной практике. Показаны целесообразность специализированного обследования, эффективность и безопасность современных методов лечения, включая медикаментозную терапию бетагистина дигидрохлоридом (вестикап и бетасерк) и реабилитацию на стабилграфической платформе с биологической обратной связью при вестибулярном головокружении.

Ключевые слова: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; болезнь Меньера; вестибулярный нейронит; вестибулярная реабилитация; бетагистина дигидрохлорид; вестикап; бетасерк.

Контакты: Людмила Михайловна Антоненко; luda6917@yandex.ru

Для ссылки: Антоненко ЛМ, Бестужева НВ, Парфенов ВА. Диагностика и лечение головокружения в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):55–60.

Diagnosis and treatment of dizziness in outpatient practice

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

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Objective: to study the causes of dizziness and instability in patients during an outpatient specialized appointment and to analyze and improve typical management tactics for these patients.

Patients and methods. In 2009 to 2014, neurologists, dizziness specialists, examined 300 patients (122 men and 178 women) aged 18 to 85 years, who complained of dizziness and instability. Prior to the examination, the patients had been diagnosed as having dyscirculatory encephalopathy (46%), vertebrobasilar insufficiency (30%), cervical osteochondrosis (12%), and vegetative dystonia (7%).

Results and discussion. The examination established the causes of dizziness: benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) (34%), phobic postural instability (22%), multiple sensory insufficiency (15%), Meniere's disease (7%), migraine-associated vertigo (5%), vestibular neuronitis (4%), acute cerebrovascular accident (4%), and other diseases (9%). In accordance with the established diagnosis, adequate treatment which could completely eliminate or substantially reduce the magnitude of dizziness in the majority of cases was performed.

The paper describes two clinical cases (BPPV and Meniere's disease). Betahistine dihydrochloride (vesticap, betaserc) were most commonly used in a dose of 48 mg/day to treat vestibular vertigo. It gives the results of comparative treatment (with vesticap or betaserc) for vestibular vertigo in 62 patients.

The authors note the low level of diagnosis and effective treatment in patients with dizziness in outpatient practice. They show the expediency of a specialized examination, the efficiency and safety of current treatments, including medication therapy with betahistine dihydrochloride (betaserc and vesticap) and rehabilitation on a stabiligraphic platform with biofeedback, for vestibular vertigo.

Key words: *benign paroxysmal positional vertigo; Meniere's disease; vestibular neuronitis; vestibular rehabilitation; betahistine dihydrochloride; vesticap; betaserc.*

Contact: *Lyudmila Mikhailovna Antonenko; luda6917@yandex.ru*

For reference: *Antonenko LM, Bestuzheva NV, Parfenov VA. Diagnosis and treatment of dizziness in outpatient practice. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(1):55–60.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-55-60>

Жалоба на головокружение – одна из наиболее частых после головной боли причин обращения к врачу амбулаторной практики [1]. Головокружение – это не нозологическая форма, а группа синдромов с различными проявлениями и разной этиологией [1, 2]. Причины головокружения могут быть разнообразными: заболевания кохлеовестибулярного аппарата, психогенные расстройства, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), дегенеративные заболевания ЦНС.

Большинство причин головокружения, например доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), можно диагностировать на амбулаторном приеме, не прибегая к дополнительным методам обследования. В отдельных случаях могут потребоваться дополнительное вестибулярное обследование (калорическая проба, электрокохлеография), анализы крови, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, но в большинстве случаев бывает достаточно грамотной клинической оценки имеющихся нарушений [3, 4].

Наиболее частые расстройства, вызывающие головокружение, такие как ДППГ, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера, мигрень-ассоциированное головокружение, хорошо поддаются лечению современными средствами [5, 6]. Разработаны эффективные методы лечения и профилактики инсульта, который может проявляться центральным головокружением [7]. Своевременное выявление потенциально опасных причин головокружения – актуальная проблема, для решения которой необходимо использовать эффективные и надежные методы диагностики головокружения. Пациенты с головокружением нередко наблюдаются с ошибочными диагнозами и получают неправильное лечение. Консультация специалиста позволяет выявить истинные причины головокружения, назначить адекватное лечение и во многих случаях добиться полного регресса симптомов [7].

Цель исследования – изучение причин головокружения и неустойчивости у пациентов на амбулаторном специализированном приеме, анализ типичной врачебной тактики ведения этих пациентов и ее совершенствование.

Пациенты и методы. Настоящее исследование проводилось в течение 5 лет (с 2009 по 2014 г.) в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Обследовано 300 пациентов (122 мужчины и 178 женщин) в возрасте от 18 до 85 лет с жалобами на головокружение и неустойчивость (табл. 1). Исследование включало оценку жалоб и анамнеза, неврологический

осмотр, вестибулярные пробы Хальмаги, Унтербергера, Дикса–Холлпайка, МакКлюра–Пагини, оценку устойчивости и ходьбы с использованием шкалы Тинетти, изучение выраженности тревоги и депрессии с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии, видеонистагмографию, стабилографию. По показаниям выполняли калорическую пробу, электрокохлеографию, МРТ головного мозга, компьютерную томографию височных костей, электронейромиографию. Анализировали диагнозы, с которыми пациенты наблюдались у врача поликлиники до обращения в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

В зависимости от установленного диагноза пациенты начали получать лечение в соответствии с имеющимися рекомендациями [4–6]. При вестибулярном головокружении использовали препараты бетагистина дигидрохлорида – бетасерк или вестикап. В 2013–2014 гг. провели сравнение эффективности и безопасности этих препаратов в рамках пострегистрационного открытого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах. В задачи исследования входила сравнительная оценка эффективности препаратов вестикап и бетасерк в отношении тяжести головокружения, их безопасности и переносимости, а также качества жизни пациентов с головокружением. В наблюдение включено 62 пациента в возрасте 18–55 лет с диагностированным периферическим вестибулярным головокружением, выраженностью 1 балл и выше по 5-балльной шкале выраженности головокружения. Пациенты не имели тяжелых соматических заболеваний, гиперчувствительности к бетагистину или другим компонентам препарата и не принимали антигистаминных средств или ингибиторов моноаминоксидазы за месяц до начала исследования. Пациенты были рандомизированы (методом конвертов) в основную и контрольную группы в соотношении 1:1 для получения терапии тестируемым препаратом вестикап или препаратом сравнения бетасерк. Тяжесть головокружения оценивали по 5-балльной шкале выраженности головокружения [8]. Качество жизни пациентов определяли по шкале снижения качества жизни вследствие головокружения (ДН1) [8]. Переносимость и безопасность препаратов оценивали по данным врачебных осмотров (артериальное давление – АД, частота сердечных сокращений – ЧСС, температура тела, частота дыхания) и лабораторным показателям (общий анализ крови и мочи). До начала терапии, а также на 30-й и 60-й день терапии всех пациентов подвергали физикальному, неврологическому обследованию. Лабораторное обследование, включавшее об-

Таблица 1. *Распределение пациентов по полу и возрасту*

Показатель	юный (18–24)	молодой (25–44)	Возраст (годы) средний (45–59)	пожилой (60–74)	старческий (75–89)
Число пациентов, м/ж	6/8	22/31	45/57	37/61	12/21
Всего	14	53	102	98	33

ший анализ крови и мочи, проводили до начала терапии и на 60-й день приема препаратов. Пациенты принимали вестикап и бетасерк внутрь, по 24 мг 2 раза в день (с интервалом 12 ч). Длительность терапии составляла 60 ± 4 дня. Предварительную оценку эффективности лечения осуществляли на 30-й день лечения, окончательную — на 60-й день.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica, версия 12.0. Для статистической обработки использовали методы математической статистики, включающие: расчет оценок числовых характеристик случайных величин (среднего значения, медианы, стандартного отклонения, доверительного интервала), методы проверки статистических гипотез, методы оценки связи.

Результаты и обсуждение. В табл. 2 представлены диагнозы, с которыми пациенты наблюдались в поликлинике по месту жительства и после обследования в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

Из табл. 2 видно, что среди диагнозов, поставленных до обследования в клинике, преобладали вертебробазиллярная недостаточность (30%) и ДЭ (48%). После проведения обследования самыми частыми диагнозами оказались ДППГ (34%) и фобическая постуральная неустойчивость (22%). Частота ДППГ как причины головокружения у пациентов выросла с 1% (4 больных) до обследования до 34% (103 больных) после амбулаторного обследования в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, включающего позиционные пробы Дикса—Холлпайка и МакКлюра—Пагнини.

Как показала оценка причин головокружения у пациентов, направленных на консультацию в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, специализированное нейровестибулярное обследование может значительно повысить уровень диагностики заболеваний периферического и центрального отдела вестибулярного анализатора. Многие заболевания практически не диагностировались врачами поликлиник: мультисенсорная недостаточность, вестибулярный нейронит, мигрень-ассоциированное головокружение.

Представленные нами данные имеют большое практическое значение. У большинства больных с ДППГ благодаря проведению соответствующих лечебных маневров приступы головокружения прекратились, что согласуется с данными литературы о высокой эффективности терапии ДППГ [9, 10]. У пожилых пациентов с мультисенсорной недостаточностью после курса реабилитации, включая занятия на стабилграфической платформе с биологической обратной связью, состояние улучшилось. У больных с вестибулярным нейронитом оказалось эффективным раннее назначение вестибулярной гимнастики, ускоряющей процесс вестибулярной компенсации. Ранняя диагностика мигрень-ассоциированного головокружения позволила подобрать эффективный курс терапии для купирования и профилак-

Таблица 2. *Диагноз до и после обследования у пациентов с жалобами на головокружение и неустойчивость*

Диагноз	До обследования	После обследования
Синдром вегетативной дистонии	21 (7)	0
Шейный остеохондроз	37 (12)	0
Вертебробазиллярная недостаточность	90 (30)	0
ДЭ	142 (48)	0
ДППГ	4 (1)	103 (34)
Фобическая постуральная неустойчивость	0	64 (22)
Вестибулярный нейронит	0	12 (4)
Болезнь Меньера	6 (2)	19 (7)
Мигрень-ассоциированное головокружение	0	16 (5)
Множественная сенсорная недостаточность	0	46 (15)
ОНМК	0	12 (4)
Другие заболевания	0	28 (9)

Примечание. В скобках — показатели в процентах. ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия.

тики приступов головокружения, что подтверждается данными литературы о высокой эффективности профилактического лечения этого заболевания [6, 11].

Данные анамнеза и клиническая оценка функции вестибулярного анализатора с использованием несложных тестов имеют решающее значение для диагностики причин как периферического, так и центрального головокружения; часть таких пациентов нуждаются в срочном терапевтическом воздействии [5, 7]. Учитывая, что большинство амбулаторных пациентов с головокружением лечатся в поликлиниках, а, как показало проведенное исследование, уровень диагностики заболеваний вестибулярной системы очень низкий, необходимо повышать квалификацию врачей первичного звена. Важной составляющей исследования функции вестибулярной системы является оценка вестибулоокулярного рефлекса с помощью пробы Хальмаги [12] и проведение позиционных проб Дикса—Холлпайка и МакКлюра—Пагнини для диагностики ДППГ [13].

Длительность приступов головокружения может быть различной. Кратковременные приступы, от нескольких секунд до минут, характерны для ДППГ. Приступы длительностью до нескольких часов возникают при синдроме и болезни Меньера. Продолжительное головокружение в течение нескольких дней обычно наблюдается при вестибулярном нейроните [1, 14, 15].

При беседе с пациентом необходимо выяснить, какие факторы провоцируют головокружение. Например, головокружение, возникающее при повороте лежа в постели, наиболее характерно для ДППГ. Когда пациент указывает определенную обстановку, провоцирующую головокружение и неустойчивость, например на улице, в метро, вероятнее фобическое постуральное головокружение [1, 14–16].

Важное диагностическое значение имеют симптомы, которые сопутствуют приступу головокружения. Так, если приступ головокружения сопровождается возникновением

или нарастанием шума в ухе, снижением слуха на это ухо, это может быть признаком болезни Меньера [1]. Сочетание остро возникшего головокружения и одностороннего снижения слуха может быть проявлением острого нарушения кровообращения в артерии лабиринта [17, 18].

В качестве иллюстрации приводим два клинических наблюдения.

Пациентка М., 60 лет, обратилась с жалобами на головокружение с ощущением вращения окружающих предметов, которое впервые возникло около 2 мес назад ночью при повороте в постели. Приступ продолжался несколько секунд, сопровождался тошнотой, позывами на рвоту. Подобные эпизоды повторялись при попытке сесть в постели после сна, провоцировались поворотами, запрокидыванием головы. Присоединилась неустойчивость при ходьбе. В поликлинике по месту жительства данное состояние было расценено как проявление вертебробазиллярной недостаточности. Назначен курс терапии мексидолом, кавинтоном, однако без эффекта. Состояние пациентки не улучшалось, присоединился страх падения. Пациентка перестала выходить из дома без сопровождения. Для уточнения диагноза направлена на консультацию в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

При обследовании установлено, что пациентка в сознании, адекватна, в месте и времени ориентирована правильно. Черепная иннервация без отклонения от нормы. Парезов, чувствительных, тазовых нарушений нет. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Динамические координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В простой пробе Ромберга выявляется легкая неустойчивость, в усложненной пробе Ромберга пациентка отклоняется вправо.

При нейровестибулярном исследовании не выявлялся спонтанный нистагм в положении сидя с открытыми глазами. Пробы с кружением (тряской) головы (head-shaking), Хальмаги, Унтербергера отрицательные. При стабیلлографическом исследовании выявлено нарушение устойчивости, которое значительно нарастало в пробе с запрокидыванием и наклоном головы вправо. При пробе Дикса–Холлпайка вправо после латентного периода 9 с выявлялся позиционный вертикально-ротаторный нистагм длительностью 20 с, сочетавшийся с ощущением вращательного головокружения, что позволило установить ДППГ, отолитиаз правого заднего полукружного канала.

С целью терапии ДППГ проведен лечебный маневр Эпли, который рекомендуется для терапии отолитиаза заднего полукружного канала [2, 13, 17]. Для ускорения вестибулярной компенсации проведены 5 сеансов реабилитации на стабیلлографической платформе с биологической обратной связью, рекомендован бетагистина дигидрохлорид (вестикап) в дозе 48 мг/сут. В течение недели после проведения лечебного маневра пациентка отметила полный регресс головокружения. После реабилитации ощущение неустойчивости полностью исчезло.

Наблюдение пациентки в динамике в течение 1 года показало стойкую ремиссию ДППГ. Пациентка вернулась к обычному образу жизни. Эпизоды вестибулярного головокружения не возникали.

Данное наблюдение демонстрирует основные клинические характеристики ДППГ. Это одно из тех заболеваний, при котором жалобы настолько характерны, что диагноз можно поставить уже после сбора анамнеза, при этом часто сам пациент указывает даже на сторону поражения. Диагноз ДППГ подтверждает возникновение типичного эпизода головокружения с периферическим позиционным нистагмом

при проведении провокационных проб. Проба Дикса–Холлпайка используется для диагностики отолитиаза заднего полукружного канала, проба МакКлюра–Пагинни – для выявления поражения горизонтального полукружного канала [1, 15, 19–21]. Наиболее эффективны при ДППГ лечебные маневры, которые выполняются врачом; проведение позиционных маневров Семонта и Эпли в 90% случаев позволяет добиться улучшения в течение недели [1, 15, 21, 22]. Медикаментозная терапия ДППГ используется для ускорения восстановления вестибулярной функции. Рекомендуются бетагистина дигидрохлорид, который уменьшает ощущение головокружения, улучшает кровоток во внутреннем ухе, предупреждает рецидивы заболевания; препарат назначают в дозе 48 мг/сут в течение 1–2 мес [15, 23, 24].

Пациентка П., 35 лет, обратилась с жалобами на головокружение с ощущением вращения окружающих предметов, которое впервые возникло около 2 лет назад днем. Перед приступом головокружения пациентка ощутила неприятное чувство тяжести и заложенности, нарастающий шум в правом ухе. Приступ продолжался несколько часов, сопровождался тошнотой, многократной рвотой. Подобные эпизоды головокружения стали повторяться 1–2 раза в месяц, после каждого приступа головокружения снижался слух на правое ухо. В период головокружения пациентка испытывала выраженную неустойчивость при ходьбе. При обращении в поликлинику по месту жительства данное состояние было расценено как проявление вертебробазиллярной недостаточности и назначен курс терапии мексидолом, актовегином, цераксоном, но приступы продолжались. Пациентка была вынуждена оставить работу, так как боялась повторения приступов головокружения, перестала ездить на отдых с семьей, качество жизни резко ухудшилось. Для уточнения диагноза направлена на консультацию в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

При обследовании установлено, что пациентка в сознании, адекватна, в месте и времени ориентирована правильно. Черепная иннервация без отклонения от нормы. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Парезов, чувствительных, координаторных, тазовых нарушений нет.

При нейровестибулярном исследовании спонтанный нистагм в положении сидя с открытыми глазами не выявлялся. Проба с кружением (тряской) головы (head-shaking) отрицательная. Пробы Дикса–Холлпайка, МакКлюра–Пагинни отрицательные. Проба Хальмаги положительная справа, проба Унтербергера положительная вправо, что указывало на признаки гипофункции правого лабиринта.

Наличие приступов вращательного головокружения в течение 2 лет с частотой 1–2 раза в месяц, длительностью до нескольких часов, сопровождавшихся тошнотой, рвотой, нарастающим шумом и неприятными ощущениями заложенности, наполнения или давления в ухе, а также прогрессирующего снижения слуха на правое ухо позволило предположить у пациентки болезнь Меньера. Диагноз подтвержден при электрокохлеографии, выявившей признаки гипоплазии правого лабиринта.

Назначена бессолевая диета (ограничение соли до 1–1,5 г в сутки). Курсовой прием диуретиков и бетагистина дигидрохлорида (бетасерк) в дозе 48 мг/сут в течение 2 мес. Проведен курс вестибулярной реабилитации, включая занятия на стабیلлографической платформе с биологической обратной связью. На фоне лечения достигнута стойкая клиническая ремиссия.

При последующем наблюдении пациентки в течение 2 лет приступов головокружения, прогрессирующего тугоухости

сти не отмечалось. Пациентка вернулась к работе, занимается горнолыжным спортом.

Данный пример демонстрирует эффективность правильной диагностики и адекватной терапии даже при болезни Меньера, которая в части случаев значительно ухудшает качество жизни и приводит к инвалидности. Бетагистина дигидрохлорид — основное лекарственное средство для лечения болезни Меньера [23, 24]. Лечение бетагистином приводит к уменьшению числа приступов вестибулярного головокружения, что обусловлено увеличением тока крови во внутреннем ухе, снижением повышенного эндолимфатического давления, восстановлением баланса между продукцией и обратным всасыванием эндолимфы в лабиринте [15, 23–28]. Стандартная доза бетагистина дигидрохлорида составляет 48 мг/сут. В настоящее время имеются данные о высокой эффективности и безопасности применения больших доз этого препарата (144–480 мг/сут) при частых приступах головокружения у пациентов с болезнью Меньера, у которых неэффективны стандартные дозы [26, 29].

В течение последних 2 лет нами было проведено сравнительное изучение препаратов бетагистина — бетасерка и вестикапа — у 62 пациентов с вестибулярным головокружением, результаты которого опубликованы ранее [23]. Группа пациентов, принимавших вестикап, включала 21 (68%) женщину и 10 (32%) мужчин. Группа пациентов, принимавших бетасерк, состояла из 24 (77%) женщин и 7 (23%) мужчин. Средний возраст пациентов, принимавших вестикап, — $45 \pm 2,7$ года, принимавших бетасерк, — $49 \pm 2,6$ года. Достоверных различий в сравниваемых группах пациентов, принимавших вестикап или бетасерк, по половому и возрастному составу не выявлено ($p > 0,05$).

В группе пациентов, получавших вестикап, диагностированы ДППГ (87%), болезнь Меньера (7%), вестибулярный нейронит (3%), двусторонняя вестибулопатия (3%). В группе пациентов, принимавших бетасерк, диагностированы ДППГ (68%), болезнь Меньера (13%), вестибулярный нейронит (10%), вторичный гидропс лабиринта (6%), двусторонняя вестибулопатия (3%).

На фоне лечения наблюдалось значительное снижение выраженности головокружения в группах пациентов, принимавших вестикап или бетасерк. Снижение среднего балла по 5-балльной шкале выраженности головокружения за 2 мес лечения в группе принимавших вестикап составило 2,23 балла, в группе принимавших бетасерк — 2,32 балла. Это указывает на высокую эффективность лечения препаратами вестикап и бетасерк в течение 60 дней. В обеих группах пациентов уменьшение степени тяжести головокружения за 2 мес лечения носило достоверный характер ($p < 0,05$).

Показатели шкалы ДНН в группах пациентов, получавших вестикап или бетасерк, представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что средние значения по шкале ДНН через 30 (2-й визит) и 60 (3-й визит) дней лечения и вестикапом, и бетасерком уменьшились и значимо различались. Это свидетельствует о выраженном эффекте лечения на 30-й и 60-й день приема обоих препаратов. Выявлены достовер-

Таблица 3. Средние значения по шкале ДНН при 1–3-м визитах в группах пациентов, получавших вестикап или бетасерк

Визит	Среднее значение по шкале ДНН, баллы	
	принимавшие вестикап	принимавшие бетасерк
1-й	62,90±7,19	71,80±6,61
2-й	34,71±6,32	38,19±6,14
3-й	15,68±5,18	17,03±4,48

ные различия ($p < 0,05$) по шкале ДНН при 1-м и 3-м визите в группах пациентов, получавших вестикап или бетасерк, что указывает на достоверное улучшение качества жизни на 60-й день терапии обоими препаратами.

За время наблюдения не выявлено изменений показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, температура тела, частота дыхания), лабораторных анализов (общий анализ крови и мочи) ни у одного из 62 пациентов. Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 3 пациентов: у 2 (6%) принимавших вестикап и 1 (3%) принимавшего бетасерк. Различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$). Данные НЯ относились к разряду легких и не послужили причиной исключения пациентов из исследования. НЯ проявлялись в виде тошноты после приема вестикапа или бетасерка. Пациентам были даны рекомендации по соблюдению режима питания и приему препаратов после еды. Во всех случаях НЯ регрессировали и не потребовали отмены препарата. Зарегистрированные НЯ типичны для препаратов бетагистина и описаны в инструкциях по применению вестикапа и бетасерка [24, 26, 30]. В данном исследовании отмечены терапевтическая эффективность и безопасность вестикапа при сопоставлении его с оригинальным препаратом бетасерк.

Таким образом, проведенные исследования показали низкий уровень диагностики причин головокружения в амбулаторной практике, большинству пациентов ошибочно ставят диагнозы: ДЭ, вертебробазиллярная недостаточность, шейный остеохондроз, вегетативная дистония. Соблюдение протокола исследования вестибулярной системы с использованием клинических проб Хальмаги, Унтербергера, Дикса–Холлпайка, МакКлюера–Пагини у пациентов с жалобами на головокружение позволяет правильно диагностировать вестибулярные расстройства на специализированном амбулаторном приеме. Как показали результаты нашего исследования, причиной головокружения наиболее часто являются: ДППГ, постуральная фобическая неустойчивость, множественная сенсорная недостаточность, болезнь Меньера, мигрень-ассоциированное головокружение, вестибулярный нейронит. Своевременная диагностика причин головокружения позволяет добиться полного регресса симптомов вестибулярных расстройств у большинства пациентов благодаря использованию современных подходов к лечению и реабилитации. Среди методов лекарственной терапии вестибулярного головокружения отмечается высокая эффективность и безопасность бетагистина дигидрохлорида (вестикап, бетасерк).

ЛИТЕРАТУРА

1. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004. 208 p.

2. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer; 2000. 504 p.

3. Craighero F, Casselman JW, Safronova MM,

et al. Sudden onset vertigo: imaging work-up. *J Radiol.* 2011 Nov;92(11):972–86. doi:

10.1016/j.jradio.2011.09.001. Epub 2011 Oct 20.

4. Jahn K, Dieterich M. Recent advances in the diagnosis and treatment of balance disorders. *J Neurol*. 2011 Dec;258(12):2305–8. doi: 10.1007/s00415-011-6286-4. Epub 2011 Oct 27.
5. Strupp M, Brandt T. Current treatment of vestibular, ocular motor disorders and nystagmus. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 Jul;2(4):223–39. doi: 10.1177/1756285609103120.
6. Strupp M, Thurtell MJ, Shaikh AG, et al. Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. *J Neurol*. 2011 Jul;258(7):1207–22. doi: 10.1007/s00415-011-5999-8. Epub 2011 Apr 2.
7. Kanashiro AM, Pereira CB, Melo AC, Scaff M. Diagnosis and treatment of the most frequent vestibular syndromes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Mar;63(1):140–4. Epub 2005 Apr 13.
8. Morris AE, Lutman ME, Yardley L. Measuring outcome from vestibular rehabilitation, part II: refinement and validation of a new self-report measure. *Int J Audiol*. 2009 Jan;48(1):24–37. doi: 10.1080/14992020802314905.
9. Alvarenga GA, Barbosa MA, Porto CC. Benign paroxysmal positional vertigo without nystagmus: diagnosis and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011 Nov–Dec;77(6):799–804.
10. Do YK, Kim J, Park CY, et al. The effect of early canalith repositioning on benign paroxysmal positional vertigo on recurrence. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2011 Sep;4(3):113–7. doi: 10.3342/ceo.2011.4.3.113. Epub 2011 Sep 6.
11. Lempert T, Neuhauser H, Daroff RB. Vertigo as a symptom of migraine. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 May;1164:242–51. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.03852.x.
12. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*. 1988 Jul;45(7):737–9.
13. Fife TD. Benign paroxysmal positional vertigo. *Semin Neurol*. 2009 Nov;29(5):500–8. doi: 10.1055/s-0029-1241041. Epub 2009 Oct 15.
14. Парфенов ВА, Замерград МВ. Головокружение в неврологической практике. *Неврологический журнал*. 2005;(1):4–11. [Parfenov VA, Zamergrad MV. Vertigo in neurological practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;(1):4–11. (In Russ.)].
15. Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки. Учебное пособие. Москва: Медицинское информационное агентство; 2011. 190 с. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. *Golovokruzhenie diagnostika, lechenie, rasprostranennye diagnosticheskie oshibki. Uchebnoe posobie*. [Vertigo diagnosis, treatment, common diagnostic errors. The tutorial]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 190 p.]
16. Bronstein AM, Gresty MA, Luxon LM. Phobic postural vertigo. *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1480–1.
17. Замерград МВ. Головокружение: роль сосудистых факторов. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2013;4(45):4–5. [Zamergrad MV. Vertigo: the role of vascular factors. Effective pharmacotherapy. *Nevrologiya i psikhatriya*. 2013;4(45):4–5. (In Russ.)].
18. Парфенов ВА, Абдулина ОВ, Замерград МВ. Периферическая вестибулопатия под маской инсульта. *Неврологический журнал*. 2005;(6):28–32. [Parfenov VA, Abdulina OV, Zamergrad MV. Peripheral vestibulopathy under the mask of stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;(6):28–32. (In Russ.)].
19. Замерград МВ, Антоненко ЛМ. Посттравматическое головокружение. *Неврологический журнал*. 2012;(2):4–10 [Zamergrad MV, Antonenko LM. Post-traumatic vertigo. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012;(2):4–10. (In Russ.)].
20. Brandt T, Huppert I, Hecht J, et al. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6–17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol*. 2006 Feb;126(2):160–3.
21. Redon C, Lopez C, Bernard-Demanze L, et al. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. *J Clin Pharmacol*. 2011 Apr;51(4):538–48. doi: 10.1177/0091270010369241. Epub 2010 Oct 12.
22. Brandt T, Huppert T, Hufner K, et al. Long-term course and relapses of vestibular and balance disorders. *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28(1):69–82. doi: 10.3233/RNN-2010-0504.
23. Антоненко ЛМ, Бестужева НВ, Парфенов ВА. Применение препаратов бетагистина при головокружении. *Медицинский совет*. 2014;(18):34–40. [Antonenko LM, Bestuzheva NV, Parfenov VA. The use of betahistine in vertigo. *Meditsinskii sovet*. 2014;(18):34–40. (In Russ.)].
24. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2001;15(11):853–70.
25. Gates GA. Meniere's disease review 2005. *J Am Acad Audiol*. 2006 Jan;17(1):16–26.
26. Lezius F, Adrion C, Mansmann U, et al. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Meniere's disease: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Aug;268(8):1237–40. doi: 10.1007/s00405-011-1647-2. Epub 2011 May 29.
27. Minor LB, Schessel DA, Carey JP. Meniere's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004 Feb;17(1):9–16.
28. Замерград МВ, Мельников ОА. Болезнь Меньера. *Неврологический журнал*. 2011;(1):5–8. [Zamergrad MV, Mel'nikov OA. Meniere's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;(1):5–8. (In Russ.)].
29. Strupp M, Hupert D, Frenzel C, et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol*. 2008 May;128(5):520–4. doi: 10.1080/00016480701724912.
30. Oosterveld WJ. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. *J Laryngol Otol*. 1984 Jan;98(1):37–41.

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.

Евзиков Г.Ю.^{1,2}, Исайкин А.И.¹, Кавелина А.В.¹, Шашкова Е.В.², Алипбеков Н.Н.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожеевникова
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
Москва, Россия

^{1,2}119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Регресс грыжи диска поясничного отдела позвоночника

Наиболее ярким проявлением грыжи межпозвоночного диска является компрессия спинномозгового корешка с развитием боли, чувствительных и двигательных расстройств в зоне его иннервации. При развитии подобных состояний обсуждаются различные варианты лечения, включая нейрохирургическое вмешательство. В последнее время накапливаются данные о возможности самостоятельного регресса грыжи диска. Представлено наблюдение пациентки с большой латерализованной экструзией, вызвавшей компрессию корешка S₁ с развитием выраженного мышечно-тонического и корешкового синдрома. Спустя 8 мес полностью регрессировали клинические проявления дискогенной радикулопатии, мышечно-тонический синдром, а также морфологические изменения по данным магнитно-резонансной томографии. Вероятный механизм — воспалительно-индуцированная резорбция крупного фрагмента грыжи диска, что согласуется с данными литературы. При первой консультации пациентки обсуждалось нейрохирургическое вмешательство, для которого были все показания. После регресса дискогенной радикулопатии сохранялась лишь умеренная боль, обусловленная скелетно-мышечной патологией (фасеточный синдром, синдром грушевидной мышцы), которая была успешно устранена малоинвазивными методами.

Ключевые слова: люмбаишалгия; грыжа межпозвоночного диска; радикулярный синдром; спонтанный регресс грыжи диска.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Евзиков ГЮ, Исайкин АИ, Кавелина АВ и др. Регресс грыжи диска поясничного отдела позвоночника. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):61–65.

Regression of lumbar disk herniation

Evzikov G. Yu.^{1,2}, Isaikin A. I.¹, Kavelina A. V.¹, Shashkova E. V.², Alipbekov N. N.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery; ²A. Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

^{1,2}11, Rossolimo St., Moscow 119021

Compression of the spinal nerve root, giving rise to pain and sensory and motor disorders in the area of its innervation is the most vivid manifestation of herniated intervertebral disk. Different treatment modalities, including neurosurgery, for evolving these conditions are discussed. There has been recent evidence that spontaneous regression of disk herniation can regress. The paper describes a female patient with large lateralized disc extrusion that has caused compression of the nerve root S₁, leading to obvious myotonic and radicular syndrome. Magnetic resonance imaging has shown that the clinical manifestations of discogenic radiculopathy, as well myotonic syndrome and morphological changes completely regressed 8 months later. The likely mechanism is inflammation-induced resorption of a large herniated disk fragment, which agrees with the data available in the literature. A decision to perform neurosurgery for which the patient had indications was made during her first consultation. After regression of discogenic radiculopathy, there was only moderate pain caused by musculoskeletal diseases (facet syndrome, piriformis syndrome) that were successfully eliminated by minimally invasive techniques.

Key words: lumbar ischialgia; herniated intervertebral disk; radicular syndrome; spontaneous regression of disk herniation.

Contact: Aleksey Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru

For reference: Evzikov GYu, Isaikin AI, Kavelina AV, et al. Regression of lumbar disk herniation. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(1):61–65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-61-65>

В большинстве случаев поясничная боль при развитии радикулопатии связана с наличием грыжи диска. Грыжа диска приводит к компрессии корешка и корешковых сосудов (артерий и вен). Помимо компрессионно-ишемического воздействия, большое значение в генезе радикулопатии придается местно-воспалительным реакциям в зоне конфликта [1].

В соответствии с современной научной концепцией, экспертная группа North American Spine Society's (NASS) опубликовала в 2014 г. руководство по диагностике и лечению грыжи диска с симптомами радикулопатии [2]. Согласно этим рекомендациям, дискогенная радикулопатия представляет собой смещение компонентов диска за пределы нормальных границ, что приводит к развитию боли или чувствительным



Рис. 1. МРТ позвоночника в режиме T2 (сагиттальная проекция).
а – экструзия диска L₅–S₁ (стрелка); *б* – регресс экструзии диска через 8 мес (стрелка)

расстройствам в соответствующих дерматомах, слабости иннервируемых мышц. Со временем состояние большинства пациентов улучшается независимо от лечения. Грыжа диска часто регрессирует со временем, однако в ряде случаев не наблюдается уменьшения размеров диска и регресса симптомов. В диагностике радикулопатии большое значение имеют тестирование мышц пораженного миотома, исследование чувствительности и симптомов натяжения (тест поднятой ноги в положении сидя и лежа, прямой и перекрестный симптомы Ласега). Вспомогательными считаются такие симптомы, как усиление боли при кашле или разгибании поясничного отдела, ограничение подвижности позвоночника, отсутствие рефлексов, симптом Вассермана. Магнитно-резонансная томография (МРТ) – наиболее информативный неинвазивный метод диагностики грыжи межпозвоночного диска. При наличии противопоказаний для проведения МРТ или отсутствии изменений выполняют рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) или КТ-миелографию [2].

Радиологические критерии диагностики грыжи диска и компрессии корешковых структур не стандартизованы. В настоящее время чаще используется классификация, разработанная объединенной целевой группой (Combined Task Forces – CTF) Северо-Американского спинального общества, Американского общества радиологии и Американского общества нейрорадиологии (в 2014 г. вышла вторая, обновленная версия) [3]. Согласно классификации CTF, выделяют нормальные поясничные диски, протрузии (фокальные и на широком основании) и экструзии. В обновленной версии, в отличие от предыдущей, исключено понятие выпухания диска (disc bulges), оценка которого порождала многочисленные разногласия среди специалистов, и сейчас это состояние отнесено к варианту нормы. Протрузией считается выпадение фрагментов диска <25% окружности, при этом длина выпавшего фрагмента меньше ши-

рины основания. Соответственно экструзией считается такое выпадение фрагмента диска, при котором размер грыжи в любой плоскости превышает основание. Секвестрированная грыжа является подтипом экструзии, когда выпавший фрагмент теряет связь с основанием. Другим критерием отличия экструзии от протрузии служит отсутствие механических факторов сдерживания распространения (предполагается разрыв связочных структур), что определяется по наличию непрерывной линии низкоинтенсивного МРТ-сигнала вокруг грыжи. В классификации также оценивают направление миграции материала диска в сагиттальной и фронтальной плоскости, изменения окружающих тканей, генез грыжи. [3].

Первыми о возможности регресса грыжи межпозвоночного диска, подтвержденного данными КТ, сообщили в 1984 г. F.G. Guinto и соавт. [4]. В последнее время накапливается все больше клинических случаев, свидетельствующих о возможном самостоятельном регрессе грыжи диска на различных уровнях позвоночного столба [5–13]. Нам не встретилось подобных описаний в отечественной литературе, поэтому представляем собственное наблюдение спонтанного регресса грыжи диска.

Пациентка К., 57 лет, поступила в нейрохирургическое отделение Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова в октябре 2014 г. с жалобами на боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника до 3–4 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), боль в ягодичной области слева. Из анамнеза известно, что боль в пояснице периодически беспокоит в течение 8 лет. В начале 2013 г., после интенсивной физической нагрузки (ремонт), стала отмечать постепенное нарастание боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. В марте 2014 г. на фоне относительного благополучия почувствовала сильную боль (по определению пациентки, как «прострел током») в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией по задненаружной поверхности левой ноги до пальцев ног. Интенсивность боли достигала 7–8 баллов по ВАШ, боль носила острый характер, усиливалась при движении, длительном пребывании в положении сидя, в вечернее время. С апреля появилось онемение по наружному краю стопы, интенсивность боли не снижалась. Лечилась амбулаторно (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, миорелаксанты, физиотерапия, лечебная физкультура) без значимого эффекта.

При МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (25.04) обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника: спондилез, спондилоартроз, левосторонняя заднебоковая экструзия диска между L₅ и S₁ (12 мм) с компрессией корешка S₁ (рис. 1).

В августе осмотрена нейрохирургом в связи с жалобами на боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией по задней поверхности левой ноги до уровня пальцев стопы. Неврологический статус: черепные нервы без патологии,

парез подошвенного сгибания слева до 4 баллов, гипестезия по дерматому корешка S_1 слева, сухожильные рефлексы с рук симметричны, нормальной живости, коленные рефлексы вызываются, симметричны, нормальной живости, ахилловы слева снижены, положительный симптом Ласега слева с 30° . Нейроортопедический статус: С-образный сколиоз вершиной вправо, резкое ограничение подвижности в поясничном отделе из-за боли, выраженный мышечно-тонический синдром на поясничном уровне, болезненность при пальпации грушевидной мышцы, положительная проба Бонне–Бобровникова. Таким образом, у пациентки отмечались выраженные мышечно-тонический и корешковый синдромы. Учитывая наличие на

МРТ пояснично-крестцового отдела большой грыжи между L_4 и S_1 с латерализацией влево, признаков компрессии корешка S_1 , неэффективность консервативной терапии в течение полугода, пациентке предложено хирургическое лечение, от которого она отказалась по семейным обстоятельствам.

В конце октября пациентка повторно осмотрена в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожеевникова. С начала октября отмечалось постепенное уменьшение боли без видимых причин, стали менее выраженными, а затем и полностью регрессировали ощущения «прострела током» по задней поверхности левой ноги до уровня икроножной мышцы. Сохранялась умеренная боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и левой ягодичной области. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 72 удара в минуту. Неврологический статус: парезов нет, сухожильные рефлексы с рук, ног вызываются, симметричные, нормальной живости, чувствительных нарушений не выявлено; небольшая гипотония и гипотрофия голени слева (уменьшение окружности левой голени по сравнению с правой на 1 см), тазовые функции сохранены. Легкий правосторонний сколиоз, подвижность поясничного отдела позвоночника полная. Отмечались легкое напряжение длинных мышц спины слева, болезненность при пальпации межкостистой связки между L_{IV-V} , болезненность при пальпации фасеточных суставов на уровне L_{IV-V} , больше слева, болезненность при пальпации грушевидной мышцы слева. Положительная проба Бонне–Бобровникова слева; симптомы Ласега, Дежерина, Нери отрицательные. Таким образом, констатирован клинический регресс корешковой симптоматики, сохранялась боль скелетно-мышечного характера в рамках фасеточного синдрома и синдрома грушевидной мышцы. Повторно выполнена МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, отчетливо установлено отсутствие экструзии (рис. 2).

В связи с сохранявшейся скелетно-мышечной болью, проявлявшейся фасеточным болевым синдромом и синдромом грушевидной мышцы, проведена чрескожная высокочастотная невртомия медиальных ветвей дугоотростчатого сустава на уровне корешка L_4 и S_1 , лекарственная блокада с дексаметазоном грушевидной мышцы слева. Отмечен положительный эффект в виде полного регресса болевого синдрома.

Обсуждение. В настоящее время возможность спонтанного регресса грыжи межпозвоночного диска является установленным фактом. Однако частота регресса, условия

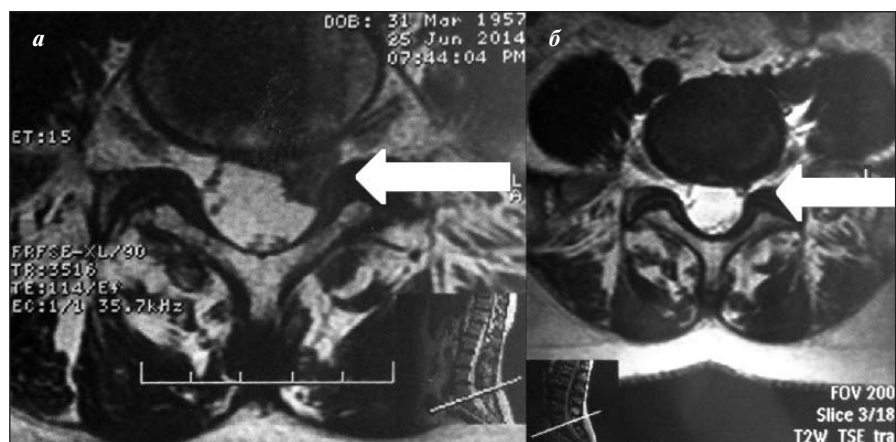


Рис. 2. МРТ позвоночника в режиме T2 (аксиальная проекция). а – экструзия диска L_4 – S_1 (заднебоковая, слева; стрелка); б – регресс экструзии диска через 8 мес (стрелка)

его развития, возможные механизмы и влияние на клиническую симптоматику остаются не совсем ясными.

J.V. Martinez-Quinones и соавт. [7] в ходе проспективного наблюдения 858 пациентов отметили спонтанный регресс грыжи диска в 33 случаях. М. Macki и соавт. [6] представили описание 53 пациентов с секвестрированными грыжами дисков, у которых наблюдалось клиническое улучшение в среднем через $1,3 \pm 1,3$ мес, а радиографический регресс грыжи – через $9,3 \pm 13,3$ мес. Авторы сделали вывод, что больные с секвестрированными грыжами при отсутствии данных для экстренного нейрохирургического вмешательства имеют лучшие шансы на успешное консервативное лечение, что, вероятно, связано с воспалительной реакцией против свободного фрагмента.

Y. Yukawa и соавт. [11] в течение 30 мес наблюдали 30 пациентов с дискогенной радикулопатией, леченных консервативно. Были оценены клинический статус и морфологические изменения в динамике, проведена серия МРТ (в среднем 4,4). Большинство клинических проявлений регрессировали в течение 1 года, что сочеталось с уменьшением размера грыжи диска в среднем на 15% в сагиттальной и на 18% в аксиальной плоскости. Уменьшение грыжи диска наблюдалось и в сроки более 1 года, но это сопровождалось усилением дегенеративных процессов. При динамическом исследовании 38 пациентов с корешковыми болями объем грыжи диска уменьшился в 40% случаев. Вещество диска в эпидуральном пространстве подвергалось большему регрессу, чем в подсвязочном, что может быть обусловлено более богатым кровоснабжением [10].

В литературе обсуждаются три возможных механизма регресса грыжи диска [4, 7, 8, 14–16]. Первый вариант – механическое «самопроизвольное вправление» грыжи [4, 14] – гипотетически возможен лишь при сохранном фиброзном кольце и носит преимущественно спекулятивный характер.

Второе объяснение – исчезновение грыжевого фрагмента вследствие дегидратации, дегенерации и сморщивания диска [15]. Косвенным доказательством такой возможности является то, что у молодых пациентов большие (т. е. достаточно гидратированные) фрагменты лучше регрессируют [16].

Наиболее убедительной выглядит третья гипотеза, которая предполагает рассасывание грыжи диска путем фагоцитоза и ферментативной деструкции, индуцированное

воспалительным процессом, возникающим как реакция на диск в качестве инородного тела. T. Ikeda и соавт. [17] провели гистологические и гистохимические исследования 100 биопсий грыж дисков: воспалительные изменения (в виде клеточной инфильтрации, в основном макрофагов в пульпозное ядро, неоваскуляризации и грануляций) наблюдались в 17% случаев протрузии, 82% случаев подсвязочных экстрезий, 100% случаев экстрезий с разрывом задней продольной связки и 80% случаев секвестрированных грыж, что, по мнению авторов, создает предпосылки для резорбции фагоцитами вещества экстрезированных и секвестрированных дисков. Многочисленные исследования подтверждают роль различных иммунологических факторов и факторов неоваскулогенеза в резорбции фрагментов грыжи диска (фактор некроза опухоли α – ФНО α , интерлейкины – ИЛ, фактор роста эндотелия сосудов, металлопротеиназы 3-го и 7-го типов, активация фагоцитоза и т. д.) [18–22].

Воспалительные изменения также играют важную, а возможно, и определяющую роль в компрессии грыжей диска спинномозгового корешка – как в возникновении и поддержании болевого синдрома, так и в регрессе клинической симптоматики [22].

Клинически доказанный положительный эффект НПВП и эпидурального введения глюкокортикоидов, вероятно, обусловлен их влиянием на подавление различных звеньев воспалительной реакции. При наблюдении в течение года 110 пациентов плохой прогноз выздоровления коррелировал с высоким уровнем ИЛ6, при этом не получено корреляции с морфологическими изменениями состояния грыжи диска по данным МРТ [23]. Хроническое воспаление

может привести к формированию рубцово-спаечных изменений, грануляций, ухудшая состояние корешка.

В то же время резорбция фрагментов грыжи диска, по данным иммунологических исследований, обусловлена каскадом воспалительных реакций. Считается, что воспалительные цитокины, такие как ФНО α , стимулируют выработку металлопротеиназ, факторов неоваскулогенеза (фактор роста эндотелия сосудов плазмин), что обеспечивает усиление фагоцитоза и резорбции фрагментов грыжи диска [21, 22]. Поэтому неэффективность терапии ингибиторами ФНО α у пациентов с дискогенной радикулопатией можно частично объяснить подавлением этой саногенетической реакции. Исход воспалительной реакции в настоящее время непредсказуем и, вероятно, генетически детерминирован.

В представленном нами случае большая латерализованная экстрезия вызвала компрессию корешка S₁, что привело к развитию выраженного мышечно-тонического и корешкового синдрома. Спустя 8 мес полностью регрессировали клинические проявления дискогенной радикулопатии, мышечно-тонический синдром, а также морфологические изменения по данным МРТ. Вероятный механизм – воспалительно-индуцированная резорбция крупного фрагмента грыжи диска, что согласуется с данными литературы. При первой консультации пациентки обсуждалось нейрохирургическое вмешательство, для которого были все показания. После регресса дискогенной радикулопатии сохранялась лишь умеренная боль, обусловленная скелетно-мышечной патологией (фасеточный синдром, синдром грушевидной мышцы), которая была успешно устранена малоинвазивными методами.

ЛИТЕРАТУРА

- Schistad EI, Espeland A, Pedersen LM, et al. Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain. *Eur J Pain*. 2014 Nov;18(10):1394–401. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.502.x. Epub 2014 Apr 2.
- Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J*. 2014 Jan;14(1):180–91. doi: 10.1016/j.spinee.2013.08.003. Epub 2013 Nov 14.
- Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, et al. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *Spine J*. 2014 Nov 1;14(11):2525–45. doi: 10.1016/j.spinee.2014.04.022. Epub 2014 Apr 24.
- Guinto FG, Hashim H, Stumer M. CT demonstration of disk regression after conservative therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1984 Sep-Oct;5(5):632–3.
- Gautschi OP, Stienen MN, Schaller K. Spontaneous regression of lumbar and cervical discherniations – a well established phenomenon. *Praxis (Bern 1994)*. 2013 May 22;102(11):675–80. doi: 10.1024/1661-8157/a001298.
- Macki M, Hernandez-Hermann M, Bydon M, et al. Spontaneous regression of sequestered lumbar discherniations: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 May;120:136–41. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.02.013. Epub 2014 Feb 25.
- Martinez-Quinones JV, Aso-Escario J, Consolini F, Arregui-Calvo R. Spontaneous regression from intervertebral disc herniation. Propos of a series of 37 cases. *Neurocirugia (Astur)*. 2010 Apr;21(2):108–17.
- Chang CW, Lai PH, Yip CM, Hsu SS. Spontaneous regression of lumbar herniated disc. *J Chin Med Assoc*. 2009 Dec;72(12):650–3. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70449-6.
- Buttermann GR. Lumbar disc herniation regression after successful epidural steroid injection. *J Spinal Disord Tech*. 2002 Dec;15(6):469–76.
- Mochida K, Komori H, Okawa A, et al. Regression of cervical discherniation observed on magnetic resonance images. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998 May 1;23(9):990–5; discussion 996–7.
- Yukawa Y, Kato F, Matsubara Y, et al. Serial magnetic resonance imaging follow-up study of lumbar disc herniation conservatively treated for average 30 months: relation between reduction of herniation and degeneration of disc. *J Spinal Disord*. 1996 Jun;9(3):251–6.
- Chiu CC, Chuang TY, Chang KH, et al. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2014 Jul 9. pii: 0269215514540919. [Epub ahead of print]
- Kim SG, Yang JC, Kim TW, Park KH. Spontaneous regression of extruded lumbar discherniation: three cases report. *Korean J Spine*. 2013 Jun;10(2):78–81. doi: 10.14245/kjs.2013.10.2.78. Epub 2013 Jun 30.
- Teplick JG, Haskin ME. Spontaneous regression of herniated nucleus pulposus. *AJR Am J Roentgenol*. 1985 Aug;145(2):371–5.
- Slavin KV, Raja A, Thornton J, Wagner FC Jr. Spontaneous regression of a large lumbar disc herniation: report of an illustrative case. *Surg Neurol*. 2001 Nov;56(5):333–6; discussion 337.
- Henmi T, Sairyo K, Nakano S. Natural history of extruded lumbar intervertebral disc herniation. *J Med Invest*. 2002 Feb;49(1–2):40–3.
- Ikeda T, Nakamura T, Kikuchi T, et al. Pathomechanism of spontaneous regression of the herniated lumbar disc: histologic and immunohistochemical study. *J Spinal Disord*. 1996 Apr;9(2):136–40.
- Haro H, Shinomiya K, Murakami S, Spengler DM. Up-regulated expression of matrix metalloproteinase-7-dependent release of matrix metalloproteinase-7-dependent release

of tumor necrosis factor-alpha in a model of herniated disc resorption. *J Clin Invest.* 2000 Jan;105(2):143–50.

20. Haro H, Kato T, Komori H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced angiogenesis in herniated disc resorption. *J Orthop Res.* 2002 May;20(3):409–15.

21. Kato T, Haro H, Komori H, Shinomiya K.

Sequential dynamics of inflammatory cytokine, angiogenesis inducing factor and matrix degrading enzymes during spontaneous resorption of the herniated disc. *J Orthop Res.* 2004 Jul;22(4):895–900.

22. Sun Z, Zhang M, Zhao XH, et al. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 May

15;6(6):1009–14. Print 2013.

23. Schistad EI, Espeland A, Pedersen LM, et al. Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain. *Eur J Pain.* 2014 Nov;18(10):1394–401. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.502.x. Epub 2014 Apr 2.

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.

Данилов Д.С.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова и Научно-образовательный клинический центр «Психическое здоровье» ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история

Изложены исторические предпосылки создания антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС): обнаружение снижения концентрации серотонина в различных тканях у больных депрессией, установление увеличения концентрации серотонина при лечении больных депрессией трициклическими антидепрессантами, формулирование серотонинергической теории патогенеза депрессии. Последовательно описана история введения в клиническую практику отдельных представителей СИОЗС: флуоксетина, зимелидина, флувоксамина, индалпина, циталопрама, сертралина, пароксетина и эсциталопрама. Представлены данные из истории изучения механизма действия СИОЗС: от теории о значении увеличения концентрации серотонина в синаптической щели до современного понимания сложных последовательных внутриклеточных перестроек на уровне постсинаптического нейрона. Подробно рассмотрена история изучения эффективности СИОЗС при лечении депрессий. Акцент сделан на причинах парадоксального различия в оценках эффективности терапии СИОЗС в сравнении с другими группами антидепрессантов на различных этапах развития психофармакологии. Описана роль маркетинговых технологий в распространении данных об эффективности той или иной группы антидепрессантов. Проанализировано практическое значение различий отдельных представителей СИОЗС: мощности угнетения обратного захвата серотонина, степени селективности действия в отношении серотонинергической системы, вероятности неблагоприятного фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами, длительности периода полувыведения, быстроты достижения терапевтической дозы. Обсуждается вопрос о возможности и рациональности дифференцированного выбора различных представителей СИОЗС при лечении депрессий на современном этапе. Высказано мнение о необходимости продолжения научных исследований для уточнения места СИОЗС при лечении депрессий среди других групп современных антидепрессантов.

Ключевые слова: антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; история введения в клиническую практику; история изучения механизма действия; история оценки эффективности при лечении депрессий; дифференцированный выбор терапии.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов Д.С. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(1):66–74.

Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history

Danilov D.S.

S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry and «Mental Health» Research, Education and Clinical Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021

The paper presents historical prerequisites for designing antidepressants from a group of selective serotonin neuronal reuptake inhibitors (SSRIs): to determine a lower serotonin concentration in the different tissues of depressed patients; to establish a higher serotonin concentration in the treatment of depressed patients with tricyclic antidepressants, and to formulate the serotonergic theory of depression. It also provides a consecutive account of the history of clinical introduction of individual SSRI representatives, such as fluoxetine, zimelidine, fluvoxamine, indalpine, citalopram, sertraline, paroxetine, and escitalopram. There are data from the history of studying the mechanism of SSRI action: from the theory of the importance of an increase in the concentration of serotonin in the synaptic cleft to the current understanding of complex successive intracellular rearrangements at the level of the postsynaptic neuron. The history of studying the efficacy of SSRIs in treating depression is considered in detail. Emphasis is laid on the reasons for a paradoxical difference in the evaluations of the efficiency of therapy with SSRIs versus other groups of antidepressants at different developmental stages of psychopharmacology. The role of marketing technologies in disseminating the data on the efficacy of this or that group of antidepressants is described. The practical significance of differences in individ-

ual SSRI representatives (the potency of serotonin uptake inhibition; the degree of selectivity and activity against the serotonergic system; the likelihood of an unfavorable pharmacokinetic interaction with other drugs; the half-life of elimination; the quickness of achieving a therapeutic dose) is analyzed. Whether it is possible and reasonable to differentially choose different SSRI representatives in the treatment of depressions at the present stage is discussed. The authors state their belief that researches should be continued to specify the place of SSRIs among other groups of current antidepressants for the treatment of depressions.

Key words: antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; history of introduction into clinical practice; history of studying the mechanism of action; history of evaluating effectiveness in the treatment of depressions; differentiated choice of therapy.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov; clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov DS. Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):66–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-66-74>

История введения в клиническую практику различных антидепрессантов отражается в их обширном арсенале, которым располагает психиатрия в настоящее время: необратимые и обратимые (неселективные и селективные) ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов (трициклические антидепрессанты – ТЦА), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, полуселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), блокаторы серотониновых и адренорецепторов, ингибиторы обратного захвата моноаминов – блокаторы моноаминовых рецепторов, мелатонинергические антагонисты серотониновых рецепторов и др. Несмотря на многообразие антидепрессантов, среди психиатров и больных наибольшей популярностью пользуются ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов и особенно СИОЗС [1, 2]. Представители других клинико-фармакологических групп применяются в клинической практике реже или почти не используются.

Создание СИОЗС стало возможным благодаря нескольким событиям, произошедшим в 60-е годы XX в. В 1960 г. группа шотландских исследователей во главе с E. Marshall продемонстрировала способность ТЦА блокировать захват серотонина тромбоцитами человека. Несколькими годами позже в Великобритании и Нидерландах были получены данные об участии серотонина в реализации антидепрессивного эффекта ИМАО. В 1968 г. шведский фар-

маколог A. Carlsson¹ и его коллеги из университета Гетеборга установили способность ТЦА имипрамина блокировать обратный захват серотонина в головном мозге. Примерно в это же время были получены данные о снижении концентрации серотонина и его метаболитов в спинномозговой жидкости больных депрессией и в головном мозге больных депрессией, совершивших суицид. Логическим завершением этих событий стало формулирование в 1969 г. советскими психофармакологами И.П. Лапиным² и Г.Ф. Оксенкругом³ основ серотонинергической теории патогенеза депрессии [3] (в противовес катехоламинергической теории патогенеза аффективных расстройств, которая появилась несколькими годами ранее благодаря исследованиям американского психиатра J. Schildkraut⁴). Эти достижения стимулировали исследователей к поиску новых антидепрессантов, механизм действия которых должен был заключаться в избирательном блокировании обратного захвата серотонина без влияния на другие нейромедиаторные системы головного мозга и вегетативной нервной системы. По замыслу исследователей, создание серотонинергических средств, лишенных активности в отношении других нейромедиаторных систем, позволило бы создать антидепрессанты столь же эффективные, как ТЦА, но лишенные их побочных эффектов. Процесс поиска первых серотонинергических антидепрессантов упростился благодаря развитию в 60-е годы XX в. технологий, позволяющих изучать активность нейромедиаторов в лабораторных условиях. Одной из таких технологий стали препараты синапсом (отде-

¹ Арвид Карлссон (р. 1923), шведский психофармаколог. В 1957 г. описал нейромедиаторную функцию дофамина. Установил участие этого нейромедиатора в патогенезе болезни Паркинсона. Благодаря его исследованиям была сформулирована дофаминергическая теория патогенеза шизофрении. В 2000 г. был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины за исследование роли дофамина в функционировании ЦНС.

² Изяслав Петрович Лапин (1930–2012), российский фармаколог, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, член зарубежных научных организаций. В 1969 г. в журнале «Lancet» опубликовал статью «Интенсификация центральных серотонинергических процессов в качестве возможной детерминанты тимолептического эффекта». В СССР эти данные были опубликованы в 1969 г. в «Трудах Ленинградского НИПНИ им. В.М. Бехтерева» (т. 81, с. 88–101).

³ Григорий Файвович Оксенкруг (р. 1941), известный психофармаколог. Будучи аспирантом И.П. Лапина, выступил в качестве соавтора статьи «Интенсификация центральных серотонинергических процессов в качестве возможной детерминанты тимолептического эффекта». Эмигрировал в США, в настоящее время успешно работает в университете Тафтса в Бостоне.

⁴ Джозеф Шилдкраут (1934–2006), американский психиатр, профессор, руководитель нейропсихофармакологической лаборатории Массачусетского центра психического здоровья, главный редактор «Journal of Psychiatric Research». В 1965 г. в «American Journal of Psychiatry» опубликовал статью, в которой предположил, что развитие депрессии связано со снижением уровня катехоламинов (особенно норадреналина) в синаптической щели, тогда как развитие мании – с его повышением. В 1967 г. в этом же издании представил (в соавторстве) данные о том, что применение солей лития при лечении мании приводит к снижению уровня норадреналина в головном мозге. В течение нескольких последующих лет в журналах «Science» и «New England Journal of Medicine» им были опубликованы (в том числе в соавторстве) еще несколько статей, содержавших более углубленный анализ катехоламинергической теории патогенеза аффективных расстройств.

ленные от аксона пресинаптические нервные окончания с сохранением большинства их физиологических функций) головного мозга лабораторных животных. В результате впервые в истории психофармакологии новая группа антидепрессантов – СИОЗС – была создана при помощи целенаправленных нейрхимических исследований, а не благодаря случайности, как это происходило ранее при появлении ИМАО и ТЦА.

Первые публикации, посвященные СИОЗС, появились в периодической печати 40 лет назад⁵. В 1974 г. в журнале «Life Sciences» последовательно было представлено несколько статей, в которых описывалась способность химического соединения «Lilly 110140» подавлять обратный захват серотонина в головном мозге лабораторных животных [4, 5]. «Lilly 110140» было разработано под руководством биохимика D. Wong в лаборатории американской фармацевтической компании «Eli Lilly». Патент на изобретение этого соединения был получен в 1974 г. В дальнейшем «Lilly 110140» получило название «флуоксетин»⁶. Двумя годами позже в журнале «Acta Pharmacologica et Toxicologica» были представлены данные об избирательной серотонинергической активности соединения «N102/09» [6], разработанного A. Carlsson и его коллегами из шведской фармацевтической компании «Astra». Впоследствии оно получило название «зимелидин». Хотя первая публикация о зимелидине была представлена в периодической печати через 2 года после появления публикации о флуоксетине, зимелидин является родоначальником группы СИОЗС, так как патент на его изобретение был получен в 1971 г. Незнание этого факта широкой аудиторией приводит к ошибочному представлению о флуоксетине как о родоначальнике антидепрессантов группы СИОЗС и необходимости опровержения этого мнения создателями зимелидина [7]. В 1975 г., т. е. через год после публикации первых данных о флуоксетине, сотрудники бельгийской фармацевтической компании «Solvay» получили патент на изобретение еще одного СИОЗС – флувоксамина (экспериментальное название – DU 23000).

Зимелидин и флувоксамин были первыми представителями СИОЗС, введенными в клиническую практику. Зимелидин впервые стал доступен для применения в Швеции в 1982 г., а флувоксамин – в Швейцарии в 1983 г. Однако уже через год после появления на фармацевтическом рынке зимелидин был запрещен для использования из-за наблюдения при его применении в Швеции и Великобритании случаев развития синдрома Гийена–Барре⁷ (около 8 наблюдений при лечении 80 тыс. больных) и «зимелидин-индуцированного синдрома гиперчувствительности»⁸. Это событие не позволило зимелидину «выйти» на рынок лекарств в США, хотя компания «Astra» заключила соглашение с американской компанией «Merck» о совместном маркетинговом продвижении препарата⁹. Интересно, что спустя несколько де-

сятилетий было высказано мнение о переоценке значения синдрома Гийена–Барре в ограничении использования зимелидина, поскольку случаев заболевания при проведении новых клинических исследований выявлено не было [8]. В отличие от зимелидина, флувоксамин стал широко использоваться для лечения депрессий по всему миру, кроме США, где он применяется только при терапии некоторых форм невротозов (обсессивно-компульсивное расстройство).

Драматичную судьбу зимелидина разделил еще один серотонинергический антидепрессант – индалпин (название экспериментального средства – «LM-5008»), разработанный G. le Fur во второй половине 70-х годов XX в. во французской фармацевтической компании «Fournier Freres» (подразделение компании «Pharmusa», в дальнейшем – «Rhone Poulenc»). Будучи главой лаборатории «Fournier Freres», G. le Fur в 1977 г. опубликовал результаты первых исследований серотонинергической активности «LM-5008», обнаруженной в препаратах синаптосом головного мозга лабораторных животных и в тромбоцитах человека. Индалпин был введен в клиническую практику в 1982 г., вскоре после появления зимелидина. Практикующие психиатры возлагали большие надежды на терапию индалпином, которые были основаны на положительном опыте его использования в случаях малой эффективности лечения другими антидепрессантами. Однако в течение нескольких лет применения индалпина появились описания случаев развития нейтропении у людей и злокачественных новообразований печени у лабораторных животных. И хотя их взаимосвязь с приемом индалпина не была доказана, в 1985 г. производство препарата было прекращено. Практикующие психиатры пытались повлиять на такое решение фармацевтической компании и структур, регулирующих лекарственный рынок, – примечательный пример борьбы рядовых врачей за возвращение лекарственного средства в клиническую практику.

Несмотря на то что флуоксетин был средством, описание серотонинергической активности которого появилось в периодической печати ранее, чем описание серотонинергических свойств других СИОЗС (см. выше), испытания этого препарата продлились 12 лет. Столь долгий период был связан с несколькими наблюдениями серьезных побочных эффектов терапии (например, случаев тяжелой дистонии [9]), которые заставили фармацевтическую компанию отложить подачу заявки на введение препарата в практику и продолжить исследования его переносимости и безопасности. В клинической практике флуоксетин начал применяться только в 1986 г. в Бельгии (а затем в других европейских странах) и спустя год – в США.

В 1989 г. арсенал антидепрессантов из группы СИОЗС, разрешенных для использования, дополнился циталопрамом. Он был разработан сотрудником датской ком-

⁵ Публикацию настоящей статьи планировалось приурочить к 40-летию (2014) первого описания СИОЗС в периодической печати. Однако в связи с затянувшейся подготовкой она публикуется лишь год спустя.

⁶ В настоящей статье описана история появления представителей СИОЗС, которые были введены в клиническую практику. Вместе с тем некоторые средства этой группы по различным причинам так и не приобрели облик психофармакологических препаратов. К ним, например, относятся: alaproclate (производное зимелидина), разработанный компанией «Astra», и femoxetine, разработанный компанией «Ferosan».

⁷ Остро развивающееся иммунологически обусловленное демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

⁸ Проявляется лихорадкой, головной болью, миалгиями, артралгиями и нарушением функции печени.

⁹ Чуть позже «Astra Pharmaceuticals» потерпела неудачу при попытке создания еще одного представителя СИОЗС – alaproclate – из-за его плохой переносимости.

пании «Lundbeck» К. Vogeso. К созданию этого антидепрессанта оказался причастен и А. Carlsson, который был приглашен компанией «Lundbeck» для поиска новых соединений, обладающих способностью блокировать обратный нейрональный захват серотонина. Результаты первых сравнительных рандомизированных мультицентровых исследований, проведенных в Дании, свидетельствовали о меньшей эффективности циталопрама (40 мг/сут) по сравнению с ТЦА (кломипрамин — 150 мг/сут) [10]. Несмотря на это, циталопрам был введен в клиническую практику в Дании, а затем в других странах и стал пользоваться большой популярностью.

В 1990 г. в США и Великобритании был разрешен для использования сертралин, разработанный в лаборатории компании «Pfizer». С течением времени сертралин занял прочные позиции среди других представителей СИОЗС при лечении депрессий и неврозов. Часто указывается, что одним из преимуществ сертралина перед иными серотонинергическими антидепрессантами является низкий риск фармакокинетического взаимодействия. В связи с этим любопытно мнение ирландского психиатра D. Healey, представленное им в 2004 г. в книге «Let them eat Prozac: the unhealthy relationship between the pharmaceutical industry and depression». Автор высказывает точку зрения, что данные о фармакокинетических преимуществах сертралина перед другими представителями СИОЗС (флуоксетином и пароксетином) не имеют большого практического значения, а их популяризация является не более чем маркетинговым приемом. Одновременно доказывается, что специальные обучающие программы для врачей и больных, проводимые при участии фирмы-производителя («PRIME-MD», «RHYTHMS»), направлены не на решение научно-практических задач, как это заявлялось при их проведении, а являются лишь «технологиями для повышения корпоративной прибыли».

Пароксетин, разработанный в 1978 г. группой сотрудников датской фармацевтической компании «Ferrosan» под руководством J. Vuus-Lassen, стал доступен для применения в Швеции в 1991 г. «Ferrosan» передала права на новый продукт фармацевтической компании «Beecham», позже вошедшей в состав «SmithKline». Как в случае с циталопрамом, результаты первых сравнительных рандомизированных мультицентровых исследований, проведенных при поддержке компании-производителя, свидетельствовали о меньшей эффективности пароксетина (30 мг/сут) по сравнению с ТЦА (кломипрамин 150 мг/сут) [11]. Эти данные первоначально привели к разочарованию фирмы-производителя и задержке введения препарата в клиническую практику. Парадоксально, но, учитывая современные позиции (антидепрессанты с меньшей селективностью действия в отношении той или иной моноаминергической системы бо-

лее эффективны, чем высокоселективные средства), можно предположить, что эффективность пароксетина превышает эффективность других СИОЗС (среди всех СИОЗС пароксетин обладает наименьшей селективностью действия).

Наконец, в 2001 г. в Швеции для лечения депрессий и панического расстройства был разрешен последний представитель группы СИОЗС — эсциталопрам (левосторонний энантиомер циталопрама)¹⁰. Эсциталопрам был получен в 1997 г. специалистами датской компании «Lundbeck» при помощи выделения из молекулы циталопрама его левостороннего энантиомера (правосторонний энантиомер циталопрама не обладает нейрорхимической активностью). Это стало возможным благодаря появлению новой технологии выделения энантиомеров из их рацемических смесей¹¹. В расчете на быстрое разрешение для применения в США к разработке препарата была привлечена американская компания «Forest Laboratories». На создание эсциталопрама потребовалось всего 4 года. Результаты первых клинических испытаний были опубликованы в 2000 г. в ежегодном отчете компании «Lundbeck» [12]. В 2002 г., т. е. через год после начала использования эсциталопрама в Швеции, он был разрешен для применения во многих европейских странах и в США. Интересно, что эсциталопрам был введен в практику позже появления представителей нового поколения антидепрессантов — ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин и милнаципран). Этот факт, однако, не помешал эсциталопраму завоевать популярность при лечении депрессий.

После появления эсциталопрама попытки расширения группы СИОЗС были сокращены. Одно из последних средств — дапоксетин — было создано специалистами компании «Eli Lilly» (в дальнейшем патент был передан другой фармацевтической компании) при помощи выделения нейрорхимически активного правостороннего энантиомера из рацемической смеси вещества «LY 243917». Однако дапоксетин оказался непригодным для лечения депрессий из-за очень короткого периода полувыведения (при однократном приеме он составляет около 1,5 ч), но стал применяться для коррекции преждевременной эякуляции¹². В 2013 г. в европейскую и североамериканскую практику датской компанией «Lundbeck» и японской компанией «Takeda» был введен вортиоксетин, одобренный для лечения депрессий и генерализованного тревожного расстройства. Однако, кроме способности блокировать обратный захват серотонина, этот антидепрессант оказывает прямое модулирующее (антагонистическое, агонистическое и парциальное агонистическое) действие на различные подтипы серотониновых рецепторов.

За последние 40 лет параллельно с расширением арсенала антидепрессантов из группы СИОЗС происходило уг-

¹⁰ Молекулы других СИОЗС также обладают оптической изомерией. Сертралин и пароксетин являются левосторонними энантиомерами. Флуоксетин представляет собой рацемическую смесь левостороннего и правостороннего энантиомеров, оба из которых способны блокировать обратный захват серотонина. Молекула флуоксамина не наделена оптической изомерией.

¹¹ В 2001 г. американцам William Knowles, Barry Sharpless и японцу Ryoji Noyori была присуждена Нобелевская премия в области химии за развитие каталитического асимметричного синтеза, позволяющего получать чистые энантиомеры.

¹² Применение антидепрессантов из группы СИОЗС часто сопровождается развитием задержки эякуляции. У мужчин, страдающих преждевременной эякуляцией, эффект задержки эякуляции рассматривается в качестве лечебного и используется для коррекции этого расстройства. Однако около 30% мужчин, которые начинают принимать СИОЗС для коррекции преждевременной эякуляции, отказываются от лечения из-за опасения приема психотропного средства. В связи с этим появление дапоксетина, который применяется исключительно для коррекции преждевременной эякуляции, позволило преодолеть этот психологический фактор и стало шагом вперед в лечении данного расстройства.

лубление понимания механизма реализации их антидепрессивной активности. Если в 60–70-е годы XX в. приверженцы серотонинергической теории патогенеза депрессии связывали развитие антидепрессивного эффекта непосредственно с ингибированием обратного нейронального захвата серотонина и усилением серотонинергической нейротрансмиссии, то с течением времени очевидной стала поверхностность такой точки зрения. В 80-е годы появились теории¹³ развития антидепрессивного эффекта за счет снижения чувствительности серотониновых рецепторов (благодаря их постоянной стимуляции, связанной с увеличением концентрации серотонина в синаптической щели под воздействием терапии). Значение этих изменений обсуждается до сих пор. Например, со снижением чувствительности постсинаптических рецепторов связывается ослабление выраженности некоторых побочных эффектов СИОЗС [13]. Обсуждается значение изменения плотности рецепторов, расположенных на пресинаптическом нейроне (в том числе на его дендритах), в постепенной реализации терапевтического эффекта антидепрессантов [14]. В последующие десятилетия внимание исследователей сосредоточилось уже не на внеклеточных, а на внутриклеточных механизмах, ответственных за развитие антидепрессивного действия. Вслед за теориями изменения чувствительности серотониновых рецепторов появилось представление о медленных последовательных адаптационных перестройках, происходящих на внутриклеточном уровне при длительной терапии. В этом смысле обсуждается значение интрацеллюлярных веществ – вторичных мессенджеров (G-белков, циклического аденозинмонофосфата – АМРс, циклического гуанозинмонофосфата – ГМРс, внутриклеточного Са и др.). Описан процесс изменения их активности при приеме антидепрессантов за счет влияния первичного мессенджера (серотонина) на постсинаптические серотониновые рецепторы. Начиная с 90-х годов XX в. внимание было обращено на протеинкиназы – ферменты, активность которых регулируется вторичными мессенджерами. Высказано мнение, что протеинкиназы, выступая в качестве третичных мессенджеров, изменяют процесс экспрессии генов за счет влияния на процесс фосфорилирования транскрипционных факторов. Предполагается, что в результате модуляции экспрессии генов происходит изменение активности синтеза таких биологически активных веществ, как проэнкефалин, нейротензин, мозговой нейротрофический фактор, тирозин-гидроксилаза и др. Изменение концентрации этих веществ, вероятно, имеет большое значение в развитии антидепрессивного эффекта. Например, предложена самостоятельная теория, в соответствии с которой развитие депрессии связывают со снижением концентрации мозгового нейротрофического фактора, а эффективность антидепрессантов – с увеличением его концентрации [15]. Таким образом, к настоящему времени сформировалось представление о реализации антидепрессивного эффекта СИОЗС (как и других антидепрессантов) за счет последовательной активации различных внеклеточных и внутриклеточных механизмов. Необходимо отметить представление о развитии антидепрессивного эффекта за счет взаимного модулирующего дейст-

вия различных подтипов моноаминергической системы (серотонинергической, норадреналинергической, дофаминергической). Это представление первоначально было сформулировано в 80-е годы XX в. в виде «теории дисрегуляции» [16]. Оно подразумевает, что изменения, происходящие под воздействием терапии в одном из подтипов моноаминергической системы, могут распространяться на другие ее подтипы.

Введение в клиническую практику СИОЗС стало важным этапом развития истории психофармакотерапии депрессий. В 80–90-е годы XX в. за рубежом и чуть позже в России среди психиатров широко распространилось мнение о высокой эффективности этой группы антидепрессантов, которая оценивалась как сопоставимая с эффективностью их предшественников – ТЦА. Об этом свидетельствовали результаты многих исследований, в том числе масштабных мультицентровых. В 90-е – начале 2000-х годов указывалось даже, что применение СИОЗС может способствовать преодолению терапевтической резистентности при неэффективности терапии ТЦА [18]. При этом полученные в первых сравнительных рандомизированных мультицентровых исследованиях (см. выше) данные о недостаточной эффективности СИОЗС (по сравнению с ТЦА) [10, 11] были быстро забыты в связи с большим числом «новых» положительных результатов. Справедливости ради необходимо отметить, что, несмотря на распространенное мнение о высокой эффективности СИОЗС, в фундаментальных руководствах и главах по психофармакотерапии использовались более осторожные формулировки [18–20]. Данные о сопоставимости эффективности СИОЗС и ТЦА оценивались как «недоказанные» (особенно при тяжелых депрессиях). Другие авторы использовали формулировку, что СИОЗС «не превосходят» по эффективности ТЦА, хотя возможность их равной эффективности не отрицалась. Одновременно с мнением о высокой эффективности данные о хорошей переносимости и безопасности СИОЗС вывели их на уровень препаратов первого ряда при лечении депрессий и некоторых форм неврозов [14]. В этом качестве СИОЗС долгое время удерживали лидирующую позицию среди других групп антидепрессантов. Однако дальнейшая история развития психофармакологии антидепрессантов и психофармакотерапии депрессий привела к некоторой переоценке положения СИОЗС среди их конкурентов.

В последнем десятилетии XX в. – первом десятилетии XXI в. для применения стали доступны представители нового поколения антидепрессантов: венлафаксин, дулоксетин и милнаципран – полуселективные ИОЗСН. Вскоре после этого стала широко освещаться точка зрения об их большей эффективности по сравнению с СИОЗС без значительного различия в показателях переносимости и безопасности [17]. Одновременно утверждалось, что они так же эффективны, как ТЦА [17]. Таким образом, возникла парадоксальная ситуация, при которой результаты одних исследований свидетельствовали о равной эффективности СИОЗС и ТЦА, других – о равной эффективности полуселективных ИОЗСН и ТЦА, третьих – о превосходстве эффективности полуселективных ИОЗСН над эффективностью СИОЗС. Описанная

¹³ Эта и другие представленные ниже теории развития антидепрессивного эффекта описывают механизм действия не только СИОЗС, но и других групп антидепрессантов, обладающих моноаминергической активностью (неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, полуселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и др.).

ситуация, которая первоначально не получила сколь-либо значимой критической оценки в научном мире, стала довольно опасной для клинической практики. Практикующие врачи оказались фактически беспомощными при выборе терапии. При ее назначении они были вынуждены либо ориентироваться на популяризируемые результаты тех или иных клинических исследований, либо следовать собственному опыту, либо выбирать антидепрессант эмпирически. В этих условиях возникла вероятность драматического предпочтения той или иной группы антидепрессантов в ущерб состоянию больных. Интересно, что подобная ситуация отмечалась при введении в клиническую практику не только антидепрессантов, но и других групп психотропных средств, например различных поколений нейролептиков.

Описанное противоречие не разрешено до сих пор. Его логичным разрешением могло бы стать все более распространяющееся мнение о сопоставимости эффективности СИОЗС и ТЦА только при депрессиях легкой и средней тяжести и о более высокой эффективности ТЦА при тяжелых депрессиях¹⁴. Однако результаты ряда метаанализов свидетельствуют, что при лечении тяжелой депрессии не все ТЦА более эффективны, чем СИОЗС. Их авторы приходят к заключению, что более высокая эффективность наблюдается при применении кломипрамина и особенно амитриптилина (оказывают смешанное серотонинергическое и норадреналинергическое действие), тогда как эффективность имипрамина, дезипрамина и мапротилина¹⁵ (обладают преимущественно норадреналинергической активностью) не превышает эффективности СИОЗС¹⁶ [21]. Одновременно ряд исследователей называют данные о преимуществе полуселективных ИОЗСН (как и ТЦА) перед СИОЗС лишь недоказанной «гипотезой», нуждающейся в проверке [17]. Если ранее широко высказывалось мнение, что по эффективности полуселективные ИОЗСН превосходят СИОЗС, то в настоящее время результаты сравнения отдельных представителей этих групп антидепрессантов выглядят довольно неопределенно. Например, опубликованы данные о большей, равной или меньшей эффективности милнаципрама по сравнению с флуоксетином. В 1994 г. бельгийские исследователи обследовали 190 больных, страдающих «большой депрессией». Авторы пришли к заключению, что 6-недельная терапия флуоксетином (20 мг/сут) более эффективна, чем применение милнаципрама (100 мг/сут) [22]. Французские психиатры в 1998 г. провели исследование на материале 289 больных эндогенной депрессией. Его результаты свидетельствовали, что 12-недельная терапия милнаципрамом (100 мг/сут) более эффективна, чем лечение флуоксетином (20 мг/сут) [23]. Данные, полученные южнокорейскими исследователями в 2005 г. при обследовании 70 больных «большой депрессией», показали отсутствие различий в эффек-

тивности 6-недельной терапии милнаципрамом (100 мг/сут) и флуоксетином (20 мг/сут) [24]. Сходные противоречия прослеживаются при оценке данных сравнения эффективности терапии милнаципрамом и флувоксамином. В 2001 г. во Франции были опубликованы результаты исследования эффективности этих антидепрессантов у 113 больных депрессией средней и тяжелой степени. Они свидетельствовали, что терапия милнаципрамом более эффективна, чем лечение флувоксамином [25]. В этом же году обследование 159 больных депрессией в Японии показало, что применение флувоксамина у больных моложе 49 лет более эффективно, чем использование милнаципрама [26]. Интерес вызывают данные метарегионального анализа, проведенного в 2006 г. французскими психиатрами L. Eckert и C. Lancon [27]. Он посвящен сравнению эффективности терапии флуоксетином, дулоксетином и венлафоксином. В анализ было включено 22 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) эффективности флуоксетина, 9 – дулоксетина и 8 – венлафоксина при «острой фазе большого депрессивного расстройства». Авторы пришли к заключению, что терапия венлафоксином более эффективна, чем лечение флуоксетином и дулоксетином, а эффективность терапии флуоксетином и дулоксетином сопоставима. В 2009 г. были опубликованы результаты метаанализа 127 РКИ с участием 25 928 больных, проведенного главным редактором журнала «Evidence-Based Mental Health» A. Cipriani и его итальянскими коллегами [28]. Эти данные широко обсуждались в периодической печати. Они показывают, что терапия эсциталопрамом, сертралином и венлафоксином более эффективна, чем лечение флувоксамином, флуоксетином, пароксетином и дулоксетином. Однако эти результаты нельзя интерпретировать как окончательное свидетельство различия эффективности этих антидепрессантов. Они свидетельствуют лишь о доказанности различия их эффективности на основании данных, полученных в современных РКИ. Возможно, в будущем при увеличении числа РКИ они будут пересмотрены. Тем не менее представленные результаты свидетельствуют о возможности разной эффективности различных полуселективных ИОЗСН (в том числе при сравнении с эффективностью СИОЗС), а значит об ошибочности мнения, что терапия всеми представителями полуселективных ИОЗСН более эффективна, чем применение СИОЗС.

Нельзя не отметить, что распространяющееся мнение о превосходстве эффективности одних групп антидепрессантов над другими отчасти может быть следствием маркетинговых приемов фармацевтических компаний. Например, широкое обсуждение, в том числе на уровне органов – регуляторов фармацевтического рынка, вызвала неверная интерпретация компанией «Wyeth»¹⁷ результатов одного из

¹⁴ Противоречивость оценок сравнения эффективности терапии может объясняться не только значением фактора выраженности депрессии (легкая, средняя, тяжелая), но и другими клиническими факторами. А.Б. Смудевич высказывает мнение о возможном различии эффективности СИОЗС и ТЦА в зависимости от психопатологических особенностей депрессивного синдрома («продуктивная» и «негативная аффективность»). Зарубежными исследователями представлены данные о значении гендерных особенностей в различии эффективности терапии СИОЗС и ТЦА.

¹⁵ Мапротилин является антидепрессантом тетрациклической структуры, по механизму действия сходен с ТЦА.

¹⁶ Важно учитывать, что в условиях повседневной клинической практики потенциально высокая эффективность ТЦА значительно снижается из-за высокой частоты нарушения больными медицинских рекомендаций вследствие развития субъективно тягостных побочных эффектов [21]. В такой ситуации применение сравнительно хорошо переносимых СИОЗС, несмотря на их более низкую потенциальную эффективность, может быть более полезным при лечении тяжелых депрессий у некоторых групп больных.

¹⁷ Американская фармацевтическая компания «Wyeth» в 2009 г. вошла в состав компании «Pfizer».

сравнительных исследований эффективности венлафаксина и флуоксетина [17]. Интерес представляют результаты метарегионного анализа данных, полученных в 105 рандомизированных исследованиях. Авторы приходят к заключению о сильной взаимосвязи результатов исследований, свидетельствующих о различии эффективности антидепрессантов, с фактором финансовой поддержки исследований фирмами-производителями [29]. Большую роль в первоначальном формировании мнения специалистов об эффективности того или иного препарата играют преимущественная публикация и дальнейшая популяризация положительных результатов исследований и замалчивание нежелательных данных. О преимущественной публикации положительных результатов эффективности антидепрессантов стало широко известно из исследования, проведенного американским психиатром E. Tunney и его коллегами [30].

Обширный арсенал СИОЗС, введенный в клиническую практику за последние 30 лет, вряд ли является избыточным. Хотя флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам обладают большим сходством нейрхимической и клинической активности, между ними существуют определенные различия. Большинство отличительных особенностей отдельных представителей СИОЗС не являются запланированным результатом при создании того или иного препарата. В то же время некоторые особенности (например, высокая селективность нейрхимического действия эсциталопрама) достигались целенаправленно. Все эти особенности представляют интерес для экспериментальной науки и определяют возможность дифференцированного выбора терапии в условиях клинической практики.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что СИОЗС различаются по мощности основного нейрхимического эффекта. Сила угнетения обратного захвата серотонина убывает в ряду «пароксетин – сертралин – флуоксетин и эсциталопрам – циталопрам – флувоксамин». Одновременно установлено различие селективности этих средств в отношении отдельных подтипов моноаминергической и других нейрхимических систем¹⁸. Например, эсциталопрам обладает наибольшей серотонинергической селективностью по сравнению с другими представителями СИОЗС, т. е. в наименьшей степени влияет на норадреналинергическую, дофаминергическую и «немоноаминергические» нейротрансмиттерные системы. Напротив, пароксетин является наименее селективным средством, обладая сравнительно высоким сродством к дофаминергической и норадреналинергической системам. Несмотря на описанные особенности фармакодинамики СИОЗС, пока до конца не ясно, насколько они определяют различие клинических эффектов отдельных их представителей. Наиболее активные споры ведутся в отношении различия их эффективности. Разобраться в них, особенно специалисту-практику, чрезвычайно сложно, поскольку результаты сравнения порой прямо противоположны. Часто высказывается авторитетное мнение о равной антидепрессивной активности различных СИОЗС [19], или, иными сло-

вами, о том, что различие селективности действия не означает различия силы антидепрессивного эффекта [18]¹⁹. В противоположность этому мнению результаты некоторых исследований свидетельствуют об обратном, т. е. о зависимости выраженности антидепрессивного эффекта от степени селективной активности. Однако авторы мнения о равной силе антидепрессивной активности разных СИОЗС считают данные об их разной эффективности «спекуляцией» фирм-производителей. Интересно, что современная точка зрения о том, что антидепрессанты неселективного действия наделены большей антидепрессивной активностью, чем селективные средства, предполагает более высокую силу антидепрессивного эффекта при применении наименее селективных СИОЗС (пароксетина). Наибольший консенсус в настоящее время достигнут в отношении сравнения эффективности эсциталопрама и циталопрама (терапия эсциталопрамом эффективнее, чем лечение циталопрамом). Это объясняется тем, что правосторонний энантиомер, входящий в состав циталопрама, слабо влияет на обратный захват серотонина и одновременно ослабляет сильную серотонинергическую активность левостороннего энантиомера. Поскольку молекула эсциталопрама состоит только из левостороннего энантиомера циталопрама, сила его антидепрессивной активности более высока.

Кроме представления о зависимости эффективности разных СИОЗС от силы их влияния на серотонинергическую систему, есть указания на различие их эффективности, которое нельзя строго объяснить различием степени ингибирования обратного захвата серотонина или других моноаминов [20]. Эти данные основаны на эмпирическом наблюдении усиления эффективности терапии при «перевод» больных с одного СИОЗС на другой. Иногда они становятся основой практических рекомендаций интенсификации терапии при неэффективности применения одного из СИОЗС в виде его отмены и назначения другого СИОЗС [17]. Однако целесообразность такой тактики довольно спорна. Она может приводить к затягиванию лечения без повышения его эффективности, так как остается непонятным, на основе какого критерия следует выбирать новый СИОЗС. Кроме того, при подробном анализе методики проведения исследований, свидетельствующих о различии эффективности разных СИОЗС, становится очевидным, что в большинстве случаев «перевод» больных с одного антидепрессанта на другой осуществлялся при плохой переносимости терапии или при низком качестве терапевтического сотрудничества (комплаенса), а не при недостаточной эффективности лечения.

При индивидуальном выборе терапии важна быстрота достижения терапевтической дозы препарата. В этом смысле для лечения депрессий наиболее удобны пароксетин, флуоксетин, циталопрам и эсциталопрам, поскольку их лекарственные формы содержат среднетерапевтическую дозу антидепрессанта и обычно назначаются в виде однократного приема. Напротив, частая необходимость постепенного повышения дозы флувоксамин и сертралина²⁰ иногда приводит к неоправданному затягиванию подбора терапии. Это

¹⁸ В последние годы большое значение в развитии антидепрессивной активности СИОЗС придается их способности взаимодействовать с сигма-рецепторами головного мозга. Считается, что среди всех СИОЗС наибольшим аффинитетом к этим рецепторам обладает флувоксамин [31].

¹⁹ Важно учитывать, что это мнение высказывалось до введения в клиническую практику эсциталопрама. После появления эсциталопрама было доказано, что его эффективность более высока, чем эффективность циталопрама.

²⁰ Авторитетные специалисты высказывают мнение, что 20 мг пароксетина или флуоксетина эквивалентны 100–150 мг сертралина [20].

событие может стать драматичным для больных с низкой индивидуальной чувствительностью к антидепрессивной активности СИОЗС. Оно способствует повышению риска формирования терапевтической резистентности (из-за увеличения продолжительности фактически нелеченной депрессии) и нарушению терапевтического сотрудничества (комплаенса) между больным и врачом (из-за разочарования больного в успехе терапии).

Представители СИОЗС различаются по длительности действия, которая зависит от длительности периода полувыведения препарата и его активных метаболитов. Периоды полувыведения пароксетина, циталопрама и эсциталопрама составляют немногим более 24 ч. Это определяет возможность их использования в виде однократного суточного приема. Биотрансформация флуоксетина и сертралина происходит с образованием активных метаболитов, период полувыведения которых составляет несколько дней. Применение этих антидепрессантов позволяет снизить риск потери эффективности терапии в случае нерегулярных пропусков приема лекарств больным, но одновременно повышает риск развития затяжных побочных эффектов. Период полувыведения флувоксамина, который составляет немногим более 12 ч, определяет необходимость его кратного суточного назначения, что снижает удобство приема терапии и может привести к потере ее эффективности при нежелании больного лечиться.

Еще одним фактором, который может определять дифференцированный выбор терапии различными СИОЗС, является вероятность их нежелательного фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами. Важность учета этого фактора определяется высокой частотой полипсихотерапии больных депрессией (особенно в первые недели лечения) и необходимостью применения непсихотропных лекарственных средств при лечении сопутствующих соматических заболеваний (хронических или развившихся остро в период длительной терапии депрессии). Вероятность нежелательного фармакокинетического взаимодействия СИОЗС с другими лекарственными средствами убывает в ряду: «циталопрам и сертралин – эсциталопрам – пароксетин – флуоксетин – флувоксамин», что определяется их различной способностью влиять на ферменты системы цитохрома P450.

Таким образом, наиболее значимыми для практики особенностями различных представителей СИОЗС являются длительность их действия, быстрота достижения терапевтической дозы и вероятность нежелательных фармакокинетических взаимодействий. Эти различия внутри группы СИОЗС обуславливают возможность их эффективного дифференцированного применения в зависимости от особенностей той или иной клинической ситуации. Однако в условиях повседневной практики успех терапии зависит не только от этих характеристик, но и от ряда других факторов, в том числе от желания больного принимать тот или иной

препарат. В связи с этим значение имеет феномен «новизны» антидепрессанта. Нередко возникает ситуация, при которой больные крайне неохотно соглашаются принимать антидепрессанты, появившиеся много десятилетий назад, считая их «старыми». Отрицательные отзывы, почерпнутые из средств массовой информации, которых тем больше, чем длительнее история использования антидепрессанта, усугубляют негативное отношение к лечению. Напротив, назначение антидепрессантов, введенных в практику недавно, воспринимается такими больными благожелательно и способствует укреплению терапевтического сотрудничества (комплаенса). В этом смысле примечательно, что некоторые СИОЗС (эсциталопрам) появились позже не только других СИОЗС, но и популярных в настоящее время селективных ИОЗСН (венлафаксина и милнаципрапа).

Современная психиатрия располагает широким арсеналом антидепрессантов, различающихся по механизму действия, особенностям фармакокинетики и профилю клинической активности. СИОЗС занимают среди них довольно прочное положение. Экспериментальное исследование этой группы антидепрессантов продолжается четыре десятилетия, а применение в клинической практике насчитывает более 30 лет. История СИОЗС пережила несколько периодов: первоначальное воодушевление или, напротив, разочарование в эффективности их различных представителей после проведения первых клинических исследований; «изъятие» из клинической практики ряда средств после заключения о связи между их применением и развитием соматических осложнений, которое в последующем подверглось критике; большая популярность среди психиатров и больных большинства антидепрессантов этой группы в течение долгого времени. Перечисленные события были связаны с различными факторами: с реалиями повседневной клинической практики, маркетинговыми приемами фармацевтических компаний, этапами развития доказательной медицины и др. В последние десятилетия история СИОЗС переживает новый этап – попытку переоценки их эффективности в связи с появлением новых групп антидепрессантов. Однако история психофармакотерапии не раз свидетельствовала о неоправданности подобных переоценок, которые приводили к временному забвению некоторых групп психотропных средств или их отдельных представителей в связи с появлением препаратов новых поколений. Такая ситуация, например, была пережита в отношении типичных нейролептиков и ТЦА, которые в последнее время вновь стали довольно широко использоваться в клинической практике и даже потеснили «новые» психотропные средства. Остается надеяться, что подобная судьба не постигнет группу селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина, по крайней мере, до момента создания средств с неоспоримо более высокой эффективностью и не менее благоприятными профилями переносимости и безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дробижев МЮ. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: возможно ли сочетание эффективности и безопасности? Психиатрия и психофармакотерапия. 2004;6(5):248–50. [Drobizhev MYu. Selective inhibitors of reup-

take of serotonin and noradrenaline (norepinephrine): possible combination of efficacy and safety. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2004;6(5):248–50. (In Russ.)].
2. Scull AT, editor. Cultural sociology of mental illness: An A-to-Z Guide. Thousand Oaks:

SAGE Publications; 2014. 1176 p.
3. Lapin IP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet*. 1969 Jan 18;1(7586):132–6.
4. Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, et al.

- A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci.* 1974 Aug 1;15(3):471–9.
5. Fuller RW, Perry KW, Molloy BB. Effect of an uptake inhibitor on serotonin metabolism in rat brain: studies with 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine (Lilly 110140). *Life Sci.* 1974 Sep 15;15(6):1161–71.
6. Ross SB, Ogren SO, Renyi AL. (Z)-dimethylamino-1-(4-bromophenyl)-1-(3-pyridyl)propene (h 102/09), a new selective inhibitor of the neuronal 5-hydroxytryptamine uptake. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1976 Aug;39(2):152–66.
7. Carlsson A, Wong DT. A note on the discovery of selective serotonin reuptake inhibitors. *Life Sci.* 1997;61(12):1203.
8. Bengtsson BO, Wiholm BE, Myrhed M, et al. Adverse experiences during treatment with zimeldine on special licence in Sweden. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994 Spring;9(1):55–61.
9. Meltzer HY, Young M, Metz J, et al. Extrapyramidal side effects and increased serum prolactin following fluoxetine, a new antidepressant. *J Neural Transm.* 1979;45(2):165–75.
10. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;90(1):131–8.
11. Danish Universities Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord.* 1990 Apr;18(4):289–99.
12. Lundbeck AS. Annual report. 2000: 10–11, 13, 28, 30–32.
13. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord.* 1998 Dec;51(3):215–35.
14. Балдессарини Р. Медикаментозное лечение депрессии и тревожных расстройств. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под ред. А. Г. Гилмана. Москва: Практика; 2006. С. 350–82. [Baldessarini R. Drug treatment of depression and anxiety disorders. In: *Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu* [Clinical pharmacology by Goodman and Gilman]. Gilman AG, editor. Moscow: Praktika; 2006. P. 350–82.]
15. Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig.* 2010 Dec;7(4):231–5. doi: 10.4306/pi.2010.7.4.231. Epub 2010 Nov 23.
16. Siever LJ, Davis KL. Overview: toward dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry.* 1985 Sep;142(9):1017–31.
17. Шацберг АФ, Коул ДО, ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. Под ред. А.Б. Смудевича, С.В. Иванова. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 608 с. [Shatsberg AF, Koul DO, DeBattista Ch. *Rukovodstvo po klinicheskoi psikhofarmakologii* [Manual of clinical psychopharmacology]. Smulevich AB, Ivanov SV, editors. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 608 p.]
18. Попов ЮВ, Вид ВД. Современная клиническая психиатрия. Москва: Экспертное бюро-М; 1997. 496 с. [Поров ЮВ, Вид ВД. *Sovremennaya klinicheskaya psikhatriya* [Modern clinical psychiatry]. Moscow: Ekspertnoe byuro-M; 1997. 496 p.]
19. Яничак ФДж, Дэвис ДжМ, Прескорн ШХ и др. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев: Ника-Центр; 1999. 728 с. [Yanichak FJ, Devis DJ, Preskorn SH, et al. *Printsipy i praktika psikhofarmakoterapii* [Principles and practice of psychopharmacotherapy]. Kiev: Nika-Tsentri; 1999. 728 p.]
20. Арана Дж, Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств. Под ред. С.Н. Мосолова. Москва: БИНОМ; 2004. 416 с. [Arana J, Rozenbaum J. *Farmakoterapiya psikhicheskikh rasstroistv* [Pharmacotherapy of mental disorders]. Mosolov SN, editor. Moscow: BINOM; 2004. 416 p.]
21. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord.* 2000 Apr;58(1):19–36.
22. Ansseau M, Papart P, Troisfontaines B, et al. Controlled comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Feb;114(1):131–7.
23. Guelfi JD, Ansseau M, Corruble E, et al. A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed inpatients. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998 May;13(3):121–8.
24. Lee MS, Ham BJ, Kee BS, et al. Comparison of efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in Korean patients with major depression. *Curr Med Res Opin.* 2005 Sep;21(9):1369–75.
25. Clerc G. Milnacipran/Fluvoxamine Study Group. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001 May;16(3):145–51.
26. Morishita S, Arita S. Differential effects of fluvoxamine, paroxetine and milnacipran for depression, especially with regard to age. *Hum Psychopharmacol.* 2004 Aug;19(6):405–8.
27. Eckert L, Lancon C. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry.* 2006 Jul 24;6:30.
28. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009 Feb 28;373(9665):746–58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60046-5.
29. Freemantle N, Anderson IM, Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. *Br J Psychiatry.* 2000 Oct;177:292–302.
30. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008 Jan 17;358(3):252–60. doi: 10.1056/NEJMsa065779.
31. Медведев ВЭ. Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2):105–7. [Medvedev VE. Sigma receptors: their role in the treatment of affective disorders. *Nevrologiya, nejropsihiatrija, psihosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;(2):105–7. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-395>

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

Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В., Никифорова И.Г.
ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия
1197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

Небиологические лекарственные средства сложного химического строения и их аналоги в патогенетической терапии рассеянного склероза: вопросы эффективности и безопасности при клиническом использовании

Обобщен опыт применения одного из основных оригинальных препаратов для лечения рассеянного склероза (РС) – глатирамера ацетата (ГА, Копаксон®-Тева) в крупных российских центрах по исследованию и лечению РС. Проведенный анализ клинических исследований свидетельствует об эффективности и благоприятном профиле безопасности препарата. Одной из особенностей современного этапа развития медицины является завершение срока действия патентов на ряд эффективных и широко применяемых оригинальных лекарственных средств, в том числе препаратов из группы иммуномодуляторов, применяемых для лечения РС. В связи с тем, что большинство из них относятся к интерферонам β , т. е. биопрепаратам, либо близким к ним по строению небиологическим веществам сложного химического состава, обсуждается необходимость проведения сравнительных клинических исследований оригинального препарата и ГА-подобных препаратов с измеряемыми конечными точками для установления эффективности, безопасности и доказательства терапевтической эквивалентности в целях оценки их потенциальной взаимозаменяемости.

Ключевые слова: рассеянный склероз; глатирамера ацетат; клиническое исследование; биологические аналоги.

Контакты: Игорь Дмитриевич Столяров; sid@ihb.spb.ru

Для ссылки: Столяров ИД, Петров АМ, Вотинцева МВ, Никифорова ИГ. Небиологические лекарственные средства сложного химического строения и их аналоги в патогенетической терапии рассеянного склероза: вопросы эффективности и безопасности при клиническом использовании. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(1):75–79.

Non-biological complex drugs and their analogues in the pathogenetic therapy of multiple sclerosis: Issues of efficacy and safety in clinical use

Stolyarov I.D., Petrov A.M., Votintseva M.V., Nikiforova I.G.

*N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia
9, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376*

The paper generalizes the experience with one of the main original drugs for the treatment of multiple sclerosis (MS) – glatiramer acetate (GA, Copaxone®, Teva) in large Russian MS centers. The performed analysis of clinical trials suggests the high efficacy and favorable safety profile of the drug. The fact that patents for a number of effective and widely used original drugs, including those for agents from a group of immunomodulators, used to treat MS expire is one of the features of the current development of medicine. Due to the fact that most of them belong to interferons- β , i.e. biologicals, or structurally close to nonbiological complex drugs, the authors discuss the need to conduct comparative clinical trials of the original drug and follow-on glatiramoids with measured endpoints that can be used to establish their efficacy, safety, and evidence for therapeutic equivalence in order to examine their potential interchangeability.

Key words: multiple sclerosis; glatiramer acetate; clinical trial; biological analogues.

Contact: Igor Dmitrievich Stolyarov; sid@ihb.spb.ru

For reference: Stolyarov ID, Petrov AM, Votintseva MV, Nikiforova IG. Non-biological complex drugs and their analogues in the pathogenetic therapy of multiple sclerosis: issues of efficacy and safety in clinical use. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):75–79.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-75-79>

Рассеянный склероз (РС) – иммунологически опосредованное тяжелое хроническое заболевание головного и спинного мозга. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости РС. Неясность многих вопросов этиологии и патогенеза РС, трудности диагностики в ранних стадиях развития, разнообразие клинических вариантов те-

чения с быстрой инвалидизацией делают изучение и лечение РС наиболее актуальными задачами современной неврологии [1].

В Российской Федерации современные иммуномодулирующие лекарственные средства, применяемые при лечении РС, были зарегистрированы в короткие сроки после

разрешения их медицинского применения за рубежом, что существенно улучшило возможности фармакотерапии заболевания. Так, интерферон β 1b (бетаферон) был зарегистрирован в нашей стране в 1995 г., через 2 года после регистрации в США и Европейском Союзе, глатирамера ацетат (Копаксон®-Тева) — в 1997 г., через 1 год после регистрации в Израиле и почти одновременно с регистрацией в США. С появлением этих препаратов заболевание перестало восприниматься как «приговор» пациенту, поскольку появилась возможность замедлить его прогрессирование.

Глатирамера ацетат (ГА) занял прочные позиции в практической неврологии как эффективное и хорошо переносимое лекарственное средство для лечения пациентов с ремиттирующим РС (РРС). Показателем признания препарата как неврологами, так и пациентами является неуклонное увеличение его назначений, включение на протяжении многих лет в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Минздрава России и аналогичные региональные документы, Федеральный Перечень лекарственных средств для дополнительного лекарственного обеспечения [2].

ГА показан для лечения пациентов, у которых был диагностирован первый клинический эпизод заболевания и выявлен высокий риск дальнейшего развития клинических проявлений РС, а также для снижения частоты обострений у пациентов с РРС.

ГА является ацетатной солью стандартизированной смеси синтетических полипептидов, содержащих четыре природные аминокислоты — L-аланин, L-глутаминовую кислоту, L-лизин и L-тирозин — в стабильных молярных соотношениях 0,14 : 0,34 : 0,43 : 0,09, получаемых в определенных, строго контролируемых условиях производства. Полимеризация в рамках реакции осуществляется за счет присоединения отдельных мономеров, а не целых пептидных цепей. Не являясь по определению единой молекулой, ГА представляет собой гетерогенную смесь полипептидов, содержащую не поддающееся подсчету количество активных аминокислотных последовательностей в определенном молярном соотношении. Установить точный состав и структуру такой смеси полипептидов на основании существующих аналитических методов исследования не представляется возможным. Молекулярный состав полностью зависит от оригинального процесса производства, который запатентован и известен лишь компании, создавшей препарат [3–5].

Механизм действия ГА до конца не изучен, неизвестно, какие аминокислотные последовательности в его составе отвечают за терапевтический эффект. Тем не менее результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований позволили установить, что ГА:

- обладает высоким сродством к главному комплексу гистосовместимости и играет роль «ложной мишени», при взаимодействии с которой запускается пролиферация супрессорных Т-лимфоцитов, тормозится выработка провоспалительных цитокинов, что сдерживает развитие аутоиммунной реакции против основного белка миелина (ОБМ);
- вызывает активацию ГА-специфичных Т-клеток и их миграцию в места повреждения ЦНС, где эти клетки секретируют противовоспалительные цитокины и нейротрофические факторы;
- действует за счет формирования специфического иммунного ответа, т. е. препарат, который вводится под-

можно в течение длительного периода, можно рассматривать как антиген-вакцину [6–11]. Было установлено, что в месте введения ГА гидролизует до пептидов и аминокислот, а в сыворотке крови определяются только следовые уровни метаболитов, которые не коррелируют с терапевтическим эффектом препарата [12–14]. Соответственно, проведение фармакокинетических исследований для установления биоэквивалентности ГА-подобных препаратов с оригинальным препаратом (Копаксон®-Тева) не представляется возможным. До настоящего времени не выявлены валидированные биомаркеры для оценки эффективности препарата [15].

Копаксон®-Тева был создан в ходе экспериментов, в которых изучали действие различных антигенов, применяемых для воспроизводства экспериментального аутоиммунного энцефалита (ЭАЭ) у мышей в Институте имени Вейцмана (Реховот, Израиль). С целью активации аутоиммунной реакции и развития ЭАЭ мышам вводили синтетические пептиды (кополимеры), сходные по аминокислотной последовательности с ОБМ. Выяснилось, что синтезированные в качестве потенциальных антигенов кополимеры, включающие аминокислоты и входящие в ОБМ, не могут вызвать ЭАЭ. Напротив, они уменьшают проявления ЭАЭ у животных с уже развившимся заболеванием.

Первые клинические исследования ГА были начаты в 1977 г., и только в 1991 г. технология синтеза ГА была стандартизирована и начато двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование, проходившее в 11 центрах в США (III фаза). В ходе этого исследования 251 пациент с РРС в течение 2 лет получал ГА: наблюдались достоверное снижение (>30%) частоты обострений РРС, стабилизация или уменьшение уровня инвалидизации, в то время как в группе плацебо он нарастал. В 1996 г. ГА был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения РРС [1].

Работа над совершенствованием препарата и изучением его механизма действия продолжается. Проведено клиническое исследование применения ГА в увеличенной дозе (40 мг по сравнению с зарегистрированной дозой 20 мг), ежедневно, в рамках исследований II фазы. На основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве суррогатной конечной точки увеличение дозы дало многообещающие результаты в плане сокращения поражений головного мозга. В последующих клинических исследованиях III фазы, в которых в качестве клинической конечной точки была использована частота рецидивов РРС, применение дозы 40 мг продемонстрировало эквивалентность, но не выявило преимуществ перед зарегистрированной дозой 20 мг при ежедневном введении. В настоящее время успешно завершена плацебоконтролируемая фаза клинического исследования эффективности применения ГА в дозе 40 мг 3 раза в неделю при РРС [16]. Новая инъекционная форма препарата зарегистрирована в Израиле, США и Европе, а метод лечения РРС с ее использованием получил патентную защиту.

Накоплен продолжительный опыт применения Копаксон®-Тева в крупных неврологических российских центрах по исследованию и лечению РС.

Данные, полученные в Научном центре неврологии РАН, свидетельствуют об эффективности и благоприятном

профиле безопасности длительного применения ГА. Проведен анализ в группе из 30 пациентов (7 мужчин, 23 женщины) с РС, средний возраст которых составил $44,9 \pm 7,5$ года, длительность РС – $16,5 \pm 6,7$ года, продолжительность терапии ГА – более 5 лет (от 5 до 14 лет, в среднем $10,0 \pm 2,8$ года). Активность патологического процесса у этих пациентов подтверждалась высокой частотой обострений за 2 года до начала лечения – $1,9 \pm 0,7$. В ходе терапии было отмечено статистически значимое снижение частоты обострений в 1-й год терапии по сравнению с показателем за 1 год до лечения, а также на 2-м году лечения по сравнению с 1-м годом лечения, затем частота обострений оставалась постоянно низкой. При этом балл по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) до начала лечения составлял $2,7 \pm 0,8$, а на момент последнего осмотра на фоне терапии ГА – $2,5 \pm 0,9$ ($p > 0,05$). В целом по группе при длительном применении ГА наблюдалась достоверная стабилизация степени выраженности неврологического дефицита. Профиль безопасности был полностью аналогичен спектру побочных эффектов, зафиксированных в других исследованиях и приведенных в инструкции по применению ГА; только у 2 пациентов выявлена липодистрофия [17].

Полученные данные согласуются с результатами других длительных исследований применения Копаксон®-Тева. Так, по данным 10-летнего применения ГА в Московском городском центре рассеянного склероза, у 74 больных с активным РС отмечалось существенное снижение частоты обострений заболевания на протяжении всех 10 лет. Показатель тяжести заболевания по шкале EDSS был стабильным и достоверно повышался только к 10-му году наблюдения. Положительная устойчивая клиническая динамика не зависела от тяжести заболевания на момент начала терапии. Переносимость препарата была хорошей, что позволяло контролировать течение РС: у 64,8% больных отмечалось не более 1 обострения за 10 лет, а у 71,6% больных прогрессирование заболевания отсутствовало или было минимальным (до 1 балла по шкале EDSS). Сделан вывод, что длительное (10-летнее) лечение ГА позволяет у многих пациентов контролировать развитие заболевания [18].

С начала 2000-х годов применение Копаксон®-Тева было начато в Институте мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой. Отмечены эффективность препарата, а также значительное отличие спектра его побочных эффектов от такового других препаратов первой линии и препаратов, направленных на эскалацию терапии: отсутствуют лихорадочная реакция, иммуносупрессорные эффекты, влияние на сердечно-сосудистую систему. Проведенные нами радиологические (МРТ, позитронно-эмиссионная томография) и иммунологические исследования подтвердили представление о том, что ГА снижает не только частоту клинических обострений, но и, оказывая нейропротективное действие, может замедлять развитие инвалидизации [19, 20].

Значимым аспектом длительного использования ГА, отмеченным во всех представленных исследованиях, является доказанный эффект в отношении замедления прогрессирования и стабилизации степени выраженности инвалидизации, которая в значительной мере обусловлена нейродегенеративным процессом [17].

ГА – один из немногих доступных в нашей стране оригинальных препаратов. Поэтому часть пациентов уже при первых визитах к врачу просят назначить им Копаксон®-Тева.

Одной из особенностей современного этапа развития медицины является завершение срока действия патентов на ряд эффективных и широко применяемых лекарственных средств. Это имеет непосредственное отношение и к лекарственным препаратам из группы иммуномодуляторов, применяемых для лечения РС [3].

Политика в отношении генерических препаратов нацелена на предоставление пациентам экономически доступных, безопасных и эффективных лекарств. Это непростая задача для врачей и органов надзора в здравоохранении из-за трудности оценки генерических форм используемых биологических и небологических лекарственных средств сложного химического строения (НЛССХС). Основным предметом обсуждения является влияние генерика на иммунную систему, включая иммуногенность, т. е. способность инициировать иммунный ответ. В последнее время особое внимание уделяется необходимости разработки регуляторных подходов к проведению клинических исследований и процессу регистрации генерических форм НЛССХС [21].

Поскольку биомаркеры ответа и маркеры фармакодинамики ГА до сих пор не разработаны [15], трудно провести его сравнение с другими глатирамоидами. Ряд авторов разработали инновационные расчетные методы, которые могут надежно охарактеризовать различия иммунологического воздействия ГА и ГА-подобных препаратов.

При сравнении лекарств, полученных в ходе различных производственных процессов, важно оценить стабильность их биологического воздействия в разных партиях препарата. Авторы исследования объединили несколько расчетных методов, чтобы определить, являются ли различия в экспрессии генов результатом случайных вариаций, или же они указывают на систематические различия в биологическом воздействии ГА-подобного препарата по сравнению с патентованным ГА. В исследовании сравнивали 34 образца из 30 различных партий ГА (Копаксон®-Тева, «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.», Израиль) и 11 образцов из 5 различных партий ГА-подобного препарата (Глатимер®, «Натко Фарма Лтд.», Индия). Расчетные методы указывают на то, что ГА оказывает более устойчивое биологическое воздействие в сравнении с генериком в разных партиях препарата и вызывает более устойчивую и эффективную активацию FoxP3+ T_{рег} по сравнению с ГА-подобным препаратом. Доказано, что FoxP3+ T_{рег} индуцируют благоприятную толерантность у пациентов с РС, подавляя опасные миелинреактивные Т-лимфоциты [22]. Таким образом, более изменчивая и менее выраженная активация T_{рег} ставит под вопрос возможную эффективность ГА-подобного препарата, особенно принимая во внимание последние наблюдения, показавшие влияние препарата Копаксон®-Тева на T_{рег} [23] и взаимосвязь T_{рег} с клиническим ответом у пациентов с РС.

Кроме того, в этом исследовании показано, что ГА-подобные препараты вызывают более выраженную экспрессию генов, ассоциированных с макрофагами и моноцитами, по сравнению с Копаксон®-Тева [21].

Эти различия ставят перед регуляторными органами и врачами задачу поиска безопасных и эффективных методов лечения пациентов с РС и указывают на необходимость проведения сравнительных клинических исследований Копаксон®-Тева и ГА-подобного препарата с соответствующими клиническими конечными точками и до-

казательством терапевтической эквивалентности, безопасности и эффективности [21].

Сегодня в мире разрешен к применению ряд препаратов, относящихся к группе глатирамидов (веществ, имеющих сходное строение с ГА). В Индии и на Украине зарегистрирован препарат глатимер компании «Натко Фарма Лтд.» (Индия). Компания «Раффо» (Аргентина) выпускает препарат эскадра, представленный на рынках Латинской Америки, препарат пробиолат зарегистрирован в Мексике. Все эти препараты были зарегистрированы только на основании сходства их строения с оригинальным препаратом, без проведения клинических исследований с доказательством терапевтической эквивалентности. Разработкой ГА-подобных препаратов занимаются компании «Сандоз» (Хольцкирхен, Германия) и «Момент Фармасьютикалз» (Кембридж, Массачусетс). В настоящее время проводится многоцентровое двойное слепое, в параллельных группах, рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эквивалентности еще одного глатирамида – GTR («Синтон БВ», Нидерланды) [24].

Копаксон®-Тева длительно и тщательно изучался в доклинических и клинических исследованиях, имеется продолжительный опыт безопасного и эффективного применения его у пациентов с РС. По мнению некоторых авторов, существует возможность выявить различия между ГА и ГА-подобными препаратами, но идентичность биологически активных полипептидных последовательностей двух глатирамидных препаратов, произведенных в результате различных процессов, доказать нельзя. Важно отметить, что невозможно с уверенностью предсказать клиническую эффективность и безопасность даже незначительных структурных или композиционных различий [3].

Потенциальная взаимозаменяемость данных препаратов может рассматриваться только тогда, когда имеются результаты полноценных клинических исследований с измеряемыми конечными точками эффективности и безопасности новых ГА-подобных препаратов. Однако даже в этом случае замена оригинального препарата на ГА-подобный препарат в ходе лечения пациентов с РС может быть связана с дополнительным риском из-за того, что иммуногенность этих препаратов может быть различной, а о возможных иммунологических взаимодействиях различных препаратов группы глатирамидов практически ничего неизвестно [3].

В Российской Федерации накоплен значительный (не всегда положительный) опыт замены оригинальных препаратов интерферонов на биологические аналоги (биоаналоги). В некоторых регионах после замены оригинального препарата на биоаналог доля нежелательных явлений могла достигать 80%, количество поступивших от пациентов жалоб при однократной замене препарата – 58%. Международное сообщество пациентов также выражало обеспокоенность вопросами безопасности и качества терапии, подчеркивая, что биоаналоги требуют более жесткого контроля на этапах предрегистрационного исследования и мониторинга при клиническом применении [25]. К сожалению, нередко биоаналоги не проходили даже минимального объема исследований, дающих возможность узнать об эффективности препарата, его побочных эффектах и последствиях перевода пациентов с оригинальных препаратов. Не вызывает сомнения, что недостатки в процедурах регистрации биоаналогов интерферонов β необходимо учитывать при обсуждении проблемы ГА-подобных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Столяров ИД, Бойко АН, редакторы. Расеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2008. 320 с. [Stolyarova ID, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz: diagnostika, lechenie, spetsialisty* [Multiple sclerosis: diagnosis, treatment, specialists]. Saint-Petersburg: ELBI-SPB; 2008. 320 p.]
- Завалишин ИА, Шварц ГЯ, редакторы. Копаксон в лечении рассеянного склероза (сборник статей). Москва: Миклош; 2007. 310 с. [Zavalishin IA, Shvarts GYa, editors. *Kopakson v lechenii rasseyannogo skleroza (sbornik statei)* [Copaxone in the treatment of multiple sclerosis (collection of articles)]. Moscow: Miklosh; 2007. 310 p.]
- Шварц ГЯ, Раменская ГВ. Анализ причин практической невозможности создания генериков Копаксона. Химико-фармацевтический журнал 2012;46(11):1–6. [Shvarts GYa, Ramenskaya GV. Analysis of the reasons for the impossibility of creating Copaxone generics. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* 2012;46(11):1–6. (In Russ.)]
- Varkony H, Weinstein V, Klinger E, et al. The glatiramoid class of immunomodulator drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Mar;10(4):657–68. doi: 10.1517/14656560902802877.
- Nicholas JM. Complex drugs and biologics: scientific and regulatory challenges for follow-on products. *Drug Inf J*. 2012;46(2):197–206
- Farina C, Weber MS, Meinel E, et al. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol*. 2005 Sep;4(9):567–75.
- Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):802–8.
- Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):702–8.
- Шмидт ТН, Яхно НН. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. Москва: МЕД-пресс-информ; 2012. 272 с. [Shmidt TN, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz. Rukovodstvo dlya vrachei* [Multiple sclerosis. A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 272 p.]
- Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:537–70.
- Larche M, Wraith DC. Peptide-based therapeutic vaccines for allergic and autoimmune diseases. *Nat Med*. 2005 Apr;11(4 Suppl):S69–76.
- Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, et al. Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Nov 25;100(24):14157–62. Epub 2003 Nov 12.
- Aharoni R, Herschkovitz A, Eilam R, et al. Demyelination arrest and remyelination induced by glatiramer acetate treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Aug 12;105(32):11358–63. doi: 10.1073/pnas.0804632105. Epub 2008 Aug 4.
- Schellekens H, Klinger E, Mühlbach S, et al. The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011 Feb;59(1):176–83. doi: 10.1016/j.yrtph.2010.09.021. Epub 2010 Oct 14.
- Bakshi S, Chalifa-Caspi V, Plaschkes I, et al. Gene expression analysis reveals functional pathways of glatiramer acetate activation. *Expert Opin Ther Targets*. 2013 Apr;17(4):351–62. doi: 10.1517/14728222.2013.778829. Epub 2013 Mar 8.
- Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relaps-

- ing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):705–13. doi: 10.1002/ana.23938. Epub 2013 Jun 28.
17. Переседова АВ, Завалишин ИА, Адарчева ЛС и др. Глатирамера ацетат (Копаксон) в лечении рассеянного склероза. Результаты длительного применения: возникающие вопросы и направления дальнейших исследований. *Нервные болезни*. 2012;(4):26–30. [Peresedova AV, Zavalishin IA, Adarcheva LS, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) in the treatment of multiple sclerosis. The results of long-term use: issues and directions for further research. *Nervnye bolezni*. 2012;(4):26–30. (In Russ.)].
18. Бойко АН, Давыдовская МВ, Демина ТЛ и др. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;(2):86–92. [Boiko AN, Davydovskaya MV, Demina TL, et al. The efficacy and tolerability of glatiramer acetate (Copaxone) in extended use: a 10-year experience of the Moscow city center for multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2012;(2):86–92. (In Russ.)].
19. Stoliarov I, Ilves A, Prakhova L, et al. Effect of Glatiramer acetate therapy on regional cerebral metabolic abnormalities in MS patients (pilot study). *Multiple Sclerosis* 2002; 8 (Suppl.1): S48.
20. Петров АМ, Минеев КК, Ивашкова ЕВ и др. К вопросу о когнитивных нарушениях и изменении цитокинового профиля при ремиттирующем рассеянном склерозе. *Нейроиммунология*. 2008;6(3–4):41–4. [Petrov AM, Mineev KK, Ivashkova EV, et al. To the question of cognitive impairment and change in cytokine profile in remitting multiple sclerosis. *Neuroimmunologiya*. 2008;6(3–4):41–4. (In Russ.)].
21. Towfic F, Funt JM, Fowler KD, et al. Comparing the biological impact of glatiramer acetate with the biological impact of a generic. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e83757. doi: 10.1371/journal.pone.0083757. eCollection 2014.
22. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012 Apr;122(4):1180–8. doi: 10.1172/JCI58649. Epub 2012 Apr 2.
23. Hong J, Li N, Zhang X, et al. Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 May 3;102(18):6449–54. Epub 2005 Apr 25.
24. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01489254?term=GTR001&rank=1>
25. Завалишин ИА, Пирадов МА, Бойко АН и др., редакторы. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. Т.1. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2014. 400 с. [Zavalishin IA, Piradov MA, Boiko AN, et al., editors. *Autoimmunnye zabolevaniya v neurologii. Klinicheskoe rukovodstvo* [Autoimmune diseases in neurology. Clinical guide]. Moscow: ROOI «Zdorov'e cheloveka»; 2014. Vol. 1. 400 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.

Дамулин И.В.¹, Андреев Д.А.², Салпагарова З.К.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра неотложной и профилактической кардиологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²119992, Москва, ул. Б. Пироговская, 6, стр. 1

Кардиоэмболический инсульт

Рассматриваются основные причины, патогенетические, клинические и терапевтические аспекты кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Подчеркивается, что КЭИ представляют собой весьма гетерогенную по этиологии, патогенезу, течению и прогнозу группу состояний. Основными факторами риска их возникновения являются фибрилляция предсердий (ФП), инфаркт миокарда (ИМ) и патология клапанного аппарата сердца. Ведущим методом диагностики при КЭИ являются компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, при которых чаще всего визуализируется четко очерченная зона ишемии клиновидной формы на границе белого и серого вещества головного мозга, а также результаты кардиологического обследования. Ключевое значение для правильной диагностики имеют результаты электрокардиографии, в частности, выявление ФП или ИМ, и эхокардиографии. Ведение больных с КЭИ проводится по общим принципам, используемым при ишемическом инсульте. Для профилактики повторных КЭИ наиболее широко используются пероральные антикоагулянты, эффективность и безопасность которых доказаны в крупных клинических исследованиях. Пациенты, у которых имеется риск возникновения КЭИ, должны наблюдаться у кардиолога, и у невролога. Адекватная и индивидуализированная терапия позволяет существенно уменьшить вероятность сосудистых церебральных нарушений у данной категории больных.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; диагностика; профилактика; новые оральные антикоагулянты.

Контакты: Игорь Владимирович Дамулин; damulin@mmascience.ru

Для ссылки: Дамулин ИВ, Андреев ДА, Салпагарова ЗК. Кардиоэмболический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):80–86.

Cardioembolic stroke

Damulin I.V.¹, Andreev D.A.², Salpagarova Z.K.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery; ²Department of Emergency and Preventive Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021

²6, B. Pirogovskaya St., Build. 1, Moscow 119992

The paper considers the main causes and pathogenetic, clinical, and therapeutic aspects of cardioembolic stroke (CES). The latter is emphasized to be a group of conditions, which is highly heterogeneous in its etiology, pathogenesis, course, and prognosis. Their major risk factors are atrial fibrillation (AF), myocardial infarction (MI), and heart valve apparatus pathology. The leading diagnostic method for CES is brain computed tomography or magnetic resonance imaging, which most commonly visualize a well-defined wedge-shaped area of ischemia on the gray and white matter boundary, as well as cardiological examination. The results of electrocardiography, among them the detection of AF or MI, and echocardiography are of key value for correct diagnosis. Patients with CES are managed by the common principles applied to ischemic stroke. Oral anticoagulants, the efficacy and safety of which have been proven in large clinical trials, are most widely used to prevent recurrent CES. The patients who are at risk for CEA must be followed up by both a cardiologist and a neurologist. Adequate and individualized therapy can substantially reduce the likelihood of cerebrovascular disorders in this category of patients.

Key words: cardioembolic stroke; diagnosis; prevention; novel oral anticoagulants.

Contact: Igor Vladimirovich Damulin; damulin@mmascience.ru

For reference: Damulin IV, Andreev DA, Salpagarova ZK. Cardioembolic stroke. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015; (1):80–86.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-80-86>

Лечение и профилактика кардиоэмболического инсульта (КЭИ) — весьма актуальная проблема современной клинической ангионеврологии. В немалой степени это обусловлено значительной распространенностью КЭИ среди всех типов инсульта, что было показано с помощью современных методов исследования, визуализирующих тромбоз левого предсердия (в частности, при трансэзофагальной эхокардиографии — ЭхоКГ), потенциальной возможностью профилактики (анти тромботические препараты снижают вероятность рецидива), а также в целом худшим прогнозом

в отношении как летальности, так и инвалидизации, чем при других типах ишемического инсульта (ИИ) [1, 2]. Этот тип острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) составляет около 20% всех транзиторных ишемических атак (ТИА) и ИИ и 12–31% всех ИИ [2–4]. При этом в середине XX в. на кардиоцеребральные эмболии приходилось всего 3–8% всех ОНМК; столь значительное увеличение их доли стало следствием внедрения в клиническую практику ультразвуковых методов исследования и компьютерных технологий, существенно улучшивших диагностику [5].

В последние годы выявляется все более отчетливая тенденция к возрастанию доли КЭИ в структуре ишемических поражений головного мозга [6].

Причины, патогенез, клиническая картина и диагностика КЭИ

КЭИ — весьма гетерогенная по этиологии, патогенезу, течению и прогнозу группа состояний [1, 6, 7]. Основными факторами риска их возникновения являются фибрилляция предсердий (ФП), инфаркт миокарда (ИМ) и патология клапанного аппарата сердца [3, 5, 7]. Также имеют значение пожилой возраст, женский пол, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца. При этом КЭИ чаще возникает у более молодых (моложе 50 лет) и более пожилых (старше 75 лет) пациентов.

Большинство церебральных эмболий происходят из полости сердца (отрыв части тромба с клапанов или стенок левого предсердия либо желудочка). Имеются наблюдения, показывающие, что часть эмболий протекает бессимптомно, не сопровождаясь клинической картиной инсульта или ТИА или даже не приводя к «тихим» инфарктам [1]. При клапанной патологии в основе образования тромбов лежит эндотелиальная дисфункция, при ФП и ИМ — стаз крови в полости сердца. Красные тромбы, возникающие при стазе крови, характерны для ФП и ИМ [7]. Оторвавшаяся часть тромба (или тромб целиком) может попасть в любой кровоснабжаемый орган-мишень, однако в 80% случаев клинически «звучащие» эмболы попадают в церебральные сосуды. При этом начало заболевания, как и разрешение неврологического дефекта (в благоприятных случаях), происходит довольно быстро. Размеры инфаркта в целом определяются размерами эмбола, однако бывают и исключения. Так, небольшой эмбол может вызвать обширный инфаркт в зоне васкуляризации сосудов вертебробазиллярной системы, а большой эмбол — протекать с преходящей неврологической симптоматикой, характерной для ТИА полушарной локализации. Во многом это зависит от возможностей коллатерального кровотока в пострадавшей зоне [1]. Логично предположить, что восстановление нарушенного кровотока прекращает формирование ишемических повреждений. Однако это не совсем верно: в частности, после остановки сердца на фоне быстрого последующего возобновления сердечной деятельности прогрессирование ишемических церебральных изменений продолжается по меньшей мере до 72 ч, уже в условиях реперфузии.

ТИА в ряде случаев могут предшествовать возникновению инсульта, однако у большинства больных (около 70%) КЭИ возникает без этих «предвестников». Для ТИА, развившихся на фоне ФП, в момент острого эпизода более характерны преходящие нарушения сознания, расстройства речи и ходьбы, по сравнению с ТИА, которые не связаны с ФП [8]. Поэтому неудивительно, что у 20% больных, перенесших ТИА на фоне ФП, при нейровизуализационном исследовании выявляются очаги инфарктов, в основном в зоне васкуляризации сонных артерий. При вертебробазиллярных ТИА сосудистые очаги обнаруживаются крайне редко. В основе того, что церебральные эмболии кардиального генеза существенно реже вызывают ТИА, чем собственно инсульт, лежит характерный для этого механизма развития ОНМК значительный объем эмболов [1]. Однако наличие в анамнезе указаний на кратковременные эпизоды, по клинической картине напоминающие ТИА, или ступенчатое прогресси-

рование может существенно затруднить дифференциальную диагностику КЭИ и инсульта атеротромботического генеза.

Почти в 80–90% случаев КЭИ имеет полушарную локализацию — в зоне васкуляризации средней мозговой артерии и ее ветвей, — и крайне редко возникают небольшие субкортикальные инфаркты в зоне васкуляризации глубоких пенетрирующих артерий. Однако в ряде случаев возможно развитие чисто моторного или чисто сенсорного инсульта, столь типичных для болезней мелких сосудов. В литературе имеются описания лакунарных инсультов, происхождение которых связано не с АГ или сахарным диабетом (СД), а с кардиальной патологией, в частности с открытым овальным окном [9]. Следует заметить, что для КЭИ характерно развитие повторных острых эпизодов в различных сосудистых бассейнах. Поэтому неудивительно, что у пациентов с инсультом, развившимся на фоне ФП, нередко, помимо свежего ишемического очага, визуализируются старые постинсультные кисты, клинически не проявившиеся.

В целом ошибки в клинической диагностике инсульта достигают 15–20%, что определяется как особенностями течения заболевания, так и опытом врача [10]. Дифференциальная диагностика при КЭИ предполагает исключение иных причин острого возникновения очагового неврологического дефекта, включая мигрень и парциальные эпилептические припадки. Геморрагический инсульт от КЭИ отличает не только наличие крови, выявляемое при компьютерной томографии (КТ) головного мозга, но и более выраженная головная боль и частое развитие нарушений сознания вплоть до комы. Осматривая пациента с подозрением на инсульт (в том числе и кардиоэмболического генеза), следует ответить на три вопроса: 1) действительно ли это инсульт, и если да, то где локализован очаг ишемии? 2) какова вероятная этиология инсульта? и 3) какая терапия должна проводиться больному? При этом нередко лишь на основании данных анамнеза, в том числе с учетом наличия ФП, можно предположить этиологический диагноз, а на основании неврологического осмотра — степень церебрального дефекта и локализацию поражения. При ведении больного с инсультом следует задаваться вопросом: «Какую дополнительную информацию даст мне это исследование?». Подобный индивидуальный подход помогает не только снизить стоимость обследования, но и сократить время выбора оптимальной в данной ситуации тактики ведения.

Разумеется, у любого больного с ОНМК необходимо не только исследовать интрацеребральные сосуды, но и исключить заболевания сердца, аорты и поражение экстракраниальных сосудов. Наличие ТИА, инсульта в анамнезе либо бессимптомного каротидного стеноза с большой долей вероятности позволяет предположить и наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Примерно две трети КЭИ сопровождаются геморрагическим пропитыванием, а причиной смешанных инфарктов в большинстве (95%) случаев является кардиоэмболия [2]. При этом геморрагическая трансформация ишемического очага, как правило, не сопровождается существенным ухудшением состояния больного, поскольку пропитыванию подвергается уже некротизированная ткань. Однако геморрагическое пропитывание возможно и при обширных ИИ вследствие окклюзии сонных артерий, при инфарктах в зоне васкуляризации задних мозговых артерий, возникших

вторично — при вклинении височных долей, а также при венозных тромботических инфарктах. Размеры церебральных инфарктов, возникших вследствие эмболии, обычно более значительны, чем тромботических инфарктов — поражения одного и того же церебрального сосуда. Объясняется это быстротой развития эмболических инфарктов (вследствие чего не успевает развиться компенсаторное кровоснабжение пострадавшей зоны), а также, возможно, развивающимся спазмом сосуда в ответ на проникновение в его просвет «чужеродной» ткани.

Сама по себе неврологическая симптоматика, как и данные лабораторных исследований (в большинстве случаев), не имеет существенных различий в зависимости от того, эмболия или тромбоз лежат в основе ОНМК. Однако для кардиоэмболии характерно острое начало, нередко на фоне физической нагрузки. Также при этом варианте ИИ чаще отмечаются нарушения сознания (почти у 20% больных), что связано со значительными размерами эмбола и, соответственно, инфарктной зоны. Следует заметить, что в среднем размеры эмболов при ФП больше, чем при клапанных поражениях сердца. Кроме того, имеющийся неврологический дефект может указывать на вовлечение в патологический процесс зон васкуляризации нескольких церебральных сосудов. Что касается ФП, то, в отличие от других вариантов нарушения кардиального ритма, пациенты при опросе могут и не высказывать соответствующих жалоб, которые помогли бы при диагностике [11].

Для правильной диагностики КЭИ важны данные анамнеза — указание на наличие предрасполагающих к эмболии заболеваний (в частности, ревматического кардиального процесса), а также на имевшиеся в прошлом эмболии в другие органы-мишени (последнее, впрочем, встречается крайне редко — менее чем в 1% случаев) [2]. Кардиоэмболический генез ОНМК следует подозревать у пациентов моложе 35 лет, у которых развилась клиническая картина инсульта (у пожилых больных причиной инсульта чаще является тромбоз). Примерно в 13% случаев КЭИ предшествуют эпилептические припадки и выраженная головная боль, однако расценивать эти признаки как патогномоничные нельзя. После развития КЭИ почти у 10% больных наблюдаются эпилептические припадки, чаще фокальные, а не генерализованные, сопровождающиеся эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме. В большинстве случаев эти приступы не повторяются и специального лечения не требуют.

Основным методом диагностики при КЭИ являются КТ или магнитно-резонансная томография головного мозга, при которой чаще всего визуализируется четко очерченная зона ишемии клинообразной формы на границе белого и серого вещества головного мозга, а также результаты кардиологического обследования. При нейровизуализации также могут выявляться множественные старые сосудистые очаги в различных сосудистых бассейнах. Для КЭИ характерна довольно быстро наступающая геморрагическая трансформация ишемического очага, что хорошо видно при КТ. Следует заметить, что не менее 40% КЭИ на том или ином этапе развития претерпевают геморрагическое пропитывание, в большинстве случаев клинического значения не имеющее. Развитие КЭИ не исключает и наличия атеросклеротических изменений экстракраниальных артерий, поэтому пациентам показана и ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы [2]. При транскраниальной доплерографии

может быть выявлена окклюзия средней мозговой артерии попавшим в просвет этого сосуда эмболом, а также оценены процессы реканализации и фрагментации эмбола [2].

Ключевое значение для правильной диагностики имеют результаты электрокардиографии, в частности выявление ФП или ИМ, и ЭхоКГ. Нарушения кардиального ритма могут быть следствием инсульта, причем подобные вторичные кардиологические расстройства более характерны не только для субарахноидального кровоизлияния, но и для ИИ, в частности в инсулярной коре [11]. Правильную диагностику затрудняет и то, что на момент поступления больного в стационар ФП выявляется лишь в четверти случаев [12]. При ЭхоКГ могут быть обнаружены признаки нарушения сократительной способности миокарда, внутрисполостной тромбоз или поражение клапанного аппарата. Более точную информацию можно получить с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, включая диагностику открытого овального окна [2]. В литературе подчеркивается, что большой необходимости проводить столь подробное кардиологическое обследование всем пациентам с ИИ нет — ценную диагностическую информацию можно получить не более чем в 15% случаев [2].

Самая частая причина церебральных эмболий — ФП, причем ее частота возрастает с увеличением возраста больных [2, 5]. Наличие ФП приводит к увеличению риска возникновения инсульта почти в 5 раз, причем у 15% больных в течение года после первого инсульта он возникает повторно. Увеличение риска развития инсульта у больных с ФП, не связанной с ревматическим процессом, было показано лишь во второй половине XX в. в Фремингемском исследовании [13], хотя антикоагулянты с целью профилактики эмболий при обусловленной ревматическим процессом ФП применяли уже с середины 40-х годов XX в. [14].

Еще одной причиной церебральных эмболий является обширный трансмуральный ИМ. Особенно значителен этот риск в первые 2–4 нед после начала ИМ, когда сформировавшийся в левом желудочке тромб носит рыхлый характер. Церебральные эмболии кардиального генеза отмечаются почти у 10% больных, перенесших в течение последних 2 лет ИМ [15]. Однако широкое применение антикоагулянтной терапии при ИМ позволило существенно уменьшить распространенность этой причины КЭИ [5]. Важно заметить, что у 2,5% больных с инсультом может возникнуть острый ИМ, чаще в течение первых 2–4 нед после развития острой церебральной катастрофы.

Также риск инсульта повышен у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, для которой характерна систолическая дисфункция желудочков в сочетании с аритмией. Это сочетание вызывает стаз крови в полости желудочков и формирование тромбов, приводящих к церебральным эмболиям [16].

При стенозе митрального клапана, в большинстве своем связанном с ревматическим процессом, происходит расширение левого предсердия, нередко осложняющееся ФП. Возникновение церебральных эмболий в этих случаях обусловлено образованием тромба в полости левого предсердия.

Микроэмболии могут возникать при пролапсе митрального клапана, нередко носящем семейный характер, приводя к ТИА или инульту, что особенно характерно для пациентов молодого возраста [2, 3]. Эмбологенный потенциал пролапса митрального клапана в первую очередь определяется имеющейся миксоматозной дегенерацией створок,

а не степенью пролабирования или регургитации [5]. При этом риск развития ОНМК у данной категории больных крайне низок (0,02% в год), поэтому как причину кардиоэмболии пролапс митрального клапана можно рассматривать лишь после исключения всех иных причин ТИА или инсульта. Также редкой причиной кардиоэмболии является стеноз аорты, обычно подвергшейся кальцификации, либо возникновение атеросклеротических бляшек в области дуги аорты.

Однако церебральные эмболии — нередкая причина заболеваемости и летальности после протезирования сердечных клапанов и/или коронарографии или ангиопластики [3]. Подобные осложнения возникают в течение года у 2–4% больных, не получающих антикоагулянты [17]. Назначение антикоагулянтов позволяет снизить эту цифру вдвое.

Для такой редкой причины КЭИ (менее 1% всех случаев этого типа ОНМК), как бактериальный эндокардит, характерны фебрильная температура, наличие шумов над областью сердца, указание в анамнезе на септические эмболии в другие органы; правильной диагностике помогают данные ЭхоКГ и положительный результат посева крови. По некоторым данным, инсульт возникает у каждого 5-го пациента с бактериальным эндокардитом [3]. Эти пациенты нередко предъявляют жалобы на головную боль, а неврологический осмотр выявляет весьма разнообразные признаки энцефалопатии (когнитивные, сенсорные, двигательные нарушения). При больших эмболах происходит закупорка крупных церебральных сосудов с последующим развитием ишемии и иногда — церебральных абсцессов; небольшие повторные микроэмболии приводят к энцефалопатии. Нередко отмечается сочетание того и другого у одного больного. В люмбальной пункции в большинстве случаев большой необходимости нет, поскольку КТ головного мозга помогает исключить геморрагический характер инсульта. Однако при подозрении на наличие эмболий септического генеза в цереброспинальной жидкости может быть выявлен плеоцитоз до 100 кл/мм³ и более. При положительном решении о проведении люмбальной пункции следует отложить назначение антикоагулянтов на несколько часов, чтобы снизить риск развития эпидурального кровотечения. Опасность для больных эндокардитом представляет формирование микотических аневризм, разрыв которых может приводить к кровоизлиянию в мозг и летальному исходу. Также кровоизлияние может вызвать септический артериит.

Еще одной причиной КЭИ является открытое овальное окно, встречающееся у трети лиц в популяции [2]. Учитывая столь высокие показатели, при возникновении инсульта у данной категории больных все же следует в первую очередь попытаться диагностировать иные его причины. Механизм ОНМК при открытом овальном окне связан с парадоксальной эмболией: имеющиеся в венах тромбы проникают в левые отделы сердца при повышении давления крови в его правых отделах, например при выполнении пробы Вальсальвы или при наличии легочной гипертензии [2]. К парадоксальной эмболии могут также приводить дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки и наличие легочной артериовенозной фистулы.

Редкими причинами церебральных эмболий являются жировые эмболии при переломах крупных костей, воздушная эмболия при кессонной болезни, а также эмболия опухольными клетками или амниотической жидкостью. Большинство церебральных инфарктов артериального генеза при беременности связаны с кардиоэмболией.

Прогноз при КЭИ определяется двумя факторами — выраженностью собственно церебрального поражения и тяжестью основного заболевания. Небольшие церебральные инфаркты могут сопровождаться симптоматикой, длящейся несколько минут или часов, и клинически (без использования методов нейровизуализации) не отличимы от ТИА, которая также может быть вызвана микроэмболией. Однако крупные церебральные инфаркты несут угрозу жизни больного, а в случае восстановления имеют в целом неудовлетворительный прогноз. К летальному исходу приводят инфаркты эмболического генеза, связанные с поражением основной артерии или бифуркации сонной артерии. В раннем периоде инсульта развивается отек головного мозга, достигающий максимума в первые 24–96 ч. Клинически он проявляется сонливостью, односторонним мидриазом и периодически возникающими нарушениями дыхания. При неблагоприятном течении развивается симптоматика, обусловленная вклинением и дислокацией ствола, что требует проведения адекватной противоотечной терапии.

Ведение больных с КЭИ

Ведение больных с КЭИ соответствует общим принципам, используемым при ИИ [5]. В первые 3–4,5 ч эффективна тромболитическая терапия. В остром периоде пациентам требуются тщательный уход (профилактика пролежней, тромбоэмболии легочной артерии, пневмонии) и адекватное питание. Уже с первого дня, в зависимости от тяжести состояния больного, планируются реабилитационные мероприятия. В острейшую фазу возможно транзиторное повышение артериального давления (АД), связанное с нарушением церебральной ауторегуляции вследствие локальной ишемии и в большинстве случаев не требующее усиления гипотензивной терапии. Предотвратить повторные эмболии можно хирургическим путем (операции на клапанном аппарате сердца, удаление тромба из полости сердца), однако тяжесть общего состояния больного нередко делает операцию невозможной. Поэтому в практической деятельности при КЭИ большое значение придается использованию антикоагулянтов, которые необходимо назначать безотлагательно, если при КТ головного мозга отсутствуют признаки кровоизлияния, а повышенное АД контролируется. В этих случаях опасность повторных эмболий часто перевешивает риск возникновения геморрагического инсульта или вторичного геморрагического пропитывания ишемического очага, и в результате происходит нарастание неврологического дефекта и ухудшается прогноз. Так, повторные эмболии при ФП или ИМ возникают в 5–10% случаев в первые 2 нед после начала инсульта. Хотя назначение варфарина (при поддержании международного нормализованного отношения — МНО — от 2,0 до 3,0) и приводит к существенному (на 68%) уменьшению риска возникновения инсульта, эта терапия сопряжена с возможностью кровоизлияний и требует постоянного лабораторного контроля [5]. Применение ацетилсалициловой кислоты в настоящее время считается малоэффективным. Появление в клинической практике новых оральных антикоагулянтов (НОАК) по клиническому значению даже сравнивают с разработкой пенициллина [18]. В настоящее время для профилактики тромбозов эмболических осложнений у больных с ФП без патологии клапанов одобрен ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан [18, 19].

Клинико-фармакологическая характеристика новых антикоагулянтов в сравнении с варфарином для профилактики инсульта при «неклапанной» ФП

Показатель	Дабигатран (RE-LY)	Ривароксабан (ROCKET-AF)	Апиксабан (ARISTOTLE)
Механизм	Пероральный прямой ингибитор тромбина	Пероральный прямой ингибитор фактора Ха	Пероральный прямой ингибитор фактора Ха
Биодоступность, %	6	60–80	50
Время достижения максимальной концентрации, ч	3	3	3
Период полувыведения, ч	12–17	5–13	9–14
Экскреция	80% через почки	2/3 через печень, 1/3 через почки	25% через почки, 75% с калом
Особые указания	Всасываемость в кишечнике зависит от pH и снижается у пациентов, принимающих ингибиторы протонного насоса. Риск кровотечений выше у пациентов, принимающих верапамил/амиодарон/хинидин/кетоназол	Ожидаются более высокие уровни препарата у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Активность снижается при назначении препарата натощак, поэтому его следует принимать после еды	

Клинико-фармакологическая характеристика НОАК по данным основных исследований [20–22] представлена в таблице.

Эффективность и безопасность дабигатрана у больных с ФП изучена в рандомизированном открытом исследовании RE-LY, включавшем 18 113 пациентов [23, 24]. В исследовании использовали две дозы препарата: 150 и 110 мг. Средний возраст больных составил 71,5 года, средний балл по шкале CHADS2 – 2,1. У 78,9% пациентов имелась АГ, у 23,4% – СД, у 31,9% – хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Средняя длительность наблюдения – 2 года. В группе варфарина время нахождения МНО в целевом диапазоне составило 64%. При применении дабигатрана в 2 раза чаще отмечалась диспепсия (11,8% в группе 110 мг и 11,3% в группе 150 мг против 5,8% в группе варфарина), что, вероятно, обусловлено наличием винной кислоты в составе капсул. В группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина наблюдалась тенденция к увеличению частоты ИМ.

Исследование RE-LY продемонстрировало, что в сравнении с варфарином дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки на 35% снижает риск развития инсульта и системных тромбоэмболий при одинаковом риске кровотечений, а в дозе 110 мг 2 раза в сутки сопоставим с варфарином по эффективности при меньшем количестве кровотечений. В сравнении с варфарином дабигатран в обеих дозах снижал риск развития внутричерепных кровотечений во всех подгруппах пациентов. Риск развития желудочно-кишечных кровотечений был выше в группе дабигатрана 150 мг по сравнению с группой варфарина.

Эффективность и безопасность применения ривароксабана по сравнению с варфарином при «неклапанной» ФП оценивали в рандомизированном двойном слепом исследовании ROCKET-AF, в котором участвовали 14 264 пациента [25]. Средний риск тромбоэмболических осложнений у пациентов составил 3,48 балла. У 90% пациентов в этом исследовании имелась АГ, у 40% – СД, более чем у 60% – ХСН. Ривароксабан применяли в дозе 20 мг 1 раз в сутки (у боль-

ных со скоростью клубочковой фильтрации – СКФ – от 30 до 49 мл/мин/1,73 м² его доза составляла 15 мг). В группе варфарина целевое МНО поддерживалось в 55% всех измерений, что меньше, чем в других исследованиях. Длительность приема препарата достигала в среднем 590 дней, длительность наблюдения – 707 дней.

Исследование ROCKET-AF показало, что ривароксабан не уступает варфарину по эффективности профилактики инсульта и системных эмболий. Частота кровотечений не различалась в группах, за исключением кровотечений, локализованных в желудочно-кишечном тракте, для которых этот показатель был выше в группе ривароксабана. Количество ИМ и смертельных исходов также не различалось в группах. Таким образом, ривароксабан (1 раз в сутки в дозе 20 мг при СКФ >50 мл/мин/1,73 м² и 15 мг при СКФ 30–49 мл/мин/1,73 м²) оказался сопоставим с варфарином по эффективности и безопасности при «неклапанной» ФП у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Исследование ARISTOTLE

Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином у больных с «неклапанной» ФП оценивали в исследовании ARISTOTLE, включавшем 18 221 пациента [26]. Апиксабан применяли в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Больным, имеющим как минимум два из следующих критериев: возраст старше 80 лет, масса тела <60 кг и уровень креатинина сыворотки >1,5 мг/дл, препарат назначали в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. АГ страдали 87% пациентов, СД – 25%, сердечная недостаточность отмечалась у 35%. Средняя длительность наблюдения составила 1,8 года. Апиксабан характеризовался меньшей частотой отмены, чем препарат сравнения. В группе варфарина время нахождения МНО в целевом диапазоне составило 62%.

В исследовании ARISTOTLE при применении апиксабана показано достоверное снижение частоты тромбоэмболических осложнений на 21% при одновременном снижении частоты больших кровотечений на 31% по сравне-

нию с варфарином. Необходимо отметить значительное снижение частоты геморрагических инсультов при применении апиксабана (на 49%) при недостоверном (на 8%) снижении частоты ИИ по сравнению с варфарином. По частоте развития желудочно-кишечных кровотечений группы не различались. Только в группе апиксабана отмечено достоверное снижение общей смертности на 11% ($p < 0,047$). Таким образом, апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза в сутки у больных, имеющих два критерия из следующих: возраст старше 80 лет, масса тела < 60 кг, уровень креатинина сыворотки $> 1,5$ мг/дл) является альтернативой варфарину при «неклапанной» ФП и обладает лучшим профилем эффективности и безопасности.

Исследование AVVEROES

В исследовании AVVEROES изучали эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с аспирином (81–325 мг) при ФП у 5599 больных, не принимающих варфарин [27]. Основными причинами невозможности назначения варфарина являлись сложность регулярного контроля МНО (43%), нежелание пациента принимать варфарин (38%), а также значения шкалы CHADS₂ < 2 (21%). Исследование было закончено досрочно в связи с явным преимуществом апиксабана. Апиксабан продемонстрировал значительное ($> 50\%$) снижение риска тромбоэмболических осложнений по сравнению с аспирином. При этом общая смертность, частота геморрагических инсультов, ИМ и больших кровотечений (в том числе интракраниальных и желудочно-кишечных) не различались в группах, в том числе и у «сложных» больных (старше 75 лет, клиренс креатинина < 50 мл/мин, инсульт в анамнезе).

Преимущество апиксабана не зависело от риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂, в том числе при значении в 1 балл. В группе апиксабана также отмечено достоверно меньшее количество госпитализаций в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы по сравнению с группой аспирина.

Эффективность и безопасность новых антикоагулянтов во вторичной профилактике инсульта

Оценивая эффективность НОАК во вторичной профилактике инсульта/ТИА, следует отметить, что при ретроспективном анализе все три препарата подтвердили основные результаты, полученные в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE.

Так, у больных, имевших инсульт/ТИА в анамнезе, на фоне приема дабигатрана относительный риск (ОР) повторного инсульта/системной эмболии составил 0,75 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,52–1,08) для дозы 150 мг и 0,84 (95% ДИ 0,58–1,20) для дозы 110 мг. Риск больших кровотечений был одинаковым при приеме варфарина и дабигатрана 150 мг, но ниже в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48–0,90). Внутричерепные кровоизлияния возникали реже на фоне приема дабигатрана 150 мг (ОР 0,41; 95% ДИ 0,21–0,79) и 110 мг (ОР 0,20; 95% ДИ 0,08–0,47). У больных с инсуль-

том/ТИА в анамнезе дабигатран в дозе 150 мг значительно повышал риск развития желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,67; 95% ДИ 1,09–2,56) [28].

Результаты использования ривароксабана показали, что препарат не отличался по эффективности и безопасности от варфарина при назначении с целью вторичной профилактики: частота повторного инсульта/ТИА составила 2,79% в год в группе ривароксабана и 2,96% в год в группе варфарина (ОР 0,94; 95% ДИ 0,77–1,16), кровоизлияния в мозг отмечались реже на фоне приема ривароксабана (ОР 0,74; 95% ДИ 0,47–1,15). Частота больших и клинически значимых кровотечений достоверно не различалась – 13,31 и 13,87% в год (ОР 0,96; 95% ДИ 0,87–1,07).

Апиксабан показал превосходство над варфарином как по результатам исследования ARISTOTLE в целом, так и в подгруппе пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе (т. е. во вторичной профилактике): в группе пациентов с инсультом/ТИА риск повторных мозговых катастроф был ниже на 24% (95% ДИ 0,56–1,03). У этих больных также подтверждена высокая безопасность апиксабана: общее число кровотечений было достоверно ниже на 30% (95% ДИ 0,62–0,79), больших кровотечений – на 27% (95% ДИ 0,55–0,98). Внутричерепные кровотечения развивались на 63% реже в группе апиксабана (95% ДИ 0,21–0,67). Частота желудочно-кишечных кровотечений в группах не различалась, что особенно важно для пациентов с инсультом/ТИА, у которых контроль за безопасностью лекарственных средств, как правило, ограничен [29].

Учитывая высокий риск повторного инсульта в группе пациентов с предшествующим инсультом/ТИА, можно констатировать, что для них абсолютные преимущества апиксабана перед варфарином могут быть выше.

Анализируя некоторые критерии включения пациентов в исследования с НОАК, следует обратить внимание на сроки назначения препаратов. Так, в исследованиях с ривароксабаном и дабигатраном включали больных с ФП не ранее чем через 14 дней после перенесенных мозговых катастроф (ривароксабан мог быть назначен не ранее чем через 90 дней при обширном инсульте 4–5-й степени инвалидизации по шкале Рэнкина). Апиксабан мог быть назначен уже через 7 дней после инсульта. Имеется небольшой опыт использования этого препарата через 7–14 дней после инсульта: из 44 таких больных 21 был рандомизирован в группу апиксабана и 23 – в группу варфарина. При последующем наблюдении ни у одного больного не отмечено развития повторных сосудистых событий [29].

Таким образом, полученные в настоящее время данные свидетельствуют об определенных успехах в области профилактики КЭИ. Пациенты, у которых имеется риск возникновения этого типа ОНМК, должны наблюдаться и у кардиолога, и у невролога. Адекватная и индивидуализированная терапия позволяет существенно уменьшить вероятность сосудистых церебральных нарушений у данной категории больных. В значительной мере это связано с разработкой современных эффективных НОАК, повышающих приверженность больных терапии.

1. Babikian VL, Caplan LR. Brain embolism is a dynamic process with variable characteristics. *Neurology*. 2000 Feb 22;54(4):797–801.
2. Ferro JM. Brain embolism. Answers to practical questions. *J Neurol*. 2003 Feb;250(2):139–47.
3. Ricci S. Embolism from the heart in the young patient: a short review. *Neurol Sci*. 2003 May;24 Suppl 1:S13–4.
4. Wang D, Liu M, Hao Z, Tao W. Association between reduced kidney function and clinical outcomes after ischaemic stroke with atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):160–6. doi: 10.1111/ene.12293. Epub 2013 Nov 15.
5. Сулина ЗА, Пирадов МА, редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. 2-е издание. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 288 с. [Sulina ZA, Piradov MA, editors. *Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika*. [Stroke: diagnosis, treatment, prevention]. 2nd edition. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 288 p.]
6. Широков ЕА. Профилактика инсульта: актуальные проблемы и новые тенденции. Русский медицинский журнал. 2013;(10):466–9. [Shirokov EA. Stroke prevention: current problems and new trends. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;(10):466–9. (In Russ.)].
7. Скворцова ВИ, Евзельман МА. Ишемический инсульт. Орел: Медиа Сфера; 2006. 296 с. [Skvortsova VI, Evzel'man MA. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Orel: Media Sfera; 2006. 296 p.]
8. Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Clinical features of transient ischemic attack associated with atrial fibrillation: analysis of 1084 TIA patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004 Jul-Aug;13(4):155–9.
9. Ueno Y, Kimura K, Iguchi Y, et al. Right-to-left shunt and lacunar stroke in patients without hypertension and diabetes. *Neurology*. 2007 Feb 13;68(7):528–31.
10. Hankey GJ. *Stroke*. Your Questions Answered. Edinburg: Churchill Livingstone; 2002.
11. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology*. 2006 May 9;66(9):1325–9. Epub 2006 Mar 8.
12. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, et al. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction – clinical consequences and vascular concomitants. *Neurology*. 1991 Jun;41(6):855–9.
13. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978 Oct;28(10):973–7.
14. Wright IS, Foley WT. Use of anticoagulants in the treatment of heart disease. *Am J Med*. 1947 Dec;3(6):718–39.
15. Stratton JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation*. 1987 May;75(5):1004–11.
16. Ciaccheri M, Castelli G, Cecchi F, et al. Lack of correlation between intracavitary thrombosis detected by cross sectional echocardiography and systemic emboli in patients with dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1989 Jul;62(1):26–9.
17. Levine HJ, Pauker SG, Salzman EW. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest*. 1989 Feb;95(2 Suppl):98S–106S.
18. Морозова ТЕ, Андрущишина ТБ. Профилактика тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Фарматека. 2014;9(282):81–7. [Morozova TE, Andrushchishina TB. Prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Farmateka*. 2014;9(282):81–7. (In Russ.)].
19. Ашихмин ЯИ, Шекочихин ДЮ. Индивидуализированная антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий. Фарматека. 2013;18(271):119–23. [Ashikhmin YaI, Shchekochikhin DYu. Individualized antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Farmateka*. 2013;18(271):119–23. (In Russ.)].
20. Явелов ИС, редактор. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, выпуск 2. Москва; 2012. 100 с. [Yavelov IS, editor. *Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh, vypusk 2* [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RCS, RSAS and CVSA, 2nd issue]. Moscow; 2012. 100 p.]
21. 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.]
22. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (спецвыпуск 2. Инсульт):7–14. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2s):7–14. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14>
23. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
24. Eikelboom J, Weitz J. Dabigatran and risk of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Mar 13;9(5):260–2. doi: 10.1038/nrcardio.2012.34.
25. Connolly S, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806–17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432. Epub 2011 Feb 10.
26. Granger C, Alexander J, McMurray J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
27. Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
28. Diener HC, Connolly J, Ezekowitz M, 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 Dec;9(12):1157–63. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X. Epub 2010 Nov 6.
29. Easton J, Lopes R, Bahit M, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):503–11. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3. Epub 2012 May 8.

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.

Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожневникова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов пожилого возраста, ассоциированные со стрессом

Старение — это физиологический процесс, который может длительно развиваться без манифестации сопутствующих заболеваний. Между тем значительное число пожилых людей очень часто испытывают ограничения в повседневной жизни в связи с нарушениями памяти и других когнитивных функций. Существенный вклад в нарушение адаптации у таких пациентов вносят и некогнитивные нейропсихиатрические нарушения, наиболее часто — расстройства тревожного круга, ассоциированные со стрессом. Современные исследования в области нейробиологии старения позволяют расшифровывать не только механизмы физиологии старения мозга, но и факторы, влияющие на когнитивное старение и усугубляющие проявления когнитивной дисфункции и нейродегенеративного заболевания. Известно, что процесс старения мозга предполагает длительную сохранность функциональной нейропластичности, значительное влияние на которую оказывают различные факторы образа жизни: повседневная социальная и физическая активность, характер и количество потребляемой пищи, когнитивная активность, а также стрессовые события. Предполагается, что эти факторы образа жизни являются мощным инструментом поддержания физиологического старения мозга и отсроченного когнитивного снижения у пожилых людей. В то же время изучение возможности фармакологической коррекции расстройств, связанных со старением (как когнитивных, так и некогнитивных), является перспективным с точки зрения улучшения повседневного функционирования людей пожилого возраста.

Ключевые слова: когнитивные и некогнитивные нарушения; стресс; пожилой возраст; образ жизни; терапия; экстракт гинкго билаба (EGb 761®).

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР. Когнитивные и некогнитивные расстройства у пациентов пожилого возраста, ассоциированные со стрессом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(1):87–93.

Stress-related cognitive and non-cognitive impairments in elderly patients

Tabeeva G.R.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Aging is a physiological process that may develop long without manifestations of comorbidities. In the meantime a high proportion of elderly people very often experience limitations in daily life due to impairments in memory and other cognitive functions. Non-cognitive neuropsychiatric disorders, most commonly stress-related anxiety disorders, are a major contribution to maladaptation in these patients. The present studies of the neurobiology of aging enable one to decipher not only the mechanisms that underlie the physiology of brain aging, but also the factors that influence cognitive aging and aggravate the manifestations of cognitive dysfunction and neurodegenerative disease. The process of brain aging is known to presume the long-term preservation of functional neuroplasticity that is greatly influenced by different lifestyle factors, such as daily social and physical activities, the pattern and amount of food taken, cognitive activity, and stressful life events. These lifestyle factors are supposedly a potent tool to maintain physiological brain aging and a delayed cognitive diminution in elderly people. At the same time, studies of the possibility of pharmacologically correcting age-related (both cognitive and non-cognitive) impairments are promising to improve everyday function in elderly people.

Key words: cognitive and non-cognitive impairments; stress; elderly age; lifestyle; therapy; ginkgo biloba extract (EGb 761®).

Contact: Gyuzel Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR. Stress-related cognitive and non-cognitive impairments in elderly patients. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):87–93.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-87-93>

Факторы, модифицирующие процессы когнитивного старения

Старение мозга — комплексный физиологический процесс, сопровождающийся прогрессирующим снижением сенсорных, моторных и когнитивных функций. Между тем их длительная относительная сохранность может обеспечивать стабильное функционирование в пожилом возрасте, что применительно к когнитивным функциям определяется как «возрастная норма» [1]. Тем не менее по мере старения развиваются нейропатологические изменения в мозге и вероятность возникновения деменции экспоненциально растет.

Этот прогрессирующий процесс определяется разнообразными молекулярными механизмами, вызванными аккумуляцией повреждения клеточных компонентов (различных протеинов, ДНК, клеточных мембран), а также окислительным стрессом, активацией выработки свободных радикалов и формирования митохондриальной нестабильности, которая приводит к снижению продукции АТФ и уменьшению доступности энергетического потенциала, необходимого для мозгового метаболизма [2]. Хотя эти закономерности характерны для самой пожилой популяции, возникает вопрос: каков на самом деле верхний предел когнитивного долголетия и какие факторы его детерминируют? Особое значение имеет рассмотрение факторов, которые способны «откладывать» сроки и темпы патологического старения мозга. В настоящее время появляется все больше убедительных данных о существовании факторов, в том числе экзогенных, которые влияют на процессы пластичности мозга, во многом определяющие возрастное старение и развитие нейродегенеративных заболеваний [1, 3–6].

Образ жизни, по-видимому, играет критическую роль не только потому, что влияет на продолжительность жизни, но и потому, что в большей степени определяет, насколько полноценным и независимым будет функционирование в пожилом возрасте, прежде всего когнитивное. Благодаря многочисленным исследованиям в области геронтологии выделены некоторые возможные факторы, которые влияют на биохимические, анатомо-морфологические и физиологические процессы старения мозга, а во многих случаях и на клиническую манифестацию нейродегенеративного заболевания [7, 8]. Эти факторы включают: число потребляемых калорий, состав и качество диеты, физическую и когнитивную активность, активную социальную жизнь, эффективное использование технических инноваций для социальных коммуникаций, поддержание активной эмоциональной жизнедеятельности и контроль негативного влияния стрессовых жизненных событий [7].

Стрессогенные факторы и когнитивные функции

Влияние психологических факторов на течение и клиническую манифестацию когнитивных нарушений (КН) можно рассматривать с разных позиций. С клинической точки зрения перспективным является обсуждение коморбидности КН с расстройствами тревожного круга. Тревожные расстройства часто сопровождают умеренные КН (УКН) и деменцию в пожилом возрасте. Выявление тревожных расстройств у пациентов старшего возраста крайне важно, поскольку они могут влиять на описание и интерпретацию пациентом жалоб

и симптомов и в итоге сказываться на взаимодействии врача и пациента.

Влияние тревожных расстройств на когнитивные функции проявляется в любой стадии развития когнитивного дефицита. Обследование пожилых лиц (55 лет и старше) с тревожным расстройством (по данным опросника SCL-90) продемонстрировало снижение у них когнитивного функционирования (по данным нейропсихологического теста RBANS) по сравнению с лицами сопоставимого возраста без тревожных расстройств [12]. В нескольких одномоментных исследованиях также показано, что пациенты с УКН чаще предъявляют жалобы тревожного круга [13]. Еще более тесная связь тревоги и когнитивных функций показана в длительных исследованиях: отмечено, что тревога в позднем возрасте может увеличивать риск развития когнитивного дефекта в большей степени, чем это наблюдается в норме в соответствующем возрасте. Так, длительное наблюдение за лицами пожилого возраста (60 лет и старше) обнаружило, что тревога, выявленная в начале исследования с помощью клинических скрининговых инструментов, была значительным предиктором последующего когнитивного снижения (по данным Краткой шкалы оценки психического статуса) и эта закономерность проявлялась в среднем уже через 3,2 года наблюдения [14]. При этом пациенты с более выраженными тревожными расстройствами в 4 раза чаще имели КН при последующей оценке, чем лица без тревоги. В исследовании пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством А.К. De Lusa и соавт. [15] обнаружили, что лица с коморбидными тревожными расстройствами (генерализованным тревожным расстройством и паническим расстройством) имели более заметное снижение памяти, чем лица без тревоги. Ассоциация тревоги и когнитивного снижения может носить двунаправленный характер: хроническая тревога может вызывать КН, но и тревога может развиваться вследствие КН, возможно, как реакция и эмоциональный ответ на субъективные ощущения когнитивного дефекта.

У лиц с установленным диагнозом деменции распространенность тревожных расстройств в целом составляет от 5 до 21% [16]. При этом тревога может рассматриваться как фактор риска развития деменции. Так, К. Palmer и соавт. [17] обнаружили, что среди пожилых пациентов с УКН и симптомами тревоги в течение 3 лет БА развивается у 83%, тогда как при отсутствии признаков тревоги — только у 40,9% (в контрольной группе без КН БА развивалась лишь в 6,1% случаев). Предполагается, что среди лиц с УКН, сочетающимися с тревожными расстройствами, относительный риск развития БА более чем в 2 раза выше по сравнению с лицами без тревоги. J. Gallacher и соавт. [18] обследовали мужчин 48–67 лет с тревогой и без тревоги, не имевших клинических проявлений КН, через 17 лет их обследовали повторно. У пациентов с высоким уровнем тревоги ($\geq 30\%$ по сравнению с нормой) наблюдалось повышение риска развития как дементных, так и недементных КН.

Среди патофизиологических последствий хронического стресса одними из наиболее значимых являются нарушения функционирования церебральных систем, особенно связанных с процессами старения [1]. Существует множество экспериментальных и клинических исследований, демонстрирующих, что острый и хронический стресс может влиять на функции обучения и памяти [19]. Показано, что физиоло-

гический стресс у животных может приводить к клеточным изменениям в структурах гиппокампа (атрофия и снижение объема, подавление пролиферации нейронов в зубчатой извилине), что может вызывать когнитивный дефицит [20].

У людей стресс в раннем возрасте может быть ассоциирован с формированием устойчивых нейропсихиатрических расстройств, таких как депрессия и длительный дефицит когнитивного функционирования. У взрослых пациентов, имеющих посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), отмечается высокий риск развития когнитивного дефицита в сравнении с теми, у кого ПТСР нет [21].

В масштабном популяционном когортном исследовании N. T. Aggarwal и соавт. [2] провели 7-летнее проспективное наблюдение 6200 пожилых людей (65 лет и старше). Анализировали важнейшие факторы образа жизни, хронические заболевания, сосудистые факторы риска и другие психосоциальные факторы, связанные со стрессом и когнитивным функционированием. Обнаружено, что более высокий уровень стресса сопровождался не только снижением когнитивного функционирования, но и его более высоким темпом, по крайней мере в период 7-летнего наблюдения.

В пожилом возрасте высокий уровень личностной тревоги и депрессии ассоциируется с низким уровнем когнитивного функционирования, более быстрым когнитивным снижением, увеличением риска развития УКН и деменции. R. S. Wilson и соавт. [22] исследовали взаимоотношения между различными невротическими чертами и риском развития БА, используя данные исследования Rush Memory and Aging Project. 700 пожилых лиц без признаков КН на момент начала исследования выполняли стандартные нейропсихологические тесты, направленные на анализ тревоги, депрессии, импульсивности и устойчивости к стрессу. Участников обследовали каждый год, а после смерти проводили стандартное нейропатологическое исследование. Результаты клинико-морфологических сопоставлений доказали связь между стрессом и риском развития БА. Эти данные согласуются с результатами других исследований [23, 24], демонстрирующих наличие связи тревоги, стрессовых жизненных событий, подверженности стрессу с когнитивным снижением и деменцией позднего возраста.

Стресс и анатомо-функциональные механизмы старения мозга

Структурные и функциональные изменения мозга в процессе старения в значительной мере определяются характером взаимоотношений индивида с окружающей средой и связаны с механизмами пластичности мозга [1]. Сегодня доминирует представление, что связанные с возрастом пластические изменения мозга не гомогенны, а скорее обусловлены нейронально-синаптическими и молекулярными особенностями каждой области мозга. Эта гипотеза основана на данных о том, что в процессе старения изменения морфологии нейронов, плотности дендритов и шипикового аппарата, функциональные взаимоотношения различных нейротрансмиттеров подвержены различным изменениям и весьма специфичны для каждой области мозга [25, 26]. Особое значение имеет то, что во время нормального процесса старения значимой потери нейронов не наблюдается, за исключением нейронов моноаминовых клеточных групп в среднем мозге, базальных отделах переднего мозга и некоторых отделах дорсолатеральной префронтальной коры

[27]. При этом в других областях мозга, особенно в некоторых фокусах префронтальной коры и гиппокампа, по мере старения наблюдаются уменьшение общего объема и снижение синаптической плотности [26]. С возрастом высвобождение дофамина и ГАМК, вызываемое влиянием стрессоров в префронтальной коре и прилежащем ядре, снижается, что может объяснять некоторые связанные со старением изменения в специфических контурах мозга [1, 7, 28–30].

Нормальное старение сопровождается также изменениями нейронального кальциевого гомеостаза, который может быть связан с окислительными процессами, участвующими в механизмах целлюлярного ионного гомеостаза. Эти процессы весьма важны для старения мозга, поскольку продолжительные подъемы концентрации внутриклеточного кальция могут вызывать дегенерацию дендритов и клеточную смерть и формировать основу для связанных с возрастом нарушений обучения и памяти [31]. Нейротрофические факторы также играют заметную роль в процессах пластичности мозга и влияют на такую важную функцию, как способность к обучению. Экспрессия нейротрофических факторов, таких как мозговой НТФ, в гиппокампе снижается с возрастом, что может вносить вклад в формирование возрастных КН [1]. В процессе старения и при развитии нейродегенеративных заболеваний также выявляется дефицит экспрессии генов, которые кодируют образование НТФ, поддерживающих нейрональную выживаемость, разветвленность дендритов и увеличение синаптической пластичности, что также делает клеточные системы уязвимыми к воздействию эндогенных и экзогенных факторов старения [4].

В настоящее время накапливается все больше сведений о том, что в развитии КН пожилого возраста стресс имеет особое значение. Эта точка зрения основывается на данных о гиперсекреции стрессовых гормонов, ГК, у пациентов с БА [32, 33], а также на том, что психологический дистресс может вызвать легкие КН [34]. Исследования у человека и животных демонстрируют строгие взаимоотношения между уровнем секреции ГК, КН и нейрональной атрофией, прежде всего в гиппокампе, префронтальной коре и других областях мозга, ранние нейродегенеративные изменения в которых описаны при БА [35, 36]. Показано, что у животных хронический стресс и экзогенные ГК повышают продукцию и отложение амилоида, стимулируют переключение метаболизма белка — предшественника амилоида в сторону амилоидогенеза [37] и приводят к нарушению процессов обучения и памяти [38]. Кроме того, I. Sotiropoulos и соавт. [39] на модели нетрансгенных мышей среднего возраста установили, что стресс и ГК значительно подавляют функцию памяти под влиянием введения амилоида одновременно с увеличением уровня гиперфосфорилирования тау-протеина.

Известно, что у людей пожилого возраста хронический стресс ассоциирован с увеличением риска инсульта и смерти [40], причем более высокий уровень стресса сопряжен с увеличением частоты выявляемых при магнитно-резонансной томографии инфарктов и снижения общего объема мозга [40, 41]. Более того, показано, что перенесенные в детском и юношеском возрасте психотравмирующие ситуации также ассоциированы с выявляемыми в последующие годы случаями снижения объема гиппокампа и миндалины [42]. Изучено влияние стресса на такие факторы, как артериальная гипертензия и курение, которые в свою очередь могут негативно влиять на когнитивное функционирование [40].

Существует несколько механизмов, которые могут объяснять связь между стрессом, старением и изменением когнитивной сферы в пожилом возрасте. Наиболее изучен механизм активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и стимуляции высвобождения ГК вследствие воздействия хронического стресса [35]. Во время стресса ГК, высвобождающиеся из коры надпочечников в кровотоке, проникают через гематоэнцефалический барьер в мозг и распределяются в различных его областях, включая префронтальную кору, миндалину и гиппокамп [9]. ГК, взаимодействуя с нейронами этих областей, вызывают как функциональные, так и анатомические изменения. Специфическими для инволюционных изменений мозга являются нейротоксические эффекты ГК в гиппокампе, где они модулируют нейрональный энергетический баланс и таким образом влияют на процессы обучения и памяти [9]. Уменьшение числа нейронов в этой области мозга, вызываемое ГК, коррелирует со снижением когнитивного функционирования [11]. Интересно, что стрессогенные нейротоксические эффекты ГК в префронтальной коре у взрослых экспериментальных животных и людей оказались обратимыми при стимулировании социальных взаимодействий [1, 9]. Все эти факты явились основанием для предположения, что перманентное увеличение базального уровня ГК, возникающее в результате стресса, может вносить вклад в нейрональное повреждение отдельных областей мозга во время старения и влиять на клиническую манифестацию нарушений в когнитивной сфере [1, 7].

Экспериментальные и клинические эффекты экстракта гинкго билоба (EGb 761®), влияющие на связанные со стрессом когнитивные и некогнитивные функции

Для лечения КН уже около 40 лет широко используется Танакан® (EGb 761®), оригинальный препарат растительного происхождения, представляющий собой стандартизированный и титрованный экстракт из листьев реликтового дерева гинкго билоба. В его состав входят более 40 ингредиентов, среди которых флавоноидные гликозиды, терпеновые лактоны (терпены, гинкголиды), а также проантоцианиды и органические кислоты. EGb 761® оказывает неспецифическое полимодальное действие. Хорошо изучены его нейрометаболические эффекты, влияние на мозговой кровоток, реологические свойства, нейропротективное и антиоксидантное действие в условиях ишемии мозга, а также влияние на функциональное состояние нейромедиаторных систем [43].

В исследованиях, начатых 40 лет назад, было неоднократно показано, что применение EGb 761® у животных вызывает эффекты, напоминающие антистрессорное или адаптогенное действие. На антистрессорный эффект EGb 761® впервые обратили внимание R.D. Porsolt и соавт. [44] в 1990 г., исследуя различные поведенческие модели у крыс. На экспериментальной модели острого стресса у животных было показано, что применение EGb 761®, в отличие от диазепама, улучшает функцию обучения, ослабленную в результате стресса. К. Такита и соавт. [45] установили, что в условиях хронического стресса у крыс после удаления яичников развиваются морфологические изменения гиппокампа и снижение плотности СА3 нейронов, а применение экстракта

гинкго билоба подавляет эти морфологические эффекты и одновременно улучшает функцию памяти у экспериментальных животных. Эти эффекты во многом обусловлены способностью EGb 761® снижать синтез ГК надпочечниками. Таким образом антистрессорное и адаптогенное действие экстракта осуществляется благодаря подавлению стрессогенного повышения уровня ГК, обладающих нейротоксическим потенциалом.

Экспериментальные данные явились основанием для изучения возможностей применения EGb 761® при депрессии и других нейropsychиатрических расстройствах у пациентов с КН и другими состояниями, в развитии которых участвуют стрессогенные механизмы нарушения функционирования ГГН-системы. Клинико-экспериментальные исследования [46] показывают, что у пациентов с тревожными расстройствами или эндогенной депрессией отмечается повышение активности ГГН-системы. Кроме того, повышение базального уровня кортизола при нормальном старении сопровождается атрофией гиппокампа, нарушениями памяти и способности к обучению, а повышенная реактивность кортизола в ответ на стресс может усиливать возрастные нарушения памяти [10, 47]. При БА и других возрастных неврологических заболеваниях доказано наличие схожих аберрантных нейроэндокринных ответов на стресс [17]. Все эти данные послужили предпосылкой для проведения клинических исследований возможности применения EGb 761® у пациентов с различными формами КН.

В клинических исследованиях, проведенных за последние два десятилетия, отмечен благоприятный эффект EGb 761® при широком спектре проявлений, сопровождающих как ранние КН, так и более грубые деменции первично-дегенеративного (например, БА), сосудистого и смешанного типа [48]. В клинической картине этих форм весьма значимыми являются поведенческие и психологические нарушения. Поэтому эффекты EGb 761® (улучшение концентрации внимания, бдительности, снижение возбудимости) представляются весьма важной составляющей терапевтического воздействия. Повышение концентрации внимания под влиянием EGb 761® помогает пожилым пациентам справляться с повседневными делами, избегая стресса. В целом потенциальные клинические эффекты EGb 761® могут проявляться в отношении КН и нейросенсорных нарушений, вестибулярного головокружения и других симптомов, обусловленных возрастными поведенческими и психиатрическими расстройствами, которые могут быть не связаны с деменцией. Но наибольшее значение придается способности EGb 761® ослаблять воздействие стресса и улучшать концентрацию внимания, зависящие от поведенческой адаптации к стрессу [48, 49].

В работах, проведенных более 40 лет назад, у пациентов и здоровых добровольцев продемонстрировано, что под влиянием EGb 761® происходят усиление регионарного кровотока, утилизация глюкозы и кислорода в головном мозге. Это создает предпосылки для применения экстракта гинкго билоба для коррекции когнитивных и некогнитивных проявлений цереброваскулярной недостаточности [50]. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью EGb 761® в дозе 120 мг/сут превосходит плацебо по влиянию на проявления депрессии, тревожность, головокружение, головную боль,

Динамика основных нейропсихиатрических характеристик в процессе терапии EGb 761® у пациентов с УКР [54]

Показатель	EGb 761® (n=80)	Плацебо (n=79)	p
NPI, общий балл	-7±4,5	-5,5±5,2	0,0010
Улучшение по NPI на ≥ 4 пункта, %	78,8	55,7	0,0019
Шкала ситуационной и личностной тревожности, баллы	-6,6±7,9	-3,8±7,3	0,0271
Гериатрическая шкала депрессии, общий балл	-3,0±2,6	-2,3±3,2	0,0658
Тест слежения, баллы:			
часть А	-22,4±23,0	-18,1±25,2	0,0447
часть В	-44,7±36,8	-32,2±39,0	0,0112
Шкала общего клинического впечатления врача, %	61,3	41,8	0,0140
Шкала общего клинического впечатления пациента, %	60,1	46,8	0,0961

шум в голове, снижение остроты сознания, нарушения речи, снижение способности к сенсорному восприятию, нарушения ориентации [50]. Согласно данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [51], терапия EGb 761® в дозе 120–240 мг/сут сопровождается значительной положительной динамикой показателей депрессии и тревоги и других некогнитивных расстройств при деменции в сравнении с плацебо. При этом влияние EGb 761® на симптомы тревоги и депрессии носит полностью воспроизводимый характер [52]. Эти данные согласуются с результатами исследований EGb 761® у пациентов с тревожными расстройствами.

Систематический обзор 7 РКИ [53], включавших 2625 пациентов с дегенеративной и сосудистой деменцией, которые получали EGb 761® в течение 22–26 нед, показал, что наиболее высокая эффективность зарегистрирована в тестах, оценивающих когнитивные функции, функциональные нарушения и общее впечатление о результатах лечения.

Эти выводы полностью подтверждены результатами двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования у пациентов с УКР [54], в котором изучали влияние EGb 761® на нейропсихиатрические симптомы и когнитивные проявления у пациентов с УКР. В исследование было включено 160 пациентов с УКР, которые получали EGb 761® в дозе 240 мг/сут в течение 24 нед. Результаты оценивали по данным нейропсихиатрического опросника (NPI), опросника «Состояние и свойства тревожности» и гериатрической шкалы депрессии. Улучшение по NPI по крайней мере на 4 пункта было зарегистрировано у 78,8% пациентов основной группы и у 55,7% пациентов группы плацебо (p=0,002). Также достоверными были различия по шкалам тревоги, отмечалась тенденция к более значительной динамике по гериатрической шкале депрессии в основ-

ной группе по сравнению с плацебо. При этом побочные эффекты отмечались у 37 пациентов основной группы и 36 из группы плацебо. Наблюдалось также улучшение по тестам на когнитивные функции, внимание, оперативную память, зрительно-пространственную ориентацию и исполнительные функции (см. таблицу).

Результаты исследования наглядно демонстрируют, что терапия EGb 761® в дозе 240 мг/сут в течение 24 нед сопровождается динамикой показателей когнитивной сферы, а также отчетливым улучшением параметров различных нейропсихиатрических некогнитивных нарушений. В процессе терапии получен выраженный противотревожный эффект, который регистрировался с помощью шкал Гамильтона, Эрлангена и общего клинического впечатления и носил дозозависимый характер. Таким образом, у пациентов с УКР, у большинства из которых развиваются КН дементного уровня, такое лечение является адекватной мультимодальной терапией как КН, так и некогнитивных расстройств. Эти данные могут служить важным дополнением к уже известным эффектам EGb 761® и расширяют возможности его использования у пациентов с ранними формами КН для коррекции тревоги и эмоциональной нестабильности. Заметным преимуществом такой терапии является ее хорошая переносимость.

Таким образом, клинические и экспериментальные исследования показывают, что в формировании КН у пациентов старшего возраста определенная роль принадлежит нейропсихиатрическим расстройствам, ассоциированным со стрессом. С учетом этого следует рассматривать возможность применения у таких пациентов препаратов с мультимодальным влиянием как на когнитивные, так и некогнитивные нарушения, что позволяет корригировать максимально широкий спектр расстройств адаптации.

1. Mora F, Segovia G, del Arco A. Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Res Rev.* 2007 Aug;55(1):78–88. Epub 2007 Apr 13.
2. Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, et al. Perceived stress and change in cognitive function among adults aged 65 and older. *Psychosom Med.* 2014 Jan;76(1):80–5. doi: 10.1097/PSY.000000000000016. Epub 2013 Dec 23.
3. Terry RD, Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiol Aging.* 2001 May–Jun;22(3):347–8; discussion 353–4.
4. Mattson MP, Magnus T. Aging and neuronal vulnerability. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Apr;7(4):278–94.
5. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Sep;7(9):697–709.
6. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci.* 2000 Dec;1(3):191–8.
7. Mora F. Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013 Mar;15(1):45–52.
8. Rolland Y, van Kan GA, Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *J Am Med Dir Assoc.* 2008 Jul;9(6):390–405. doi: 10.1016/j.jamda.2008.02.007. Epub 2008 Jun 2.
9. Mora F, Segovia G, del Arco A, et al. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Res.* 2012 Oct 2;1476:71–85. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.049. Epub 2012 Jan 3.
10. Franz CE, O'Brien RC, Hauger RL, et al. Cross-sectional and 35-year longitudinal assessment of salivary cortisol and cognitive functioning: the Vietnam Era Twin Study of Aging. *Psychoneuroendocrinology.* 2011 Aug;36(7):1040–52. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.01.002. Epub 2011 Feb 3.
11. Sapolski RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev.* 1986 Aug;7(3):284–301.
12. Schultz SK, Moser DJ, Bishop JR, Ellingrod VL. Phobic anxiety in late-life in relationship to cognition and 5HTTLPR polymorphism. *Psychiatr Genet.* 2005 Dec;15(4):305–6.
13. Forsell Y, Palmer K, Fratiglioni L. Psychiatric symptoms/syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment. Data from a cross-sectional study. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003;179:25–8.
14. Sinoff G, Werner P. Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003 Oct;18(10):951–9.
15. De Luca AK, Lenze EJ, Mulsant BH, et al. Comorbid anxiety disorder in late life depression: association with memory decline over four years. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005 Sep;20(9):848–54.
16. Feretti L, McCurry S, Logsdon R, et al. Anxiety and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2001 Spring;14(1):52–8.
17. Palmer K, Berger AK, Monastero R, et al. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology.* 2007 May 8;68(19):1596–602.
18. Gallacher J, Bayer A, Fish M, et al. Does anxiety affect risk for dementia? Findings from the Caerphilly Prospective Study. *Psychosom Med.* 2009 Jul;71(6):659–66. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181a6177c. Epub 2009 Jun 24.
19. Schwabe L, Joëls M, Roozendaal B, et al. Stress effects on memory: An update and integration. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012 Aug;36(7):1740–9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.07.002. Epub 2011 Jul 13.
20. Fuchs E, Czeh B, Kole MH, et al. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004 Dec;14 Suppl 5:S481–90.
21. Qureshi SU, Long ME, Bradshaw MR, et al. Does PTSD impair cognition beyond the effect of trauma? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011 Winter;23(1):16–28. doi: 10.1176/appi.neuropsych.23.1.16.
22. Wilson RS, Begeny CT, Boyle PA, et al. Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011 Apr;19(4):327–34. doi: 10.1097/JGP.0b013e31820119da.
23. Bierman EJM, Comijs HC, Rijmen F, et al. Anxiety symptoms and cognitive performance in later life: results from the longitudinal aging study Amsterdam. *Aging Ment Health.* 2008 Jul;12(4):517–23. doi: 10.1080/13607860802224276.
24. Gallacher R. Early stage dementia. *Nurs Stand.* 2014 Jan 15–21;28(20):61. doi: 10.7748/ns2014.01.28.20.61.s50.
25. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Jan;7(1):30–40.
26. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the aging mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2004 Feb;5(2):87–96.
27. Smith DE, Rapp PR, McKay HM, et al. Memory impairment in aged primates is associated with focal death of cortical neurons and atrophy of subcortical neurons. *J Neurosci.* 2004 May 5;24(18):4373–81.
28. Del Arco A, Segovia G, Mora F. Dopamine release Turing stress in the prefrontal cortex of the rat decreases with age. *Neuroreport.* 2001 Dec 21;12(18):4019–22.
29. Mora F, Segovia G, Del Arco A. Glutamate-dopamine-GABA interactions in the aging basal ganglia. *Brain Brain Res Rev.* 2008 Aug;58(2):340–53. Epub 2007 Oct 26.
30. Segovia G, Mora F. Dopamine and GABA increases produced by activation of glutamate receptors in the nucleus accumbens are decreased during aging. *Neurobiol Aging.* 2005 Jan;26(1):91–101.
31. Kapogiannis D, Mattson MP. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2011 Feb;10(2):187–98. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70277-5. Epub 2010 Dec 10.
32. Elgh E, Lindqvist Astot A, Fagerlund M, et al. Cognitive dysfunction, hippocampal atrophy and glucocorticoid feedback in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2006 Jan 15;59(2):155–61. Epub 2005 Aug 25.
33. Hartmann A, Veldhuis JD, Deuschle M, et al. Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared with normal controls: ultradian secretory pulsatility and diurnal variation. *Neurobiol Aging.* 1997 May–Jun;18(3):285–9.
34. Wilson RS, Schneider JA, Boyle PA, et al. Chronic distress and incidence of mild cognitive impairment. *Neurology.* 2007 Jun 12;68(24):2085–92.
35. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jun;10(6):434–45. doi: 10.1038/nrn2639. Epub 2009 Apr 29.
36. Schubert MI, Kalisch R, Sotiropoulos I, et al. Effects of altered corticosteroid milieu on rat hippocampal neurochemistry and structure – an in vivo magnetic resonance spectroscopy and imaging study. *J Psychiatr Res.* 2008 Sep;42(11):902–12. doi: 10.1016/j.jpsy-ychires.2007.10.003. Epub 2008 Jan 3.
37. Catania C, Sotiropoulos I, Silva R, et al. The amyloidogenic potential and behavioral correlates of stress. *Mol Psychiatry.* 2009 Jan;14(1):95–105. Epub 2007 Oct 2.
38. Green KN, Billings LM, Roozendaal B, et al. Glucocorticoids increase amyloid-beta and TAU pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2006 Aug 30;26(35):9047–56.
39. Sotiropoulos I, Catania C, Pinto LG, et al. Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. *J Neurosci.* 2011 May 25;31(21):7840–7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0730-11.2011.
40. Epel ES. Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? *Hormones (Athens).* 2009 Jan–Mar;8(1):7–22.
41. Aggarwal NT, Clark CJ, Beck TL, et al. Perceived stress is associated with subclinical cerebrovascular disease in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014 Jan;22(1):53–62. doi: 10.1016/j.jagp.2012.06.001. Epub 2013 Jan 9.
42. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, et al. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry.* 2012 Feb 15;71(4):286–93. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.021. Epub 2011 Nov 23.
43. Милопольская ИМ. Лечение танаканом

- астенических расстройств. Терапевтический архив. 2001;73(10):45–7. [Milopol'skaya IM. The treatment of asthenic disorders by tanakan. *Terapevticheskii arkhiv*. 2001;73(10):45–7. (In Russ.)].
44. Porsolt RD, Martin P, Lenegre A, et al. Effects of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) on «learned helplessness» and other models of stress in rodents. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990 Aug;36(4):963–71.
45. Takuma K, Mizoguchi H, Funatsu Y, et al. Placental extract improves hippocampal neuronal loss and fear memory impairment resulting from chronic restraint stress in ovariectomized mice. *J Pharmacol Sci*. 2012;120(2):89–97. Epub 2012 Sep 6.
46. Landgraf R, Wigger A, Holsboer F, Neumann ID. Hyperreactive hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats bred for high anxiety-related behaviour. *J Neuroendocrinol*. 1999 Jun;11(6):405–7.
47. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000 Feb;21(1):55–89.
48. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение у больных артериальной гипертензией. Русский медицинский журнал. 2007;15(2):117–21. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment in patients with arterial hypertension. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;15(2):117–21. (In Russ.)].
49. Захаров ВВ. Применение танакана при нарушениях памяти и внимания у пожилых. Терапевтический архив. 2002;74(12):95–100. [Zakharov VV. The use of tanakan in memory and attention disorders in older. *Terapevticheskii arkhiv*. 2002;74(12):95–100. (In Russ.)].
50. DeFeudis FV. Ginkgo biloba extract (EGb 761): from chemistry to the clinic. Wiesbaden: Ullstein-Mosby; 1998. 401 p.
51. Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD003120.
52. Mancini M, Agozzino B, Bompani R. Clinical and therapeutic effects of Ginkgo biloba extract (GBE) versus placebo in the treatment of psychorganic senile dementia of arteriosclerotic origin. *Gazzetta Med Ital* 1993;152:69–80.
53. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2014 Nov 28;9:2065–77. doi: 10.2147/CIA.S72728. eCollection 2014.
54. Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JWM, et al., and the GIMCIPlus Study Group. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761® in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Oct;29(10):1087–95. doi: 10.1002/gps.4103. Epub 2014 Mar 16.

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

Емелин А.Ю.

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни – что между нормой и деменцией?

Проблема сосудистых поражений головного мозга приобретает все большее значение на фоне увеличения распространенности как острых, так и хронических форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Среди разнообразных неврологических симптомов, развивающихся вследствие сосудистых поражений головного мозга, особое место занимают нарушения когнитивных функций, оказывающие выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов. Частота сосудистой деменции увеличивается с возрастом. Рассмотрены основные вопросы этиологии, патогенеза и классификации сосудистых когнитивных нарушений (СКН). Предложены критерии диагностики СКН на ранних стадиях заболевания.

Указано, что среди основных этиологических причин развития СКН особое место занимают потенциально корригируемые факторы, такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ортостатическая гипотензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, ожирение и др. Своевременное выявление этиологических факторов и оценка их роли в развитии КН при ЦВЗ составляют основу ведения таких пациентов.

Рассмотрены вопросы лечения недементных стадий КН у пациентов с ЦВЗ: применение ноотропных, «вазоактивных» лекарственных средств, препаратов, оказывающих модулирующее действие на холинергическую и глутаматергическую системы. Отмечена перспективность использования нейропротективных и нейротрофических препаратов, учитывая многокомпонентный механизм их действия.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; недементные когнитивные нарушения; сосудистые когнитивные нарушения; деменции; сосудистая деменция; лечение.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни – что между нормой и деменцией? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;(1):94–98.

Cognitive impairments in cerebrovascular disease: What is between health and dementia?

Emelin A. Yu.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044

The problem of cerebrovascular lesions takes on even greater significance with the higher prevalence of both acute and chronic forms of cerebrovascular diseases (CVD). Cognitive dysfunctions that have a pronounced negative impact on the quality of life in patients hold a special place among the various neurological symptoms resulting from cerebrovascular lesions. The incidence of vascular dementia increases with age.

The paper considers the main issues of the etiology, pathogenesis and classification of vascular cognitive impairments (VCIs). It proposes criteria for the diagnosis of VCIs in the early stages of the disease.

Potentially modifiable factors, such as hypertension, coronary heart disease, orthostatic hypotension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, hyperhomocysteinemia, obesity, et al., are indicated to have a special place among the main etiological causes of VCIs. The timely detection of etiological factors and the assessment of their role in the development of cognitive impairments (CI) in CVD form the basis for managing these patients.

The issues of treating CI no dementia in patients with CVD are considered. These included the administration of nootropic, vasoactive drugs, as well as agents that exert a modulatory effect on the cholinergic and glutamatergic systems. The use of neuroprotective and neurotrophic drugs is noted to be promising in terms of the multicomponent mechanism of their action.

Key words: cognitive impairments; moderate cognitive impairments; cognitive impairment no dementia; vascular cognitive impairments; dementias; vascular dementia; treatment.

Contact: Andrei Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease: What is between health and dementia? *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;(1):94–98.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-94-98>

Развитие когнитивных нарушений (КН) у лиц пожилого возраста в большинстве случаев обусловлено постепенным прогрессированием нейродегенеративных изменений, однако важное влияние на время возникновения и динами-

ку ухудшения оказывает и цереброваскулярная патология. В последние годы наблюдается увеличение распространенности как острых, так и хронических форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), поэтому проблема сосудистых

поражений головного мозга приобретает все большее значение. Среди разнообразных неврологических симптомов, развивающихся вследствие сосудистых поражений головного мозга, особое место занимают нарушения когнитивных функций, наличие которых оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов [1, 2]. Частота сосудистой деменции увеличивается с возрастом, составляя 0,3% у лиц 65–69 лет и 5,2% у лиц старше 90 лет [3].

Первые описания КН, обусловленных цереброваскулярными причинами, были сделаны на примере постинсультной деменции. Концепция сосудистой деменции впервые предложена в XVI в., когда J. de Pratis использовал термин «*Dementia stroke correlate*» в своем труде «*De cerebri morbis*», изданном в 1549 г. В 1672 г. T. Willis описал наиболее важные факторы риска развития деменции, включая возраст и ЦВЗ, и первым привел клинические наблюдения пациентов с сосудистой деменцией. В начале XIX в. Cooke подробно описал «интеллектуальный дефицит среди последствий апоплексии».

Возможность развития КН сосудистого генеза не только после инсульта была подробно представлена несколько позже, когда в 1896 г. E. Kraepelin в учебнике по психиатрии среди других вариантов сенильной деменции включил раздел «*arteriosclerotic dementia*». По сути это явилось продолжением идей O. Binswanger и A. Alzheimer, которые провели серию клиничко-патологических корреляционных исследований, описав четыре различных варианта сосудистой деменции (артериосклеротическая дегенерация головного мозга, периваскулярный глиоз мозговой коры, постинсультная деменция и хронический прогрессирующий субкортикальный энцефалит). Основу работ составила клиническая и патологическая дифференциация артериосклеротических поражений головного мозга от сенильной деменции и нейросифилиса [4, 5].

A. Alzheimer и O. Binswanger пришли к выводу, что «артериосклеротическая деменция» отражает большой спектр клиничко-патологических нарушений. Однако этот термин стали некорректно использовать как синоним термина «сенильная деменция»: считалось, что кортикальная атрофия у пожилых пациентов является результатом прогрессивного уменьшения церебральной перфузии, ведущей к гипоксической нейрональной гибели.

В последующем основной акцент в изучении сосудистой деменции вновь был сделан на связи с перенесенным ишемическим или геморрагическим инсультом, а также с повторными преходящими нарушениями мозгового кровообращения [6]. Особое значение придавалось повторным инсультам, которые приводят к формированию множественных инфарктов головного мозга, составляющих морфологическую основу «мультиинфарктной деменции» [7]. Длительное время сохранялась традиционная точка зрения на зависимость развития деменции от объема инфаркта (>100 см³), высказанная В.Е. Tomlinson и соавт. (1970) [8]. Однако позже нейропатологические исследования показали, что к деменции могут приводить небольшие по размеру инфаркты и даже минимальные ишемические повреждения [9, 10], хотя еще в 1901 г. P. Marie описал «*etat lacunaire*», связанный с постоянным интеллектуальным дефицитом [5].

Сегодня очевидно, что сосудистые когнитивные нарушения (СКН) представляют собой большую группу состояний, характеризующихся различными клиническими и морфологическими признаками и различной патофизиологией.

Морфологической основой СКН чаще всего являются инфаркт (точнее, постинфарктные кисты) или диффузное ишемическое повреждение подкоркового белого вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия) и стратегически важных зон (таламус, фронтобазальные, лимбические отделы) [11]. Как клинический синдром СКН связаны с различными сосудистыми механизмами и изменениями мозговой паренхимы и имеют различные причины и клинические проявления [12].

Активные исследования в последние десятилетия привели к созданию концепции СКН, которая по сути объединяет все формы КН — от легкого дефицита до деменции. В группе СКН выделяют следующие категории: 1) СКН, не достигающие степени деменции, или умеренные КН (УКН); 2) сосудистая деменция; 3) смешанный тип — деменция альцгеймеровского типа в сочетании с ЦВЗ [13].

Недементная стадия активно изучается в последние годы, в 2011 г. экспертами Американской ассоциации изучения инсульта и ассоциации кардиологов (ASA/AHA) были предложены новая классификация и критерии диагностики всех вариантов КН при цереброваскулярной патологии, в том числе УКН [14] (см. таблицу).

Кроме умеренных КН, в отечественной литературе выделяют категорию легких КН, которые тоже могут определяться у пациентов с ЦВЗ [15]. В иностранных источниках для классификации промежуточных между нормой и УКН стадий также предложен ряд терминов: «*Subjective Cognitive Impairment (SCI)*», «*Subjective Cognitive Decline (SCD)*». Данные термины используются преимущественно для характеристики пациентов с ранними стадиями болезни Альцгеймера, однако при отсутствии патофизиологического подтверждения нейродегенеративной этиологии заболевания с помощью выявления маркеров амилоидоза и нейродегенерации они могут быть применимы и к пациентам с ЦВЗ [16], тем более что клиническая характеристика подразумевает нарушения не только памяти, но и нейродинамических процессов. По сравнению с термином «субъективное клиническое нарушение» термин «субъективное клиническое снижение» представляется более корректным, так как отражает динамику процесса во времени: было начало, и ситуация продолжает изменяться. Термин же «нарушение» может отражать и стабильное хроническое состояние.

В связи с этим можно предложить в повседневной практической деятельности для выделения лиц с такими малозаметными субклиническими проявлениями использовать термин «начальные признаки когнитивных нарушений». В таком случае, в частности при сосудистой этиологии КН, данная категория пациентов будет ассоциироваться со стадией начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга.

В настоящее время существует дефицит надежных маркеров для определения сосудистого генеза КН, особенно на ранних стадиях ЦВЗ, тем более у лиц пожилого возраста, поэтому обязательным компонентом диагностики наряду с констатацией самого факта КН являются объективизация ЦВЗ и установление причинно-следственных связей.

Для установления диагноза дисциркуляторной энцефалопатии или начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения у пациента должно присутствовать несколько критериев:

1) жалобы, отражающие нарушение функционального состояния головного мозга (головная боль, головокруже-

Критерии диагностики сосудистых УКН

Общие положения

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.

Критерии УКН

1. Снижение когнитивного функционирования по сравнению с предыдущим уровнем по крайней мере в одной когнитивной сфере.
2. Активность повседневной жизни — нормальная или незначительно сниженная.

Вероятные СКН

1. Имеются КН и нейровизуализационные данные, указывающие на ЦВЗ, и:
 - а) имеется явная временная связь между сосудистым событием и началом КН или
 - б) имеется явная связь тяжести и паттерна КН с наличием ЦВЗ.
2. Нет указаний в анамнезе на наличие постепенного прогрессирования когнитивного дефицита до или после инсульта.

Возможные СКН

1. Имеются КН и нейровизуализационные признаки 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, помимо ЦВЗ, которые могут влиять на когнитивные функции:
 - а) анамнез других нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции);
 - б) наличие патологии альцгеймеровского типа, подтвержденное исследованием биомаркеров или генетическими исследованиями;
 - в) онкологические заболевания или психические метаболические нарушения, которые могут влиять на когнитивные функции.

Примечание. КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

ние, снижение памяти, внимания и регуляторной функции, нарушение сна, снижение физической и умственной работоспособности, утомляемость);

2) клиническая картина (рассеянные органические симптомы на ранних стадиях или неврологические синдромы на поздних стадиях заболевания), свидетельствующая об очаговом или диффузном повреждении мозговой ткани;

3) признаки поражения цереброваскулярного русла: а) окклюзирующие (стенозирующие) процессы; б) функциональные расстройства кровообращения (асимметрия, изменение диапазона цереброваскулярной реактивности) по данным УЗИ; в) морфологические признаки поражения сосудов по данным ангиографии;

3) признаки морфологических изменений мозгового вещества по данным нейровизуализации (МРТ, КТ): а) очаговые изменения серого и белого вещества в виде постишемических кист, лакунарных инсультов; б) субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз; в) сочетание вышеуказанных признаков;

4) признаки сердечно-сосудистого заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца — ИБС), ангиопатии (сахарный диабет — СД, васкулиты) и/или другие факторы риска;

5) лабораторные данные о наличии факторов риска повреждения церебральных сосудов.

В ранних стадиях заболевания, когда объективные и инструментальные признаки выражены незначительно, важное значение приобретает тщательный сбор анамнеза и нейропсихологическое обследование.

Основные жалобы когнитивного характера, которые может предъявлять пациент (снижение памяти, забывчи-

вость, нарушение внимания, невозможность сосредоточиться, быстрая отвлекаемость, большие затраты времени на принятие решения и трудность его принятия, быстрая истощаемость, трудности счета) должны существовать длительно и постоянно или часто повторяться (не реже 1 раза в неделю на протяжении не менее 6 мес).

Такие пациенты должны быть взяты под наблюдение с проведением контрольного обследования через 3 мес. При сохранении жалоб или их прогрессировании необходимо комплексное обследование для выявления возможных факторов риска прогрессирования КН и по возможности установления их нозологической принадлежности.

Среди основных этиологических факторов развития СКН особое значение имеют потенциально корректируемые факторы, такие как артериальная гипертензия (АГ), ИБС, ортостатическая гипотензия, СД, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, ожирение и некоторые другие [2, 17].

Своевременное выявление этиологических факторов и оценка их роли в развитии КН при ЦВЗ имеют важнейшее практическое значение, так как их коррекция составляет основу ведения пациентов [18].

Наряду с коррекцией факторов риска при лечении пациентов с СКН исторически широко применяются ноотропные, «вазоактивные» препараты (кавинтон, пентоксифиллин, пирацетам, стандартизированный экстракт Гинкго Билоба), хотя в большинстве работ показания для их назначения носят преимущественно рекомендательный характер [18–20].

Наиболее доказанным направлением лечения КН при цереброваскулярной патологии в настоящее время является применение препаратов, оказывающих модулирующее действие на холинергическую и глутаматергическую системы.

Большой интерес также вызывает перспектива применения нейропротективных и нейротрофических препаратов, учитывая многокомпонентный механизм их действия [18, 21–26].

Подобным комбинированным эффектом обладает ницерголин (сермион), производное алкалоида спорыньи. За счет α -адреноблокирующего действия препарат вызывает расширение церебральных сосудов и ускоряет артериальный кровоток в ишемизированной зоне. Кроме того, ницерголин способен влиять на серотонинергическую, дофаминергическую и холинергическую трансмиссию [27]. В экспериментальных исследованиях показан противовоспалительный, нейропротективный и нейротрофический эффект препарата. Кроме того, ницерголин ингибирует агрегацию тромбоцитов, усиливает метаболическую активность, что приводит к увеличению утилизации кислорода и глюкозы [27].

Терапевтический эффект ницерголина был показан у пациентов с деменцией различной этиологии. По данным метаанализа [27], у 89% пациентов регистрировалось улучшение когнитивных и поведенческих функций, при этом значимые различия отмечались через 2 мес лечения, а стабильное состояние или улучшение — через 12 мес.

Кокрановским сотрудничеством (Cochrane Collaboration) проведен метаанализ 11 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в нем оценивалась динамика когнитивных и поведенческих симптомов у пожилых пациентов с деменцией легкой и средней степени различной этиологии, получавших ницерголин в стандартной дозе, продемонстрирована эффективность препарата в среднем через 2 мес терапии [28].

В двойном слепом рандомизированном исследовании, длительностью 6 мес, 315 пациентов с легкой и умеренной

деменцией получали 60 мг ницерголина ежедневно. При оценке результатов такой терапии с помощью гериатрической шкалы Sandoz (SCAG) установлена эффективность ницерголина, при этом разница показателей по сравнению с группой плацебо увеличивалась в процессе лечения и составила 5,5 балла через 3 мес и 9,8 балла через 6 мес [29].

Большинство исследований проводилось у пациентов с деменцией, в связи с чем требуют уточнения перспективы применения препарата на стадии додементных нарушений сосудистого генеза. В пилотное исследование были включены 72 пациента с признаками лейкоареоза вследствие АГ без клинических признаков деменции и депрессии, которые получали 30 мг ницерголина 2 раза в день в течение 6 мес. Как показали результаты нейропсихологического тестирования, у пациентов, получавших ницерголин, отмечалось или менее выраженное ухудшение, или улучшение, при этом существенные различия выявлены для тестов, отражающих состояние памяти, внимания и концентрации [30].

Важно подчеркнуть хороший профиль безопасности препарата, что имеет большое значение при лечении пациентов с ЦВЗ. Метаанализ безопасности использования ницерголина включал 29 исследований, при этом 15 исследований проведено у пациентов с ЦВЗ и 8 — у пациентов с деменцией. Показано что частота развития серьезных нежелательных реакций в группе пациентов, получавших ницерголин, была ниже по сравнению с группой плацебо [31].

Доказанная эффективность и хорошая переносимость позволяют рассматривать возможность широкого применения ницерголина в лечении начальных стадий КН у пожилых пациентов с ЦВЗ в составе комплексной комбинированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин ИВ. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические и терапевтические аспекты. Русский медицинский журнал. 2006;14(9):658–64. [Damulin IV. Vascular cognitive impairment: clinical and therapeutic aspects. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;14(9):658–64. (In Russ.)].
2. Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Санкт-Петербург: ВМедА; 2006. 158 с. [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYu. *Narushenie kognitivnykh funktsii pri tserebrovaskulyarnoi patologii* [The impairment in cognitive functions in cerebrovascular disease]. Saint-Petersburg: VMedA; 2006. 158 p.]
3. Lobo A, Launer LJ, 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.
4. Roman GC. A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999 Oct–Dec;13 Suppl 3:S4–8.
5. Iemolo F, Duro G, Rizzo C, et al. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing*. 2009 Nov 6;6:13. doi: 10.1186/1742-4933-6-13.
6. Inzitari D, Marinoni M, Ginanneschi A. Pathophysiology of leucoaraiosis. *New concepts in vascular dementia*. Barcelona: Prous Science Publishers; 1993. P. 103–13.
7. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974 Jul 27;2(7874):207–10.
8. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented people. *J Neurol Sci*. 1970 Sep;11(3):205–42.
9. Erkinjuntti T, Rockwood K. Vascular dementia. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2003 Jan;8(1):37–45.
10. Kovari E, Gold G, Herrmann FR, et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):410–4. Epub 2004 Jan 5.
11. Jellinger KA. Morphologic diagnosis of «vascular dementia» — a critical update. *J Neurol Sci*. 2008 Jul 15;270(1–2):1–12. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.006. Epub 2008 May 2.
12. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. Cognitive decline and dementia related to cerebrovascular diseases: some evidence and concepts. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:191–6. doi: 10.1159/000200459. Epub 2009 Apr 3.
13. 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 Nov 15;226(1–2):81–7.
14. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672–713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
15. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Клиническая геронтология. 2005;11(9):38–9. [Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Light and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(9):38–9. (In Russ.)].
16. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):844–52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
17. Roman GC. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20 Suppl 2:91–100. Epub 2005 Dec 2.
18. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни.

- Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(4):11–8. [Emelin AYu. Cognitive impairments in cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):11–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-11-18>
19. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15;226(1–2):67–70.
20. 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 the treatment of mild cognitive impairment (multicenter study). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(12):48–53. (In Russ.)].
21. 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 Jun 15;257(1–2):264–9. Epub 2007 Feb 28.
22. Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003 Aug 26;61(4):479–86.
23. Birks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;4:CD004746. doi: 10.1002/14651858.CD004746.pub2.
24. 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 Sep;24(9):2561–74. doi: 10.1185/03007990802328142 . Epub 2008 Jul 31.
25. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöf fler 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 Jul;33(7):1834–9.
26. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297–305.
27. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533–52.
28. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003159.
29. Battaglia A, Bruni G, Ardia A, Sacchetti G. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 1989 Apr;37(4):295–302.
30. Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 1999 May;6(3):313–22.
31. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J, Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open*. 2014 Jul 30;4(7):e005090. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005090.

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

Шмонин А.А.^{1,2}, Краснов В.С.¹, Шмонина И.А.^{1,2}, Мельникова Е.В.¹¹ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;²Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия¹197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ²197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения

Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) – синдром поражения головного мозга, вызванный сосудистыми факторами. ХНМК проявляется когнитивными нарушениями (КН), аффективными (эмоциональными) расстройствами и очаговыми синдромами. Лечение ХНМК требует комплексного подхода. Комплексная эффективная терапия ХНМК включает вторичную профилактику инсульта и КН; лечение КН; лечение депрессии и других аффективных расстройств; нейропротективную терапию. Базисная терапия ХНМК включает в себя модификацию факторов риска, антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию. На стадии сосудистой и смешанной деменции с симптоматической целью применяются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин. Отсутствуют однозначные рекомендации по терапии сосудистых недементных (легких и умеренных) КН. Обоснованным является использование препаратов, исходя из нейрохимических механизмов, лежащих в основе развития сосудистых КН. При подборе психотропных средств нужно учитывать причины и клинические проявления дефицита нейромедиаторов. В качестве основных средств используются антидепрессанты. При синдромах сложной структуры, например при сочетании депрессии с выраженной тревогой, дополнительно применяются нейролептики и транквилизаторы. Назначение нейропротекторов может быть эффективным как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при ХНМК. Эти препараты наиболее эффективны во время действия повреждающего фактора, т. е. нейропротекторы следует назначать в ситуации риска и для уменьшения повреждения. Одним из наиболее исследованных препаратов группы нейропротекторов является цитиколин.

Ключевые слова: хроническое нарушение мозгового кровообращения; аффективные (эмоциональные) расстройства; патогенез; вторичная профилактика; нейропротективная терапия.

Контакты: Алексей Андреевич Шмонин; langendorff@gmail.com

Для ссылки: Шмонин АА, Краснов ВС, Шмонина ИА, Мельникова ЕВ. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(1):99–106.

Current therapy for chronic cerebrovascular attack

Shmonin A.A.^{1,2}, Krasnov V.S.¹, Shmonina I.A.^{1,2}, Melnikova E.V.¹¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;²V.A. Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia¹6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022;²2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341

Chronic cerebrovascular attack (CCVA) is a brain lesion caused by vascular factors. CCVA appears as cognitive impairments (CIs), affective (emotional) disorders and focal syndromes. Treatment for CCVA requires a comprehensive approach. Effective combination therapy for CCVA involves secondary prevention of stroke and CIs; treatment of CIs; treatment of depression and other affective disorders; and neuroprotective therapy. Basic therapy for CCVA includes modification of risk factors, antihypertensive, hypolipidemic, and antithrombotic therapies. Central acetylcholinesterase inhibitors (galantamine, rivastigmine, donepezil) and a reversible NMDA receptor blocker (memantine) are symptomatically used at a stage of vascular and mixed dementia. There are no unique guidelines for the therapy of mild and moderate vascular non-dementia-related CIs. Drug use, based on the neurochemical mechanisms underlying the development of vascular CIs, is substantiated. When choosing psychotropic agents, it is necessary to take into account the causes and clinical manifestations of neuromediator deficiency. Antidepressants are used as essential drugs. Neuroleptics and tranquilizers are additionally administered in complex-pattern syndromes, such as depression with marked anxiety. Prescription of neuroprotectors may be effective in treating both stroke and CCVA. These medicaments are most effective when a damaging factor acts, i.e. neuroprotectors should be given in a risk situation and to reduce damage. Citicoline is one of the most test drugs in a group of neuroprotectors.

Key words: chronic cerebrovascular attack; affective (emotional) disorders; pathogenesis; secondary prevention; neuroprotective therapy.

Contact: Aleksey Andreevich Shmonin; langendorff@gmail.com

For reference: Shmonin AA, Krasnov VS, Shmonina IA, Melnikova EV. Current therapy for chronic cerebrovascular attack. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):99–106.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-99-106>

Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) — синдром хронического прогрессирующего поражения головного мозга сосудистой этиологии, который развивается в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения (клинически явных или бессимптомных) и/или хронической гипоперфузии головного мозга.

В России большинство специалистов рассматривают ХНМК как целостное состояние без выделения отдельных клинических синдромов. Данное представление формирует и целостный подход к подбору терапии. Для обозначения ХНМК используют различные диагнозы [1]: «медленно прогрессирующая недостаточность мозгового кровообращения», «дисциркуляторная энцефалопатия», «цереброваскулярная недостаточность», «хроническая мозговая дисфункция сосудистой этиологии», «хроническая ишемия мозга» и др. В Европе и Северной Америке принято связывать определенные симптомы с факторами риска и выделять особенности повреждающего действия сосудистого фактора на мозговые функции. Так появились термины «умеренное сосудистое когнитивное нарушение — КН» (vascular mild cognitive impairment), «постинсультная депрессия» (post stroke depression), «КН при стенозе сонных артерий» (cognitive impairment in patient with carotid stenosis) и др. С клинической точки зрения оба подхода правильные. Обобщение мирового опыта и отечественных традиций повысит эффективность терапии. В группу ХНМК следует отнести всех пациентов, имеющих поражение головного мозга вследствие действия сосудистых факторов риска. Это группа больных с неоднородными причинами ХНМК: пациенты с артериальной гипертензией (АГ), мерцательной аритмией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), стенозами брахиоцефальных артерий, пациенты, перенесшие ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) либо кровоизлияние, больные с метаболическими нарушениями и множественными «немными» инсультами.

Современные представления о патогенезе цереброваскулярных заболеваний раскрывают ряд особенностей метаболизма нервной ткани на фоне факторов риска и в условиях измененной перфузии. Это определяет тактику ведения пациентов и влияет на выбор лекарственной терапии.

Во-первых, в качестве пусковых факторов ХНМК выступают повышение артериального давления (АД), кардиогенные или артериальные эмболии, гипоперфузия, связанная с поражением мелких (микроангиопатия, гиалиноз) или крупных (атеросклероз, фибромышечная дисплазия, патологическая извитость) сосудов. Также причиной прогрессирования нарушения мозгового кровообращения может быть резкое снижение АД, например при агрессивной антигипертензивной терапии.

Во-вторых, процессы поражения головного мозга имеют два вектора развития. С одной стороны, повреждение может быть вызвано острым или хроническим нарушением перфузии мозга, с другой — сосудистое поражение приводит к активизации дегенеративных процессов в головном мозге. В основе дегенерации лежат процессы программированной клеточной гибели — апоптоза, причем такой апоптоз является патологическим: повреждаются не только страдающие от недостаточной перфузии нейроны, но и здоровые нервные клетки. Часто дегенерация является причиной КН. Дегенеративные процессы не всегда развиваются в момент нарушения мозгового кровообращения или сразу после него. В ряде

случаев дегенерация может быть отсроченной и проявляется через месяц после воздействия пускового фактора. Причина таких феноменов остается неясной.

Вовлеченность ишемии головного мозга в активизацию дегенеративных процессов играет большую роль у пациентов с предрасположенностью к таким распространенным заболеваниям, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Очень часто прогрессирование сосудистых нарушений и нарушение перфузии головного мозга становятся пусковым фактором для манифестации данных заболеваний.

В-третьих, нарушение мозгового кровообращения сопровождается макроскопическими изменениями мозговой ткани. Проявлением такого поражения может быть клинически явный инсульт или ТИА либо «немой» инсульт. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет определить у таких больных изменения в мозге, однако основным методом является клиническая оценка имеющихся нарушений. При МРТ у пациентов с ХНМК можно выявить следующие синдромы, знание которых позволяет объективизировать часть неврологических нарушений:

- многоочаговое поражение головного мозга — последствия множественных лакунарных инфарктов в глубинных отделах мозга;
- диффузное поражение белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатия, лейкоареоз);
- заместительная гидроцефалия — расширение пространства Вирхова—Робена, увеличение размеров желудочков мозга, субарахноидального пространства;
- атрофия гиппокампа;
- инсульт в стратегических зонах;
- множественные микрогеморрагии.

В-четвертых, современные данные фундаментальных исследований раскрывают ранее неизвестные особенности патогенеза поражения головного мозга при ХНМК. Головной мозг обладает высоким потенциалом к регенерации и компенсации.

Факторы, определяющие вероятность повреждения мозга [2–4]:

- длительность ишемии — кратковременная ишемия с ранним спонтанным восстановлением кровотока способствует развитию ТИА или «немного» инсульта, а не собственно инсульта;
- активность механизмов компенсации — многие неврологические расстройства легко компенсируются за счет сохраненных функций;
- активность механизмов ауторегуляции мозгового кровотока позволяет быстро восстановить перфузию за счет открытия коллатерального кровотока;
- нейропротективный фенотип — многие патологические состояния могут способствовать активации эндогенных защитных механизмов (например, сахарный диабет — СД — является примером метаболического прекондиционирования), что может повышать устойчивость ткани головного мозга к ишемии [3].

Таким образом, особенности метаболизма ткани головного мозга позволяют компенсировать многие, в том числе тяжелые, нарушения перфузии головного мозга у пациентов с длительным анамнезом сосудистых факторов риска. КН и очаговые симптомы не всегда коррелируют с выраженностью морфологического поражения головного мозга. Наличие множественных факторов риска необязательно

приводит к выраженному повреждению головного мозга. Большое значение в развитии повреждения играют механизмы эндогенной защиты нервной ткани, часть из которых носит врожденный, а часть — приобретенный характер [3, 4].

Клинические проявления ХНМК

Как было отмечено, ХНМК — это синдром поражения головного мозга у пациентов с разнообразными сердечно-сосудистыми расстройствами, объединенными общими особенностями кровотока и дегенеративных процессов. Это позволяет выделить у таких больных три группы симптомов: синдром КН; аффективные (эмоциональные) расстройства; очаговые неврологические нарушения (последствия перенесенных клинически явных или «немых» инсультов). Такое разделение имеет большое значение для ведения пациентов.

Аффективные (эмоциональные) расстройства

Развитие эмоциональных расстройств связано с гибелью моноаминергических нейронов головного мозга, в которых в качестве основных нейромедиаторов выступают серотонин, норадреналин и дофамин. Высказывается мнение, что их дефицит или дисбаланс в ЦНС приводит к появлению эмоциональных нарушений [5].

Клинические проявления аффективных расстройств, связанных с дефицитом серотонина, дофамина и норадреналина [5]:

- симптомы, связанные с дефицитом серотонина: тревога, приступы паники, тахикардия, потливость, тахипноэ, сухость слизистых оболочек, нарушение пищеварения, боль;
- симптомы, связанные с дефицитом дофамина: ангедония, нарушение пищеварения, нарушение плавности и содержательности мышления;
- симптомы, связанные с дефицитом норадреналина: утомляемость, нарушение внимания, трудности концентрации, замедление мыслительных процессов, двигательная заторможенность, боль.

Врач может группировать жалобы пациента в зависимости от принадлежности к группе симптомов дефицита моноаминов и на основании этого подбирать лекарственную терапию. Таким образом, многие препараты, относящиеся к группе нейропротекторов, влияют на моноаминовые системы и в некоторых ситуациях способны воздействовать на эмоциональную сферу. Однако исследований на эту тему мало.

Таким образом, за всеми жалобами, эмоциональными расстройствами и диагнозами скрываются [6]: синдром снижения активности в ЦНС ГАМК-нейронов, серотониновых нейронов, дофаминовых нейронов; синдром повышения активности в ЦНС и вегетативной нервной системе: гистаминовых нейронов, глутаматных нейронов, норадреналиновых нейронов, субстанции Р.

Поражение моноаминергических нейронов приводит к формированию различных групп синдромов: депрессии, тревоги, астении, апатии, «снижения порога восприятия от интеро- и экстерорецепторов» и др. «Снижение порога восприятия от интеро- и экстерорецепторов» в сочетании с соматическими заболеваниями и возрастными особенностями пациента способствует формированию следующих синдромов и жалоб: полимиалгический синдром, онемение в конечностях, ощущение сердцебиения, нехватки воздуха, шум в голове, «мушки перед глазами», синдром раздраженной кишки и др.

Аффективные расстройства у пациентов с цереброваскулярными нарушениями отличаются от таковых у пациентов с нормальным мозговым кровотоком:

- выраженность депрессии, как правило, не достигает степени большого депрессивного эпизода по критериям DSM-IV;
- депрессия часто сочетается с тревогой;
- в ранних стадиях заболевания эмоциональные расстройства скрываются под «маской» ипохондрии и соматических симптомов (нарушение сна, аппетита, головная боль и др.);
- ведущими симптомами являются ангедония и психомоторная заторможенность;
- отмечается большое количество когнитивных жалоб (снижение концентрации внимания, замедленность мышления);
- тяжесть депрессивных симптомов при ХНМК зависит от стадии заболевания и выраженности неврологических нарушений;
- при нейровизуализации выявляется повреждение прежде всего субкортикальных отделов лобных долей. Наличие и тяжесть симптомов депрессии зависят от выраженности очаговых изменений белого вещества лобных долей головного мозга и нейровизуализационных признаков ишемического повреждения базальных ганглиев;
- наблюдается парадоксальный ответ на препараты;
- отмечается высокий ответ на плацебо;
- характерна высокая частота нежелательных эффектов антидепрессантов (рекомендуется использовать их малые дозы и препараты селективного действия с благоприятным профилем переносимости);
- наблюдается мимикрия под соматические заболевания.

Депрессия требует обязательного лечения, так как не только влияет на качество жизни больных с ХНМК, но и является фактором риска инсульта. Депрессия может приводить к снижению когнитивных функций и затрудняет общение с пациентом. Длительно существующая депрессия вызывает дегенеративные процессы в виде ухудшения метаболизма и структурных изменений в головном мозге [7–11].

На фоне длительной депрессии и когнитивного дефицита может наблюдаться нарушение способности осознавать свои ощущения и формулировать жалобы: коэнестезия (чувство неопределенного тотального физического неблагополучия) и алекситимия (неспособность пациента формулировать свои жалобы), что является неблагоприятным прогностическим признаком.

Депрессия при ХНМК тесно связана с КН. Больные осознают нарастающие интеллектуальные и двигательные нарушения. Это вносит существенный вклад в формирование депрессивных расстройств (при условии отсутствия выраженного снижения критики в ранних стадиях заболевания). Аффективные расстройства и КН могут быть результатом нарушения функций лобных отделов головного мозга. Так, в норме связи дорсолатеральной лобной коры и стриарного комплекса участвуют в формировании положительного эмоционального подкрепления при достижении цели деятельности. В результате феномена разобщения при хронической ишемии мозга возникает недостаточность положительного подкрепления, что является предпосылкой для развития депрессии [12–18].

Эмоциональное состояние больных также может ухудшаться вследствие терапии соматотропными препаратами. Известны случаи лекарственно-индуцированной тревоги и депрессии. Некоторые соматотропные препараты способствуют развитию тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с ХНМК: антихолинергические средства, бета-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, бронходилататоры (сальбутамол, теофиллин), нестероидные противовоспалительные препараты и др.

Особенности КН

Наиболее часто встречающимся синдромом при ХНМК является нарушение когнитивных (познавательных) функций. В группе сосудистых КН выделяют: 1) умеренные КН; 2) сосудистую деменцию; 3) смешанный (сосудисто-дегенеративный) тип — сочетание КН альцгеймеровского типа с цереброваскулярным заболеванием [19].

Актуальность проблемы диагностики и лечения КН не вызывает сомнений, особое значение она приобретает для врачей, которым в повседневной клинической практике приходится встречаться с гетерогенной группой пациентов с сердечно-сосудистой патологией и нарушением познавательных функций. Доказаны более высокие частота госпитализаций, инвалидизации и смертность у пациентов с КН по сравнению с больными без этих нарушений [12–15, 20]. Это во многом объясняется снижением сотрудничества у данной группы пациентов и нарушением способности адекватно оценивать симптомы основного заболевания [21]. КН нередко предшествуют развитию других неврологических расстройств, таких как нарушение походки, пирамидные и экстрапирамидные двигательные расстройства, мозжечковые расстройства [14]. Считается, что сосудистые КН являются предиктором развития инсульта и сосудистой деменции [22, 23]. Таким образом, ранняя диагностика, профилактика и эффективная терапия КН — важный аспект ведения пациентов с ХНМК.

Разнообразные заболевания сердечно-сосудистой системы, которые приводят к острым нарушениям мозгового кровообращения или хронической ишемии головного мозга, являются причинами сосудистых КН. Самыми важными из них являются гипертоническая болезнь, атеросклероз церебральных артерий, заболевания сердца, СД. Более редкими причинами могут быть васкулит, наследственная патология (например, синдром CADASIL), сенильная амилоидная ангиопатия [17]. Представления о патогенезе КН при ХНМК постоянно совершенствуются, однако неизменным на протяжении десятилетий остается мнение, что в основе их развития лежит длительный патологический процесс, приводящий к значимому нарушению кровоснабжения головного мозга [16, 17, 22–24]. Клинико-патогенетические варианты сосудистых КН, описанные В.В. Захаровым и Н.Н. Яхно [18], позволяют четко понять механизм их развития и выбрать необходимое в каждом клиническом случае направление диагностики и лечения.

Выделяют следующие варианты КН:

- КН вследствие единичного инфаркта мозга, развившегося в результате поражения так называемых стратегических зон (таламус, полосатые тела, гиппокамп, префронтальная лобная кора, зона теменно-височно-затылочного стыка). КН возникают остро, а затем полностью или частично регрессируют, как это происходит с очаговыми неврологическими симптомами при инсульте;

- КН вследствие повторных крупноочаговых инфарктов мозга тромботической или тромбоэмболической природы. Наблюдается чередование ступенеобразного усиления нарушений, ассоциированных с повторными инфарктами мозга, и эпизодов стабильности;

- субкортикальные сосудистые КН вследствие хронической неконтролируемой АГ, когда высокое АД приводит к изменениям в сосудах мелкого калибра с поражением прежде всего глубинных структур полушарий головного мозга и базальных ганглиев с формированием у данной группы пациентов множественных лакунарных инфарктов, зон лейкоареоза. Отмечается неуклонное прогрессирование симптомов с эпизодами их усиления;

- КН вследствие геморрагического инсульта. Выявляется картина, напоминающая таковую при повторных инфарктах мозга.

Клиническая картина сосудистых КН гетерогенна. Однако субкортикальный их вариант имеет характерные клинические проявления. Поражение глубинных отделов головного мозга приводит к разобщению лобных долей и подкорковых структур и формированию вторичной лобной дисфункции. Это прежде всего проявляется нейродинамическими расстройствами (снижение скорости переработки информации, ухудшение переключения внимания, уменьшение оперативной памяти), нарушением исполнительных функций. Снижение кратковременной памяти носит вторичный характер и обусловлено имеющимися у таких пациентов нейродинамическими расстройствами. Нередко у этих больных наблюдаются эмоционально-аффективные расстройства в виде депрессии и эмоциональной лабильности.

Клинические особенности других вариантов сосудистых КН определяются как их патогенезом, так и локализацией патологического очага. Ухудшение кратковременной памяти с признаками первичной недостаточности запоминания информации встречается при ХНМК редко. Развитие «гиппокампального» типа мнестических расстройств (отмечается значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением информации) у данной группы больных является прогностически неблагоприятным в отношении развития деменции. В этом случае в дальнейшем деменция носит смешанный (сосудисто-дегенеративный характер) [17].

Тщательное изучение когнитивных функций и их нарушений в различных группах пациентов с ХНМК позволяет выделить особенности этих расстройств в зависимости от ведущего этиологического фактора. Так, установлено, что для пациентов с систолической ХСН характерны лобно-подкорковый тип расстройств познавательных функций (КН дизрегуляторного характера) и признаки ухудшения кратковременной памяти. Расстройства лобно-подкоркового типа включают нарушения исполнительных функций и нейродинамические изменения: замедление скорости переработки информации, ухудшение переключения внимания и оперативной памяти. При этом увеличение выраженности ХСН до III функционального класса сопровождается нарастанием степени дисфункции теменно-височно-затылочной области головного мозга и зрительно-пространственными нарушениями [25].

Знание особенностей КН у пациентов с ХНМК позволяет не только определять причины их развития, но и сформулировать рекомендации при проведении школ для таких пациентов. Например, пациентов с лобно-подкорковым ти-

пом КН следует обучать алгоритмам поведения при изменении состояния здоровья, а больным с дисфункцией теменно-височно-затылочной области целесообразно многократное повторение необходимой информации, при этом визуально воспринимаемая информация должна быть максимально проста для запоминания [25].

В случае развития деменции сосудистого типа в клинической картине, кроме признаков профессиональной, бытовой, социальной дезадаптации, присутствуют грубые поведенческие нарушения — раздражительность, снижение критики, патологическое пищевое и половое поведение (гиперсексуальность, булимия).

Особенности очаговых симптомов

Очаговые симптомы — неотъемлемая часть ХНМК, они проявляются в развернутой стадии заболевания. Очаговые симптомы также являются причиной ухудшения качества жизни и могут приводить к частым падениям. К наиболее типичным очаговым симптомам относится нарушение походки (замедление, скованность, шарканье, пошатывание и трудности пространственной организации движений). Также у многих пациентов имеются легкая двусторонняя пирамидная недостаточность и лобная симптоматика. Таким образом, ранними маркерами двигательных расстройств при ХНМК являются нарушение инициации ходьбы, «застывания», патологическая асимметрия шага.

Ведущей причиной нарушения ходьбы и позы может быть амиостатический синдром. При развитии синдрома паркинсонизма целесообразно назначать препараты из группы агонистов дофаминовых рецепторов (пирибедил) и амантадинов. Использование данных противопаркинсонических средств может положительно повлиять на ходьбу пациента, а также улучшить когнитивные функции.

Современная терапия ХНМК

Невозможно создать универсальное лекарственное средство, которое могло бы воздействовать на сосудистые повреждающие факторы головного мозга, КН, аффективные расстройства и одновременно быть нейропротектором. Поэтому все качественные исследования проведены для отдельных клинических ситуаций: сосудистые КН, депрессии при инсульте, профилактика инсульта и КН и т. п. Поэтому нельзя говорить об универсальных лекарствах для лечения ХНМК.

Основным принципом терапии ХНМК является комплексный подход, поскольку необходимо не только воздействовать на симптомы и жалобы, но и препятствовать прогрессированию КН и эмоциональных расстройств за счет снижения сердечно-сосудистого риска. Второй принцип терапии ХНМК — приверженность пациентов лечению и обратная связь. Каждый пациент должен вести диалог со своим врачом и регулярно выполнять его предписания, а врач должен прислушиваться к жалобам пациента и разъяснять необходимость приема лекарств. Комплексная эффективная терапия ХНМК должна включать: вторичную профилактику инсульта и КН; лечение КН; лечение депрессии и других аффективных расстройств; нейропротективную терапию.

Вторичная профилактика ИИ

При ХНМК применимы принципы вторичной профилактики инсульта.

Цель вторичной профилактики — снижение риска возникновения инсульта, поражения головного мозга и прогрессирования КН. Профилактика должна быть направ-

лена на предотвращение не только инсульта, но и инфаркта миокарда, ТИА и внезапной сердечной смерти. У таких пациентов на первый план выходит проблема коморбидности и необходимости комбинировать несколько препаратов.

Вторичная профилактика является ключевым звеном в лечении ХНМК. Во-первых, она позволяет остановить или затормозить прогрессирование заболевания. Во-вторых, отсутствие вторичной профилактики препятствует эффективной терапии КН, аффективных расстройств и нейропротекции. Так, показано [26], что эффективность нейропротекции в значительной степени снижается у пациентов со стенозами и окклюзиями церебральных артерий. Это означает, что без обеспечения полноценного мозгового кровотока и метаболизма эффективность лекарственных препаратов будет низкой.

Базисная терапия ХНМК включает в себя модификацию факторов риска, антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию.

Для успешного подбора базисной терапии необходимо определить основное заболевание, ставшее причиной нарушения мозгового кровообращения. Это особенно важно в начальных стадиях заболевания, когда один фактор является причиной развития поражения головного мозга. Однако в развернутой стадии заболевания один из факторов также может превалировать и являться причиной прогрессирования всех соответствующих синдромов.

Пациенту нужно объяснить, какие препараты ему назначены и каков механизм их действия. Нужно указать, что эффект некоторых препаратов невозможно почувствовать сразу, так как он проявляется в сдерживании прогрессирования депрессии и КН. Назначая антитромботическую терапию, необходимо отдельно обращать внимание пациентов на важность регулярного приема лекарств [27]. Пропуск приема препаратов может привести к неэффективности терапии и развитию нового инсульта. «Лекарственные каникулы» и пропуск приема лекарств — самостоятельный фактор риска инсульта.

Лечение КН

На стадии сосудистой и смешанной деменции с симптоматической целью успешно применяются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепизил) и обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин [5, 7]. Отсутствуют однозначные рекомендации по терапии сосудистых недементных (легких и умеренных) КН. Предлагаются разные терапевтические подходы. С нашей точки зрения, обоснованным является использование препаратов, исходя из нейрхимических механизмов, лежащих в основе развития сосудистых КН.

Известно, что одним из наиболее важных для когнитивных процессов медиаторов является ацетилхолин. Показано, что ацетилхолинергическая недостаточность в значительной степени коррелирует с общей выраженностью КН. Роль ацетилхолина заключается в обеспечении устойчивости внимания, которое необходимо для запоминания новой информации. Таким образом, дефицит ацетилхолина, основным источником которого являются медиобазальные отделы лобных долей (их структуры проецируются в зону гиппокампа и теменно-височные области головного мозга), приводит к повышенной отвлекаемости и плохому запоминанию новой информации. Медиатор дофамин (вырабатывается в вентральной части покрышки ствола мозга, струк-

туры которого проецируются в лимбическую систему и префронтальную кору лобных долей) играет важную роль в обеспечении скорости когнитивных процессов, переключения внимания, реализации исполнительных функций. Его дефицит приводит прежде всего к нейродинамическим нарушениям и расстройствам исполнительных функций. Оба механизма развития нарушений познавательных функций реализуются при сосудистых КН.

Лечение депрессии и других аффективных расстройств

Лечение депрессии при ХНМК – серьезная проблема, которую невозможно подробно изложить в рамках данной статьи. Однако следует отметить, что при подборе психотропных средств нужно учитывать причины и клинические проявления дефицита нейромедиаторов. Подбор препаратов должен проводиться на основании оценки нейрохимического патогенеза поражения головного мозга и особенностей действия препаратов. В качестве основных средств используются антидепрессанты. При синдромах сложной структуры, например при сочетании депрессии с выраженной тревогой, дополнительно применяются нейролептики и транквилизаторы. У больных с ХНМК важно помнить о безопасности терапии. Поэтому нежелательно использовать препараты, повышающие уровень системного АД, влияющие на мочеиспускание и снижающие порог эпилептической активности. При проведении комплексной терапии необходимо учитывать проблему взаимодействия различных лекарственных средств.

Нейропротективная терапия

Несмотря на большое количество исследований, посвященных данной проблеме, в настоящее время имеется очень мало препаратов с доказанным нейропротективным действием, которые продемонстрировали эффективность в крупных исследованиях [28]. В России сложилась особая ситуация, при которой широко используются препараты, относящиеся к группе нейропротекторов, при различных клинических синдромах. Большая часть этих лекарств не исследованы по правилам качественной клинической практики (Good Clinical Practice). Многие врачи назначают по несколько нейропротекторов, хотя исследований, демонстрирующих возможность использования нескольких препаратов, нет. Очень часто эти препараты назначают в ущерб вторичной профилактике. Необоснованное и некорректное использование препаратов может привести к полипрагматии и опасно для пожилых пациентов. При взвешенном и рациональном подходе назначение нейропротекторов может быть эффективным как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при ХНМК.

Особенностью действия нейропротекторов является зависимость их эффекта от перфузии мозга. Если перфузия мозга снижена, препарат может не попасть в зону ишемии и не оказать действия. Поэтому первостепенная задача лечения ХНМК – выявление причин нарушения перфузии и их устранение. Второй особенностью действия нейропротекторов является зависимость эффекта от повреждающего фактора. Эти препараты наиболее эффективны во время действия повреждающего фактора, т. е. в клинической практике следует выявлять ситуации риска и назначать нейропротекторы для уменьшения повреждения.

Одним из наиболее исследованных препаратов группы нейропротекторов является цитиколин (цераксон), участвующий в синтезе структурных фосфолипидов клеточ-

ных, в том числе и нейрональных, мембран, обеспечивая репарацию последних. Помимо этого цитиколин, как предшественник ацетилхолина, обеспечивает его синтез, повышая активность холинергической системы, а также модулирует дофамин- и глутаматергическую нейротрансмиссию [29–35]. Препарат не вмешивается в механизмы эндогенной нейропротекции [35]. Проведено множество клинических испытаний цитиколина у пациентов с ХНМК, в том числе испытания по правилам качественной клинической практики с оценкой его влияния на сосудистые КН разной степени выраженности – от легких до тяжелых.

Метаанализ 10 исследований, в которых изучали действие цитиколина на показатели памяти у 924 пожилых пациентов, показал статистически значимый суммарный эффект препарата. Метаанализ 6 исследований, выполненных по правилам GCP, в которых приведены результаты тестирования памяти у 675 пациентов с когнитивным дефицитом, связанным с ХНМК, выявил однородные результаты: статистически значимое положительное действие цитиколина на память. Состояние поведенческой сферы оценивали с помощью 5 разных шкал в 8 исследованиях, включавших 844 пациентов: установлено положительное действие цитиколина на мнестическую функцию и глобальную оценку состояния [33]. Таким образом, имеются убедительные доказательства эффективности препарата в отношении основных симптомов ХНМК у 1000 пациентов.

В недавно проведенном контролируемом исследовании цитиколин после 6 и 12 мес терапии оказался эффективным в отношении нивелирования КН (улучшение ориентации во времени, внимания и исполнительных функций) и профилактики сосудистой деменции у пациентов после впервые развившегося инсульта [31]. В исследовании IDEALE, включавшем 265 пациентов с сосудистыми умеренными КН, в котором оценивали эффекты терапии цераксоном в течение 9 мес, установлено, что цитиколин позволяет сдерживать прогрессирование постинсультных КН и отсрочить развитие деменции у этой категории пациентов [34]. Показана также хорошая переносимость препарата при длительном применении, что особенно важно у пожилых пациентов с КН и сопутствующими соматическими заболеваниями.

Цитиколин – единственный препарат, который оценивается как перспективное средство в Европейских рекомендациях по лечению острого периода ишемического инсульта [28].

Для лечения ХНМК и профилактики КН целесообразно использовать цераксон в виде раствора для перорального применения по 2 мл (200 мг) 3 раза в день. Для формирования стойкого нейропротективного ответа курс терапии должен составлять не менее 1 мес. Применять препарат можно длительно, в течение нескольких месяцев. Цитиколин оказывает стимулирующее действие, поэтому предпочтительно вводить его не позже 18 ч [33]. При острых состояниях терапию следует начать как можно раньше по 0,5–1 г 2 раза в сутки внутривенно, в течение 14 дней, а затем по 0,5–1 г 2 раза в сутки внутримышечно. После этого возможен переход на пероральный прием препарата. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г [33].

Эффективность нейропротекции будет выше, если четко определены ее цели. Во-первых, нейропротекторы целесообразно использовать при КН для торможения их прогрессирования. В данном случае причиной КН, как ука-

зывалось выше, могут быть различные соматические факторы, например перепады АД, декомпенсация почечной недостаточности или ХСН, инфекция и др. Эти факторы могут нарушать перфузию мозга. Такой ишемический процесс может продолжаться длительно и впоследствии привести к дегенерации. Поэтому при прогрессировании КН необходимы длительные курсы нейропротективной терапии. Предпочтительнее использовать препараты в пероральной форме в течение нескольких недель или месяцев. Также обоснованно назначение в начале терапии инфузионного курса нейропротективного препарата в течение 10–20 дней с последующим длительным его пероральным приемом.

Во-вторых, использование нейропротекторов целесообразно для профилактики повреждения мозга у пациентов с ХНМК. Как показывают наши экспериментальные исследования [4, 36], нейропротекторы, назначенные в профилактическом режиме, более эффективны. Поскольку мозговое кровообращение может быть нарушено в ряде клинических ситуаций (фибриляция предсердий, пневмония, гипертонический криз, инфаркт миокарда, декомпенсация СД и др.), целесообразно профилактическое использование нейропротекторов — до появления симптомов.

В-третьих, нейропротекторы необходимо применять для профилактики инсульта у пациентов, которым предстоит операция. Хирургическое вмешательство — значимый фактор риска инсульта и послеоперационных КН [37]. Особенно это касается пациентов с ХНМК, у которых вероятность развития КН выше, чем у здоровых [37]. Высокий риск периоперационного инсульта вызван гипоперфузией, связанной с этапами хирургического вмешательства. Одним из этапов операции при каротидном атеросклерозе является окклюзия сонной артерии на несколько минут, а при стентировании и ангиопластике мозговых сосудов может возникнуть большое количество артериоартериальных атеро- и тромбоемболий. При операции на сердце с применением аппаратов искусственного кровообращения происходит снижение среднего системного АД до 60–90 мм рт. ст., при стенозе церебральных сосудов или нарушенной ауторегуля-

ции мозгового кровотока может развиваться одна из форм повреждения мозга. Таким образом, пациенты, у которых планируется операция, входят в группу риска в отношении ишемического поражения головного мозга и могут быть кандидатами для проведения нейропротективной профилактики. Использование нейропротекторов может снизить количество осложнений после операции.

В-четвертых, нейропротекторы можно использовать для профилактики инсульта у пациентов с высоким сосудистым риском, либо при наличии ТИА, либо при наличии церебрального артериального стеноза. Пока в России существует система квот, пациенты со стенозом сонных артерий будут ждать операции несколько недель. В этот период пациенту следует назначить нейропротекторы. Пациентам с ТИА и атеросклерозом может быть рекомендовано носить с собой нейропротекторы, например цераксон.

В-пятых, нейропротекторы могут быть назначены при проведении реабилитации для стимулирования репаративных процессов и скорейшего функционального восстановления.

Таким образом, ХНМК — синдром поражения головного мозга, вызванный сосудистыми факторами риска, при котором в качестве повреждения выступают как ишемическое поражение, так и дегенеративные процессы. Среди проявлений ХНМК — КН, аффективные расстройства и очаговые синдромы, которые требуют комплексного подхода при подборе профилактической, психотропной и нейропротективной терапии. Таким образом, синдром ХНМК является собирательным понятием и не может рассматриваться как отдельная нозологическая единица. Необходимы дальнейшие исследования ХНМК и выделение определенных синдромов, ассоциированных с факторами риска и клиническими проявлениями (например, КН у пациентов с гипертонической болезнью, депрессивный синдром у пациентов с мерцательной аритмией и др.). В каждой такой клинической ситуации следует изучить патогенез и подобрать эффективную терапию и методы профилактики, исходя из механизмов, лежащих в основе выявляемых нарушений. Первые шаги в этом направлении уже сделаны, как за рубежом, так и в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудкова ВВ, Стаховская ЛВ. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Справочник поликлинического врача. 2004;(5):47–51. [Gudkova VV, Stakhovskaya LV. Chronic insufficiency of brain blood circulation. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2004;(5):47–51. (In Russ.)].
2. Скоромец АА, Мельникова ЕВ, Чурилова ИВ, Шмонин АА. Многофакторная нейропротекция при ишемическом инсульте (клинико-экспериментальное исследование). *Врач*. 2009;(2):26–30. [Skoromet A A, Mel'nikova EV, Churilova IV, Shmonin A A. Multiple-factor neuropatrontage at an ischemic stroke (kliniko-pilot study). *Vrach*. 2009;(2):26–30. (In Russ.)].
3. Шмонин АА. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин пре- и посткондиционирование. Германия: LAP Lambert Academic Publishing; 2012. 164 с. [Shmonin A A. *Endogennaya neiroproteksiya pri ishemii mozga: eritropoetin pre- i postkondit-*

- sionirovanie* [Endogenous neuropatrontage at brain ischemia: eritropoetin pre- and post-conditioning]. Germany: LAP Lambert Academic Publishing; 2012. 164 p.].
4. Шмонин АА, Мельникова ЕВ, Власов ТД. Эндогенная защита при ишемическом повреждении мозга. *Медлайн-экспресс*. 2011;(1):46–51. [Shmonin A A, Mel'nikova EV, Vlasov TD. Endogenous protection at ischemic injury of a brain. *Medlain-ekspress*. 2011;(1):46–51. (In Russ.)].
5. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol*. 1991 Aug;100(3):316–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0021-843X.100.3.316>.
6. Stahl SM. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2008. 601 p.
7. Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, et al. Decreased benzodiazepine receptor binding in

- prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2000 Jul;157(7):1120–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.157.7.1120>.
8. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, et al. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):115–8.
9. Hamidi M, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry*. 2004 Mar 15;55(6):563–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.11.006>.
10. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999 May 1;45(9):1085–98. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00041-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00041-4).
11. Shelne YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry*.

- 2003 Aug 1;54(3):338–52.
doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00347-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00347-0).
12. Дамулин ИВ. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. Москва; 2002. 85 с. [Damulin IV. *Bolezn' Al'tsgeimera i sosudistaya dementsiya* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Yakhno NN, editor. Moscow; 2002. 85 p.].
13. Дамулин ИВ. Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза. Методическое пособие. Москва; 2006. 39 с. [Damulin IV. *Legkie kognitivnye narusheniya sosudistogo geneza. Metodicheskoe posobie* [Easy cognitive violations of vascular genesis. Methodical grant]. Moscow; 2006. 39 p.].
14. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. Москва: Медицина; 2005. С. 231–302. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. Blood circulation violations in a head and spinal cord. In: *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of nervous system. The guide for doctors]. Yakhno NN, Shtul'man DR, editors. Moscow: Meditsina; 2005. P. 231–302].
15. Захаров ВВ. Нарушения когнитивных функций как медико-социальная проблема. Доктор.Ру. 2006;5(30):5. [Zakharov VV. Violations of cognitive functions as medico-social problem. *Doktor.Ru*. 2006;5(30):5. (In Russ.)].
16. Захаров ВВ, Громова ДО. Клиника, диагностика и лечение артериальной недостаточности головного мозга. Русский медицинский журнал. 2013;21(10):499–503. [Zakharov VV, Gromova DO. Clinic, diagnostics and treatment of arterial insufficiency of a brain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(10):499–503. (In Russ.)].
17. Захаров ВВ, Локшина АБ. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. Русский медицинский журнал. 2009;17(20):1325–9. [Zakharov VV, Lokshina AB. Cognitive violations at dist-sirkulyatorny encephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(20):1325–9. (In Russ.)].
18. Захаров ВВ, Яхно НН. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. Москва; 2005. 71 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Kognitivnye rasstroistva v pozhilom i staryeskom vozraste. Metodicheskoe posobie dlya vrachei* [Cognitive frustration at advanced and senile age. Methodical grant for doctors]. Moscow; 2005. 71 p.].
19. 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>.
20. Turkkan A, Alkan T, Goren B, et al. Citicoline and postconditioning provides neuroprotection in a rat model of ischemic spinal cord injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Jun; 152(6):1033–42. doi: 10.1007/s00701-010-0598-5.
21. Athilingam P, King KB. Heart and brain matters in heart failure: a literature review. *J N Y State Nurses Assoc*. 2007;38(2):13–9.
22. Hachinski V. Vascular dementia: radical re-definition. In: *Vascular dementia: etiology, pathogenesis and clinical aspects*. Carlson LA, Gottfries SG, Winblad B, editors. Basel etc: S. Karger; 1994. P. 2–4.
23. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall Y. Multi-infarct dementia: a cause 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).
24. Одинак ММ, Емелин АЮ, Коваленко ПА и др. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога. Военно-медицинский журнал. 2009;330(4):32–40. [Odinak MM, Emelin AYU, Kovalenko PA, et al. Violation of cognitive functions at vascular damages of a brain in practice of the military neurologist. *Voенно-медицинский журнал*. 2009;330(4):32–40. (In Russ.)].
25. Краснов ВС. Когнитивные функции и мозговой кровотока у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. Дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2012. [Krasnov VS. *Kognitivnye funktsii i mozgovoii krovotok u patsientov s sistolicheskoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu* [Cognitive function and cerebral blood flow in patients with systolic congestive heart failure]. Diss. cand. med. nauk (Med. Sci.). St-Petersburg; 2012.].
26. Мельникова ЕВ, Шмонин АА. Нейропротекция при ишемии головного мозга. Фарматека. 2012;9(242):36–42. [Mel'nikova EV, Shmonin AA. Neuroprotection at brain ischemia. *Farmateka*. 2012;9(242):36–42. (In Russ.)].
27. Lip GY, Bongiorno MG, Dobreanu D, et al.; Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2013 Oct;15(10):1526–32. doi: 10.1093/europace/eut292.
28. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000131083>.
29. Парфенов ВА, Фатеева ТГ, Косивцова ОВ. Клинический опыт применения цераксона при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(3):67–70. [Parfenov VA, Fateyeva TG, Kosivtsova OV. Clinical experience with ceraxon used in ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(3):67–70. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-104>.
30. Парфенов ВА. Цитиколин в лечении инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;(3–4):69–74. [Parfenov VA. Citicolin in the treatment of stroke and vascular cognitive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(3–4):69–74. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-59>.
31. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):146–54. doi: 10.1159/000346602.
32. Babb SM, Wald LL, Cohen BM, et al. Chronic citicoline increases phosphodiesterases in the brains of healthy older subjects: an in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161(3):248–54. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-002-1045-y>. Epub 2002 Mar 22.
33. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol*. 2011;52(2):1–62.
34. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDE-ALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;(8):131–7.
35. Turkkan A, Alkan T, Goren B, et al. Citicoline and postconditioning provides neuroprotection in a rat model of ischemic spinal cord injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Jun;152(6):1033–42. DOI: 10.1007/s00701-010-0598-5.
36. Шмонин АА, Мельникова ЕВ, Чурилова ИВ, Власов ТД. Экспериментальное исследование нейропротективных свойств альфа-липоевой кислоты и супероксиддисмутазы при ишемии мозга у крыс. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2011;97(1):65–71. [Shmonin AA, Melnikova EV, Churilova IV, Vlasov TD. Neuroprotective effects of lipoic acid and superoxide dismutase in the rat model of cerebral ischemia. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2011;97(1):65–71. (In Russ.)].
37. Шнайдер НА. Неврологические осложнения общей анестезии. 2-е издание. Москва: Медика; 2009. 280 с. [Shnaider NA. *Nevrologicheskie oslozhneniya obshchei anestezii* [Neurologic complications of the general anesthesia]. 2nd ed. Moscow: Medika; 2009. 280 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.

Пизова Н.В.

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Клинический опыт применения L-лизина эсцината при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются основными причинами инвалидизации и смертности населения России. Инсульт — третья по значимости после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний причина увеличения смертности. Растет распространенность болезней системы кровообращения — атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ). Терапия ЦВЗ должна быть направлена на основное заболевание, на фоне которого развивается сосудистая катастрофа (атеросклероз, АГ, патология сердца и др.), регресс неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебрального кровотока и метаболических процессов. В нашей стране широко используются нейропротективные средства, эффективность которых установлена в неконтролируемых и небольших плацебоконтролируемых исследованиях. Назначение этих лекарственных средств обосновывается важной ролью патогенетических механизмов церебральной ишемии. Представлены данные о клиническом применении L-лизина эсцината при ишемическом инсульте (ИИ), гипертоническом кризе и хронических нарушениях мозгового кровообращения, обсуждаются механизм действия препарата и патогенетические механизмы сосудистых поражений головного мозга. По данным ряда исследований, отмечена целесообразность включения L-лизина эсцината в комбинированную нейропротективную терапию у больных с ИИ, гипертоническим церебральным кризом, гипертонической энцефалопатией, что связано с его противоотечным эффектом, в частности предупреждением формирования вазогенного отека головного мозга, повышением тонуса мозговых вен, улучшением венозного оттока. Указано на необходимость индивидуализированного подхода к лечению ЦВЗ с учетом имеющихся факторов риска, соматической и неврологической патологии.

Ключевые слова: ишемический инсульт; гипертонический криз; хронические нарушения мозгового кровообращения; L-лизина эсцинат.

Контакты: Наталья Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизова Н.В. Клинический опыт применения L-лизина эсцината при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(1):107–110.

Clinical experience with L-lysine escinate for acute and chronic cerebral circulatory disorders

Pizova N.V.

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

Cerebrovascular diseases (CVD) are major causes of disability and death in Russia. Stroke is the third significant cause of higher death rates after cardiovascular disease and cancer. The prevalence of circulatory diseases, such as atherosclerosis and hypertension, is on the rise. Therapy for CVD must be aimed at the underlying disease in which vascular catastrophe (atherosclerosis, hypertension, heart disease, etc.) develops, at the regression of neurological and psychopathological syndromes, and at the improvement of cerebral blood flow and metabolic processes. Neuroprotective agents, whose efficacy has been established in uncontrolled and small placebo-controlled trials, are widely used in our country. The prescription of these medications is substantiated by the important role of the pathogenetic mechanisms underlying cerebral ischemia. This paper gives data on the clinical use of L-lysine escinate for ischemic stroke (IS), hypertensive crisis, and chronic cerebral circulatory disorders and discusses the mechanism of this drug's action and the pathogenetic mechanisms of cerebrovascular lesions. A number of investigations have shown it expedient to incorporate L-lysine escinate in the combined neuroprotective therapy of patients with IS, cerebral hypertensive crisis, and hypertensive encephalopathy, which is associated with its antiedematous effect, particularly in preventing vasogenic brain edema, in enhancing the tone of cerebral veins, and in improving venous outflow. It is stated that there is a need for an individualized approach to treating CVD, by taking into consideration the existing risk factors and somatic and neurological diseases.

Key words: ischemic stroke; hypertensive crisis; chronic cerebral circulatory diseases; L-lysine escinate.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For reference: Pizova N.V. Clinical experience with L-lysine escinate for acute and chronic cerebral circulatory disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):107–110.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-107-110>

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) занимают лидирующие позиции среди причин инвалидизации и смертности населения России. Лечение и профилактика этих заболеваний — не только важная медицинская, но и серьезная соци-

альная проблема. В России, как и в других развитых странах, инсульт является третьей по значимости причиной увеличения смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Распространенность основных болезней

системы кровообращения — атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ) — за последние годы не уменьшилась, что в сочетании с постарением населения поддерживает заболеваемость инсультом на стабильно высоком уровне [1].

Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой клинический синдром острого сосудистого поражения мозга и может являться исходом различных патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови [2].

У пациентов с хроническими прогрессирующими формами ЦВЗ существенную роль в социальной дезадаптации играет когнитивная дисфункция [3–5]. Хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии характеризуется развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляется комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [6, 7]. Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является АГ, вызывающая артериосклероз (липогиалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническую артериопатию). У больных, не страдающих АГ, поражение мелких артерий может быть связано с сенильным артериосклерозом, амилоидной ангиопатией, наследственными и воспалительными ангиопатиями или другими причинами. Диффузное поражение мелких артерий при хроническом нарушении мозгового кровообращения сопровождается широким спектром изменений в головном мозге, наиболее важными из которых являются: 1) диффузное поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия); 2) множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга; 3) микроинфаркты; 4) микрогеморрагии; 5) атрофия коры больших полушарий и гиппокампа [8]. Формирование этих изменений не всегда протекает с клинической картиной острого цереброваскулярного нарушения (инсульт, транзиторная ишемическая атака).

В настоящее время основными факторами риска ЦВЗ считают возраст, АГ, сахарный диабет (СД), атеросклероз сонных артерий, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых осложнений [2]. Каждый из таких факторов ассоциируется с поражением сосудистой системы, наиболее ранним проявлением которого является эндотелиальная дисфункция. Сосуды — один из главных органов-мишеней, который поражается при самых разных заболеваниях и состояниях: АГ, атеросклерозе, СД, старении [9, 10]. Среди основных факторов риска особое место занимает АГ, что, несомненно, связано с ее распространенностью в популяции. АГ можно считать величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией [11]. Острое повышение артериального давления (АД), особенно повторяющееся, сопровождающееся некрозом миоцитов сосудистой стенки, плазморрагией и ее фибриноидным некрозом, может привести к формированию милиарных аневризм с развитием в дальнейшем кровоизлияния в мозг, а также к набуханию стенок, сужению или закрытию просветов артериол с последующим возникновением малых глубинных (лакунарных) инфарктов мозга [6].

Терапия ЦВЗ должна быть направлена на основное заболевание, на фоне которого развивается сосудистая катастрофа (атеросклероз, АГ, патология сердца и др.), регресс неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебрального кровотока и метаболических процессов. При ведении пациентов, перенесших ИИ или имеющих высокий риск его развития, основная роль принадлежит мероприятиям, которые позволяют устранить факторы риска инсульта: отказу от курения, злоупотребления алкоголем, снижению избыточной массы тела, рациональному питанию. В остром периоде инсульта большое значение имеет недифференцированная терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций, профилактику возможных осложнений (пневмония, пролежни, мочевая

инфекция и др.) и раннюю активизацию больного. При лечении ИИ эффективны тромболитис и раннее назначение аспирина, в случае злокачественного отека жизнь больного может спасти декомпрессионная краниотомия. При геморрагическом инсульте всегда обсуждается хирургическое лечение, которое в случае аневризматического субарахноидального кровоизлияния является одним из наиболее эффективных методов лечения.

Для профилактики повторного инсульта проводится антигипертензивная терапия с достижением нормального уровня АД, по показаниям используются антиагреггантные средства (при некардиоэмболическом инсульте) или антикоагулянты (кардиоэмболический инсульт), статины и хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование) при значительном стенозе внутренней сонной артерии.

На экспериментальных моделях церебральной ишемии показана эффективность многих лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза, однако ни для одного из них она убедительно не доказана в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях. Данные метаанализа нескольких крупных плацебоконтролируемых исследований свидетельствуют об эффективности цитиколина, назначенного в первые сутки с момента развития ИИ [12].

В нашей стране широко используются нейропротективные средства, эффективность которых установлена в неконтролируемых и небольших плацебоконтролируемых исследованиях. Назначение этих лекарственных средств обосновывается важной ролью следующих патогенетических механизмов церебральной ишемии: гипоксия, лактат-ацидоз, деструктивные нарушения мозговой ткани вследствие формирования трансмембранных расстройств в условиях агрессивной роли микроглии, эксайтотоксичность (глутамат- и аспартатергическая) на фоне возникшего оксидантного стресса, увеличение внутриклеточного содержания Ca^{2+} , приводящего к нарушению электротранспортной функции нейронов. Установлены два механизма гибели нейронов при церебральной ишемии — гипоксический и ускорение нейронального апоптоза вследствие интенсивной экспрессии генов апоптоза [13–16].

Клинический интерес представляет оригинальный препарат, единственный парентеральный ангиопротектор L-лизина эсцинат®. В 70–90-е годы прошлого столетия в экспериментах на животных отмечено противоотечное и нейропротективное действие препарата [17–20]. Противоотечное действие L-лизина эсцината связывают со снижением сосудистой проницаемости, стабилизацией гематоэнцефалического барьера, подавлением начальной экссудативной стадии воспаления, улучшением венозного кровообращения. Препарат, угнетая активность лизосомальных гидролаз, препятствует расщеплению мукополисахаридов в стенках капилляров и окружающей их соединительной ткани, нормализует повышенную сосудисто-тканевую проницаемость [21–24]. В тканях, страдающих от гипоксии, L-лизина эсцинат нормализует содержание АТФ в эндотелиоцитах, предупреждает активацию фосфолипазы А2 и высвобождение арахидоновой кислоты, угнетает адгезию нейтрофилов, подавляет процессы перекисного окисления липидов [24]. Предполагается, что нейропротективное действие эсцината на ранних этапах ишемии мозга обусловлено снижением активности эндотелиальных клеток, вызванной гипоксией.

Первый опыт применения L-лизина эсцината в остром периоде ИИ [25] свидетельствовал о его позитивном действии в виде снижения отечного синдрома, восстановления функциональной активности головного мозга и уменьшения степени инвалидизации. П.В. Волошин и соавт. [18]

изучали эффективность L-лизина эсцината у 129 больных (69 мужчин и 60 женщин) в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст $63,9 \pm 0,9$ года) с впервые возникшим ИИ. У 11 из этих пациентов в первые сутки заболевания общее состояние было относительно удовлетворительным, у 54 — средней степени тяжести, у 48 — тяжелым и у 16 — крайне тяжелым. Все больные были разделены на две однородные по клиническим особенностям, сопутствующей патологии, возрасту и полу группы: 1-я группа ($n=65$) получала стандартную терапию, 2-я группа ($n=64$) — дополнительно 0,1% раствор L-лизина эсцината по 10,0 мл внутривенно капельно 5 дней и 2,5% раствора тиапризолина по 2,0 мл внутривенно 10 дней. Отмечено, что за период пребывания в больнице летальность в 1-й группе составила 15,4% (10/65), а во 2-й группе она была несколько ниже — 10,9% (7/64): среди больных с исходно средней степенью тяжести ИИ умер только 1 пациент 1-й группы; среди больных с тяжелой степенью инсульта — 6 больных 1-й группы и 1 больной 2-й группы; среди больных с крайне тяжелой степенью инсульта — 3 больных 1-й группы и 6 больных 2-й группы.

Б.Г. Гафуров [26] изучал действие L-лизина эсцината в составе комплексной терапии у 49 пациентов с полусферным ИИ, поступивших в стационар не позднее 48 ч после его развития; 29 из этих больных (основная группа) с целью лечения и предупреждения отека головного мозга был назначен L-лизина эсцинат внутривенно капельно в разведении на 100 мл физиологического раствора: по 10 мл 2 раза в день в первые 6 дней, затем до 12-го дня по 5 мл 2 раза в день. При этом 10 пациентов основной группы получали L-лизина эсцинат в первые 12 ч после развития инсульта, на догоспитальном этапе, а остальные 19 больных — сразу при поступлении в стационар, к концу первых суток или на 2-е сутки. Как показали результаты исследования, под влиянием препарата наблюдались ускоренное восстановление уровня бодрствования и регресс неврологического дефицита, улучшение биоэлектрической активности мозга и параметров вегетативной регуляции.

В другом исследовании [27] у 40 больных ИИ L-лизина эсцинат (30 мл 0,1% раствора в 200 мл физиологического раствора в течение 10 дней), мексидол (100 мг внутривенно 10 дней, затем 125 мг внутрь 3 раза в день 1,5 мес) и цераксон (1000 мг внутривенно в течение 10 дней, затем внутрь по 2 мл 3 раза в день 30 дней) назначали в дополнение к основной терапии. Группа сравнения включала 40 больных ИИ, сопоставимых по полу, возрасту и основным клиническим характеристикам (средний балл по шкале тяжести инсульта, средний балл по шкале Рэнкина). В этом исследовании не выявлено различий в летальности в сравниваемых группах, но в группе нейропротективной терапии отмечена тенденция к снижению летальности в первые 3 дня ИИ. В группе нейропротективного лечения наблюдались более быстрое восстановление уровня сознания и неврологического дефицита, более значительное снижение степени инвалидизации. На 12-й день лечения средний балл по шкале Глазго составил $14,1 \pm 0,8$ в группе нейропротективной терапии и $12,8 \pm 1,4$ в группе сравнения, средний балл тяжести инсульта — соответственно $5,5 \pm 3,8$ и $6,6 \pm 4,8$, средний балл по шкале Рэнкина — $2,6 \pm 0,6$ и $3,2 \pm 0,5$, средний балл по индексу Бартел — $23,2 \pm 0,8$ и $34,8 \pm 1,7$. На основании этого исследования авторы сделали заключение об эффективности комбинации нескольких нейропротекторов у больных ИИ и целесообразности включения L-лизина эсцината в комбинированную нейропротективную терапию.

В литературе представлены данные лечения церебральных гипертензивных кризов с использованием L-лизина эсцината [28]. Исследование включало 86 пациентов с гипертензивным церебральным кризом, проходивших курс лечения

в стационаре, методом рандомизации разделенных на две группы: 1-я группа — 43 пациента (23 мужчины и 20 женщин, средний возраст $54,4 \pm 5,2$ года), которым проводили стандартную антигипертензивную терапию (10 мг эналаприла и 12,5 мг гидрохлортиазида 2 раза в сутки); 2-я группа (контроль) — 43 пациента (22 мужчины и 21 женщина, средний возраст $57,9 \pm 3,8$ года), которым к стандартной терапии добавляли 0,1% раствора L-лизина эсцината по 10,0 мл внутривенно капельно в течение 10 дней. В 1-й группе в течение 10 дней у 4 (9%) больных возникли повторные гипертензивные кризы, во 2-й группе повторных гипертензивных кризов не наблюдалось. Частота нормализации АД (достижение целевых значений в течение 10 дней) была выше во 2-й группе (60% случаев), чем в 1-й (42%). В группе пациентов, принимавших L-лизина эсцинат, отмечены более выраженное улучшение субъективного самочувствия, снижение интенсивности головной боли по сравнению с группой пациентов, леченных только антигипертензивными средствами. Авторы объясняют положительное действие L-лизина эсцината у больных АГ его противоотечным эффектом, в частности предупреждением формирования вазогенного отека головного мозга, повышением тонуса мозговых вен, улучшением венозного оттока, и рекомендуют использовать L-лизина эсцинат в комбинированной терапии гипертензивного церебрального криза, гипертензивной энцефалопатии.

Препарат широко применяется на догоспитальном этапе у больных с остро возникшей патологией спинного и головного мозга (травма, инсульт) [29]. В настоящее время некоторые авторы [20] имеют опыт использования L-лизина эсцината более чем у 900 пациентов с инсультом и черепно-мозговой травмой.

Т.С. Мищенко представлены результаты изучения эффективности и переносимости L-лизина эсцината в лечении ликворно-венозных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга. Все пациенты получали базисную терапию согласно стандартам лечения больных с хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией), включавшую гипотензивные, гиполипидемические средства, антиагреганты [30]. Пациенты основной группы наряду с базисной терапией ежедневно на протяжении 10 дней (1 раз в день в первой половине дня) получали 0,1% раствор L-лизина эсцината по 10 мл внутривенно капельно в 50 мл физиологического раствора. По окончании 10-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием отмечались нормализация линейной скорости кровотока в базальной вене Розенталя, уменьшение выраженности субъективных жалоб пациентов. После завершения курса лечения спонтанная пульсация церебрального участка ретинальной вены восстанавливалась у 94,7% пациентов основной группы и только у 2,7% пациентов контрольной группы, что дополнительно свидетельствовало о высокой эффективности препарата.

В заключение следует отметить, что при лечении ЦВЗ необходим строго индивидуализированный подход с учетом имеющихся факторов риска, соматической и неврологической патологии.

Перспективным является применение препарата L-лизина эсцинат в ургентной терапии, в первую очередь при состояниях, требующих уменьшения отека головного мозга и улучшения мозгового кровообращения. Накопленный клинический опыт и показания, официально зарегистрированные в Российской Федерации, позволяют сегодня широко использовать L-лизина эсцинат в клинической практике. Представляется целесообразным проведение многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования L-лизина эсцината, основанного на принципах доказательной медицины и существующих принципах формирования стандартов лечения.

- Оганов РГ, Масленникова ГЯ. Сердечно-сосудистые заболевания и демографическая ситуация в России. В кн.: Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология». Под ред. М.А. Пирадова, А.В. Фоякина. Москва; 2008. С. 18–23. [Oganov RG, Maslennikova GYa. Cardiovascular disease and demographic situation in Russia. In: *Trudy I Natsional'nogo Kongressa «Kardionevrologiya»* [Proceedings Of The First National Congress "Cardioneurology"]. Piradov MA, Fonyakin AV, editors. Moscow; 2008. P. 18–23.]
- Сулина ЗА, Пирадов МА, редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 288 с. [Suslina ZA, Piradov MA, editors. *Insult: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Stroke: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
- Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2011;(1):27–33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(1):27–33. (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-1304>
- Старчина ЮА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(12):1650–2. [Starchina YuA, Parfenov VA. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases: diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(12):1650–2. (In Russ.).]
- Дайникова ЕИ, Пизова НВ. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(специальный выпуск 2):62–8. [Dainikova EI, Pizova NV. Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2s):62–8. (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68>
- Верещагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва: Медицина; 1997. 283 с. [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. *Patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii* [Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Meditsina; 1997. 283 p.]
- Яхно НН, Дамулин ИВ, Захаров ВВ. Дисциркуляторная энцефалопатия. Москва; 2000. 32 с. [Yakhno NN, Damulin IV, Zakharov VV. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya* [Dyscirculatory encephalopathy]. Moscow; 2000. 32 p.]
- Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium medicum*. 2007;(8):72–9. [Levin OS. Dyscirculatory encephalopathy: current views on the mechanisms of development and treatment. *Consilium medicum*. 2007;(8):72–9. (In Russ.).]
- Орлова ЯА, Агеев ФТ. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце*. 2006;(5):65–9. [Orlova YaA, Ageev FT. The stiffness of the arteries as the integral indicator of cardiovascular risk: physiology, assessment methods and medical correction. *Serdtshe*. 2006;(5):65–9. (In Russ.).]
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. On behalf of the European Network for Noninvasive Investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588–605. Epub 2006 Sep 25.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Москва; 2010. [Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertiy peresmotr) [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision)]. Moscow; 2010.]
- Пизова НВ. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;(1):67–70. [Pizova NV. Succinic acid derivatives in therapy for cerebrovascular disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(1):67–70. (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-74>
- Гусев ЕИ. Проблемы инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;9(Инсульт):3–5. [Gusev EI. Stroke in Russia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;9(Insult):3–5. (In Russ.).]
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 328 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia] Moscow: Meditsina; 2001. 328 p.]
- Виленский ВС, Аносов НН. Инсульт. Ленинград: Медицина; 1980. 272 с. [Vilenskii VS, Anosov NN. *Insult* [Stroke]. Leningrad: Meditsina; 1980. 272 p.]
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;9(Инсульт):114. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Epidemiology of stroke in Russia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;9(Insult):114. (In Russ.).]
- Островая ТВ. Роль препарата L-лизин-эсцинат в современной стратегии нейропротекции. Вопросы экспериментальной и клинической медицины. 2008;2(12):39–49. [Ostrovaya TV. The role of L-lysine-ascent in modern strategies of neuroprotection. *Voprosy eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2008;2(12):39–49. (In Russ.).]
- Волошин ПВ, Малахов ВА, Загородняя НА. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции. *Международный неврологический журнал*. 2007;(2):15–20. [Voloshin PV, Malakhov VA, Zagorodnyaya NA. Endothelial dysfunction in patients with cerebral ischemic stroke: gender, age, disease severity, new opportunities for medical correction. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2007;(2):15–20. (In Russ.).]
- Никонов ВВ, Савицкая ИБ, Павленко АЮ. Клинические аспекты лечения отека мозга. Медицина неотложных состояний. 2007;(4):28–36. [Nikonov VV, Savitskaya IB, Pavlenko AYu. Clinical aspects of brain edema treatment. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2007;(4):28–36. (In Russ.).]
- Никонов ВВ, Савицкая ИБ. Острая церебральная недостаточность: место L-лизина эсцината. Медицина неотложных состояний. 2010;(3):39–42. [Nikonov VV, Savitskaya IB. Acute cerebral insufficiency: place of L-lysine ascent. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2010;(3):39–42. (In Russ.).]
- Яснецов ВВ, Новиков ВЕ. Фармакология отека головного мозга. Москва: ВИНТИ; 1994. [Yasnetsov VV, Novikov VE. *Farmakologiya oteka golovnogo mozga* [Pharmacology of cerebral edema]. Moscow: VINITI; 1994.]
- Frick RW. Three treatment for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutin, and Daflon. *Angiology*. 2000 Mar;51(3):197–205.
- Marhuenda E, Alarcon de la Lastra C, Martin MJ. Antisecretory and gastroprotective effects of aescin in rats. *Gen Pharmacol*. 1994 Oct;25(6):1213–9.
- Reparile: a selective anti-oedematous and anti-inflammatory agent. *Koln: Madaus A.Y.*;1989; 34 p.
- Пулик АР, Тимченко НД, Изай НИ и др. Опыт применения L-лизина эсцината при острой сосудистой патологии головного мозга. *Новости медицины и фармации*. 2005;14(174):10. [Pulik AR, Timchenko ND, Izai NI, et al. Experience in the use of L-lysine ascent in acute vascular pathology of the brain. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2005;14(174):10. (In Russ.).]
- Гафуров БГ. Эффективность противоотечного препарата L-лизина эсцината при церебральном инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;12(2):31–4. [Gafurov BG. Efficiency of antiedematous drug L-lysine ascent for cerebral stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;12(2):31–4. (In Russ.).]
- Никонов ВВ, Савицкая ИБ. Новые возможности комбинированной нейропротекции в лечении ишемического инсульта. *Нейронауки*. 2007;3(1-2):85–8. [Nikonov VV, Savitskaya IB. New possibilities of combined neuroprotection in the treatment of ischemic stroke. *Neironauki*. 2007;3(1-2):85–8. (In Russ.).]
- Визир ВА, Волошина ИН, Визир ИВ. Оптимизация терапевтической тактики купирования церебральных гипертонических кризов. *Международный неврологический журнал*. 2007;(5):54–8. [Vizir VA, Voloshina IN, Vizir IV. Therapeutic tactics optimization for cerebral edema hypertensive crises relief. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2007;(5):54–8. (In Russ.).]
- Балатанова ЕА, Вольный ИФ, Пешков ЮВ. Показания к применению L-лизина эсцината и методика использования на догоспитальном этапе. Медицина неотложных состояний. 2007;(5):91–3. [Balatanova EA, Vol'nyi IF, Peshkov YuV. Indications for use of L-lysine ascent and methods of use in the prehospital. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2007;(5):91–3. (In Russ.).]
- Мищенко ТС. Сосудистая дисфункция в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии и возможности ее коррекции. *Здоровье Украины*. 2011;3(18):19. [Mishchenko TS. Vascular dysfunction in the pathogenesis of dyscirculatory encephalopathy and possibilities of its correction. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2011;3(18):19. (In Russ.).]

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