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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕЙРО НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
д.м.н., проф. В.А. Парфенов

EDITOR-IN-CHIEF
Prof. V.A. Parfenov, MD

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ
Д-р Ежи Майковски, президент Противоэпилептической 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 Перукка, профессор, президент Международной противоэпилептической лиги, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

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

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

2015, том 7, № 2

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

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):1–107.

Отпечатано в типографии **ООО «Деком».**

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

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**

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

Фонякин А.В.
К 5-летию клинического применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий **4**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Кичук И.В., Петрова Е.А., Георгиевская Н.А.
Изменения биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультной депрессией и апатией **10**

Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р.
Симптомы патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов после церебрального инсульта **16**

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Лукшина А.А., Зайцев О.С., Нагорская И.А., Усачев Д.Ю., Лукшин В.А.
Психопатологические проявления множественных менингиом правого полушария **22**

Попова Т.Е., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Николаева Т.Я., Кантимирова Е.А., Исаева Н.В., Шнайдер В.А., Панина Ю.С., Дюжакова А.В., Дюжаков С.К.
Герпес-вирус-ассоциированые поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая **28**

Головачева В.А., Парфенов В.А., Захаров В.В.
Лечение хронической ежедневной головной боли с использованием дополнительных и альтернативных методов **35**

Менделевич Е.Г., Фаттахова Ч.С., Богданов Э.И.
Гипертрофический пахименингит: современные критерии диагностики и дифференциации (клиническое наблюдение и обзор литературы) **42**

Замерград М.В.
Головокружение при инсульте **47**

Исайкин А.И., Головачева В.А., Кузнецов И.В.
Ведение пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины **52**

ОБЗОРЫ

Парфенов В.А., Антоненко Л.М.
Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением **56**

Овезов А.М., Князев А.В., Пантелеева М.В., Лобов М.А., Борисова М.Н., Луговой А.В.
Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании **61**

Шавловская О.А.
Нарушение функции нейромоторного аппарата верхних конечностей, вызванное локальной вибрацией **67**

Тювина Н.А., Балабанова В.В., Воронина Е.О.
Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин **75**

Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е., Самхаева Н.Д., Щеглова Н.С.
Нервно-мышечные нарушения при хронической алкогольной интоксикации **80**

Дамулин И.В.
Падения и мозжечковая атаксия **86**

Пизова Н.В.
Когнитивные нарушения при некоторых сердечно-сосудистых и соматических заболеваниях **93**

ИНФОРМАЦИЯ

Медведев В.Э.
Межвузовская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы» **101**

CONTENTS

LECTURE

Fonyakin A.V.
The fifth anniversary of clinical use of new oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation **4**

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Kichuk I.V., Petrova E.A., Georgievskaya N.A.
Brain bioelectrical activity changes in patients with poststroke depression and apathy **10**

Kutlubaev M.A., Akhmadeeva L.R.
The symptoms of pathological fatigue, apathy, and depression in patients after stroke **16**

CLINICAL OBSERVATONS

Lukshina A.A., Zaitsev O.S., Nagorskaya I.A., Usachev D.Yu., Lukshin V.A.
Psychopathological manifestations of multiple meningiomas in the right hemisphere **22**

Popova T.E., Shnayder N.A., Petrova M.M., Nikolaeva T.Ya., Kantimirova E.A., Isaeva N.V., Shnayder V.A., Panina Yu.S., Dyuzhakova A.V., Dyuzhakov S.K.
Herpesvirus-associated central and peripheral nervous system involvement: two clinical cases **28**

Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Zakharov V.V.
Treatment for chronic daily headache by using auxiliary and alternative methods **35**

Mendelevich E.G., Fattakhova C.S., Bogdanov E.I.
Hypertrophic pachymeningitis: Current criteria for diagnosis and differentiation (Clinical case and review of literature) **42**

Zamergrad M.V.
Dizziness in stroke **47**

Isaikin A.I., Golovacheva V.A., Kuznetsov I.V.
Management of patients with acute nonspecific low back pain **52**

REVIEWS

Parfenov V.A., Antonenko L.M.
Major diseases manifesting as vestibular vertigo: Treatment and rehabilitation **56**

Ovezov A.M., Knyazev A.V., Panteleeva M.V., Lobov M.A., Borisova M.N., Lugovoy A.V.
Postoperative encephalopathy: Pathophysiological and morphological bases of its prevention under general anesthesia **61**

Shavlovskaya O.A.
Upper extremity neuromotor dysfunction caused by local vibration **67**

Tyuvina N.A., Balabanova V.V., Voronina E.O.
Gender features of depressive disorders in women **75**

Emelyanova A.Yu., Zinovyeva O.E., Samkhaeva N.D., Shcheglova N.S.
Neuromuscular disorders in chronic alcohol intoxication **80**

Damulin I.V.
Falls and cerebellar ataxia **86**

Pizova N.V.
Cognitive impairments in some cardiovascular and somatic diseases **93**

INFORMATION

Medvedev V.E.
Interuniversity Scientific and Practical Conference on Psychosomatic Medicine in Russia: Advances and Prospects **101**

Фонякин А.В.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

К 5-летию клинического применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий

Возможности антитромботической терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) существенно расширились после разработки и внедрения в клиническую практику новых оральных антикоагулянтов (НОАК). Начало клинического применения НОАК открыло новую страницу пероральной антикоагулянтной терапии, направленной на профилактику тромбоэмболических осложнений при ФП. Первым НОАК, зарегистрированным в 2010 г., является дабигатрана этексилат. После окончания исследования RE-LY, на протяжении 5 лет клинического применения, положительный профиль безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 200 тыс. пациентов почти из 100 стран мира. Одним из наиболее крупных независимых исследований Комитета по контролю пищевых и лекарственных продуктов США (The Food and Drug Administration – FDA) в системе Medicare явилось обсервационное когортное изучение результатов приема оральных антикоагулянтов более чем у 134 тыс. пациентов. Показано, что в группе дабигатрана риск ишемического инсульта, внутричерепного и внутримозгового кровоизлияния, а также смерти по сравнению с группой варфарина был статистически значимо ниже. Частота больших кровотечений и всех кровотечений, потребовавших госпитализации, и инфаркта миокарда была сопоставима. Большие желудочно-кишечные кровотечения чаще регистрировались при лечении дабигатраном. По результатам данного исследования в системе Medicare сделан вывод, что дабигатран характеризуется благоприятным соотношением польза/риск и не требуется дополнительных изменений действующей инструкции и рекомендаций по его использованию.

Ключевые слова: *фибрилляция предсердий; профилактика инсульта; дабигатрана этексилат.*
Контакты*: Андрей Викторович Фонякин;* ***fonyakin@mail.ru***
Для ссылки: *Фонякин АВ. К 5-летию клинического применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):4–9.*

The fifth anniversary of clinical use of new oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation

Fonyakin A.V.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

The possibilities of antithrombotic therapy for prevention of thromboembolic events in non-valvular atrial fibrillation (AF) have been significantly expanded after the development and introduction of new oral anticoagulants (NOACs) into clinical practice. Starting the clinical use of NOACs has opened a new page in oral anticoagulant therapy aimed at preventing thromboembolic events in AF. Dabigatran etexilate is the first NOAC that was registered in 2010. After completion of the RE-LY trial, the positive safety and efficacy profile of dabigatran has been confirmed in real practice of over 5 years of clinical use in more than 200,000 patients from nearly 100 countries. An observational cohort study of oral anticoagulants used in more than 134,000 patients was one of the largest independent studies of the Food and Drug Administration (FDA) in the Medicare system. In the dabigatran group, the risk of ischemic stroke, intracranial and intracerebral hemorrhage, and death was statistically significantly lower than in the warfarin group. The incidence of major and all hemorrhages requiring hospitalization, as well as myocardial infarction was comparable. Profuse gastrointestinal bleeding was more common with dabigatran. This study in the Medicare system has demonstrated a favorable benefit/risk ratio for this drug and this requires no additional changes in the current instructions and recommendations for its use.

Key words: *atrial fibrillation; prevention of stroke; dabigatran etexilate.*
Contact*: Andrei Viktorovich Fonyakin;* ***fonyakin@mail.ru***
For reference: *Fonyakin AV. The fifth anniversary of clinical use of new oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):4–9.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-4-9*

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца и обусловливает приблизительно треть госпитализаций по поводу этой патологии. Нарушение гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному повышению заболеваемости, смертности и стоимости медицинского обслуживания [1]. К факторам риска ФП относят пожилой возраст, артериальную гипер-

тензию, приобретенные пороки сердца, хроническую сердечную недостаточность, коронарную болезнь сердца, кардиомиопатии [2, 3].

ФП – самая частая причина кардиогенной церебральной эмболии. С данной аритмией ассоциируется до 40% всех ишемических инсультов [4, 5]. По этиологии и течению выделяют клапанную и неклапанную, идиопатическую, впервые выявленную, рецидивирующую, пароксизмальную, персистирующую и постоянную ФП [6]. Термин «неклапанная» ФП применяется в тех случаях, когда у пациента нет ревматического митрального стеноза, протезированных клапанов сердца или интервенционных вмешательств на митральном клапане [7]. У больных с неклапанной ФП риск церебральных осложнений в 5–6 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, а при ФП на фоне ревматического митрального поражения – в 18 раз выше [6].

Лечение больных с ФП направлено на уменьшение симптомов, обусловленных аритмией, и профилактику связанных с ФП тяжелых осложнений, таких как сердечная недостаточность и тромбоэмболические нарушения. Этих целей следует добиваться параллельно, особенно при впервые выявленной ФП. Методы профилактики осложнений, связанных с ФП, включают антитромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и адекватное лечение сопутствующих заболеваний сердца. При этом первоочередными задачами являются решение о проведении антитромботической терапии и выбор соответствующего средства [6].

До 2009 г. эффективность различных медикаментозных режимов профилактики инсульта при неклапанной ФП с использованием антитромботических средств была изучена в 33 рандомизированных (плацебоконтролируемых и сравнительных) исследованиях, включавших более 60 тыс. пациентов [8]. Наибольшая польза наблюдалась при контролируемом приеме антагониста витамина К (АВК) варфарина: по сравнению с плацебо отмечалось снижение относительного риска (ОР) тромбоэмболического инсульта на 68%, в то время как при применении ацетилсалициловой кислоты (АСК) – только на 22% [9]. Важнейшим условием эффективности и безопасности терапии АВК оказалось поддержание уровня международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–3,0, который следует рассматривать в качестве целевого [10]. Именно при устойчивом поддержании гипокоагуляции в этом диапазоне можно ожидать минимизации риска развития ишемического инсульта и внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) [11].

Однако уже в начале 50-х годов наступило первое осознание проблем, связанных с индивидуальной чувствительностью при подборе дозы АВК. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона МНО и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма являются основными причинами существенного ограничения его клинического применения [12]. Более того, выяснилось, что при лечении варфарином сложно стабильно удерживать МНО в целевом терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований [13], в США среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% периода наблюдения. Перечисленные ограничения послужили причиной поиска новых способов профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП.

Первым новым оральным антикоагулянтом (НОАК), доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП и одобренным в октябре 2010 г. Комитета по контролю пищевых и лекарственных продуктов США (The Food and Drug Administration – FDA) для клинического применения, явился селективный конкурентный прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат [14].

В исследование RE-LY, результаты которого послужили основанием для клинической регистрации препарата, были включены пациенты с неклапанной ФП и дополнительными факторами риска инсульта, которым слепым методом назначали дабигатран в фиксированных дозах (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0) [14]. Как показали результаты исследования, у больных с ФП при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день частота инсульта и системных эмболий была сходной с таковой на фоне приема варфарина, в то же время отмечена более низкая частота серьезных кровотечений. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином сопровождалось более низкой частотой инсульта и системных эмболий и сопоставимой частотой всех кровотечений. При этом ОР геморрагического инсульта у больных, получавших обе дозы дабигатрана, был ниже в среднем на 74% по сравнению с группой варфарина.

Следующим НОАК, зарегистрированным для клинического применения по показаниям «профилактика инсульта и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП», стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [15]. По данным исследования, ривароксабан не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте геморрагических и других нежелательных реакций. ОР геморрагического инсульта в группе ривароксабана был ниже на 40% по сравнению с группой варфарина.

Сходные результаты получены и в более позднем сравнительном исследовании ARISTOTLE [16], в котором проведено сравнение прямого ингибитора фактора Ха апиксабана с варфарином. Апиксабан характеризовался более высокой эффективностью в отношении кумулятивной конечной точки, включавшей инсульт и системные тромбоэмболические осложнения, и лучшей безопасностью по сравнению с варфарином [17].

За 5 лет клинического применения дабигатрана этексилата зарегистрированы и внесены в современные мировые и отечественные рекомендации по профилактике инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП и другие НОАК [6, 18–21]. Во всех рекомендациях отмечено, что у больных с неклапанной ФП для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий препаратами первой линии наряду с варфарином являются дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Весной этого года в США и Европейском медицинском агентстве по показаниям «профилактика инсульта

и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП» получил одобрение еще один прямой ингибитор Ха фактора эдоксабан.

После окончания контролируемых клинических испытаний проведен постмаркетинговый анализ эффективности и безопасности НОАК в реальной мировой практике и оценки «чистой» клинической пользы, которая основывалась на соотношении между рисками ишемического инсульта и ВЧК при применении пероральной антикоагулянтной терапии [22]. Оценка данных национальных регистров больных с ФП в США и Дании, предпринятая в 1997–2008 гг., показала, что «чистая» клиническая польза от применения варфарина по сравнению с отсутствием антитромботической терапии либо приемом АСК закономерно повышается по мере нарастания риска инсульта и системных тромбоэмболических осложнений (рис. 1). На основании результатов завершенных контролируемых исследований НОАК с помощью расчетной математической модели было показано, что в условиях низкого риска кровотечений (HAS-BLED<2) и низкого либо умеренного риска инсульта (CHA_2DS_2-VASc=0–1) для всех НОАК (в большей степени – для дабигатрана) начинает обозначаться «чистая» клиническая польза. При высоком риске инсульта (CHA_2DS_2-VASc=2–9) польза при лечении всеми НОАК возрастала и продолжала превышать таковую при назначении варфарина (рис. 1).

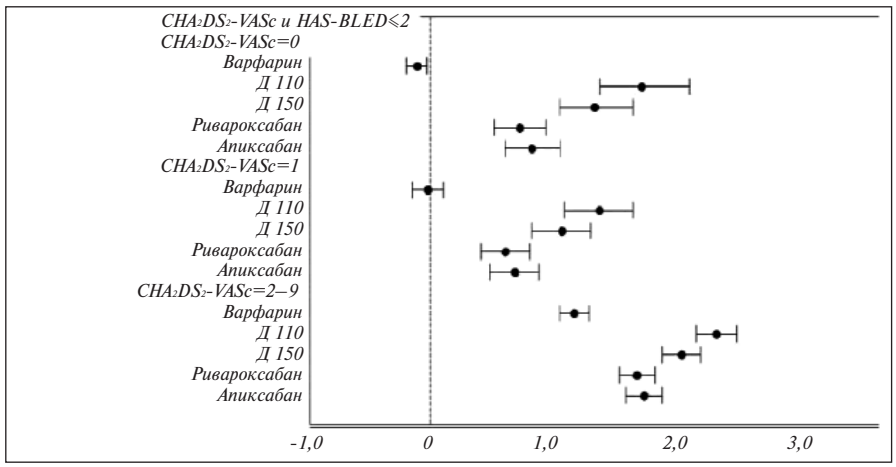


Рис. 1. *«Чистая» клиническая польза различных режимов антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП у пациентов с низким риском кровотечений и различным риском тромбоэмболических осложнений [22]. Здесь и на рис. 2, 4: Д 110 – дабигатран 110 мг 2 раза в день; Д 150 – дабигатран 150 мг 2 раза в день*

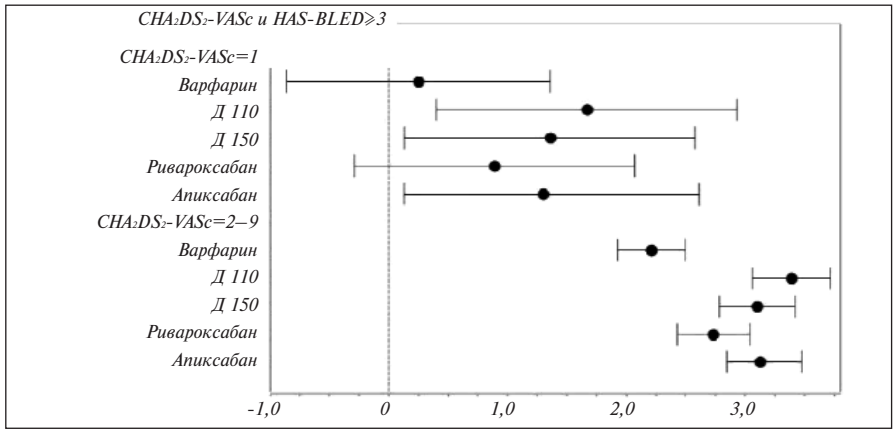


Рис. 2. *«Чистая» клиническая польза различных режимов антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП у пациентов с высоким риском кровотечений и различным риском тромбоэмболических осложнений [22]*

При высоком риске кровотечений (HAS-BLED⩾2) и умеренном риске инсульта (CHA_2DS_2-VASc=1) наибольшая клиническая польза отмечалась на фоне терапии дабигатраном и апиксабаном, в то время как при лечении варфарином она отсутствовала. При увеличении риска тромбоэмболических осложнений все три НОАК превосходили варфарин по положительному балансу между эффективностью и безопасностью (рис. 2).

В представленных расчетах обращает на себя внимание одна особенность, которая в будущем может дать повод к изменениям рекомендаций по антитромботической терапии при неклапанной ФП. Так, по существующему положению при низком риске инсульта (CHA_2DS_2-VASc=0) антитромботическое лечение не проводится, при умеренном риске (CHA_2DS_2-VASc=1) возможны варианты, подразумевающие как отсутствие, так и проведение данного лечения. Однако эти рекомендации базируются на результатах, полученных при лечении варфарином, когда при низком или умеренном риске инсульта «чистая» клиническая польза от применения варфарина находится на нулевой отметке или в диапазоне отрицательных величин (см. рис. 1 и 2). В то же время применение НОАК при ФП даже при низком риске инсульта ассоциировалось с увеличением благоприятного соотношения польза/риск, что может послужить предпосылкой к специальному тестированию результативности использования НОАК при низком дополнительном риске инсульта и системных тромбоэмболических осложнений.

Несомненный интерес представляет реальная история практического применения НОАК. Одним из первых постмаркетинговых исследований, предоставивших важную информацию об эффективности и безопасности клинического использования дабигатрана, было крупное наблюдательное исследование RELY-ABLE. Оно было запланировано для получения дополнительных сведений о долгосрочных эффектах лечения больных, включенных в завершенное исследование RE-LY [23]. Исследование RELY-ABLE проиллюстрировало безопасность продолженного лечения большой когорты пациентов, страдающих неклапанной ФП [24]. Сравнение двух доз дабигатрана не обнаружило статистически значимых различий в частоте инсульта и смерти. Различий между двумя дозами в отношении клинической

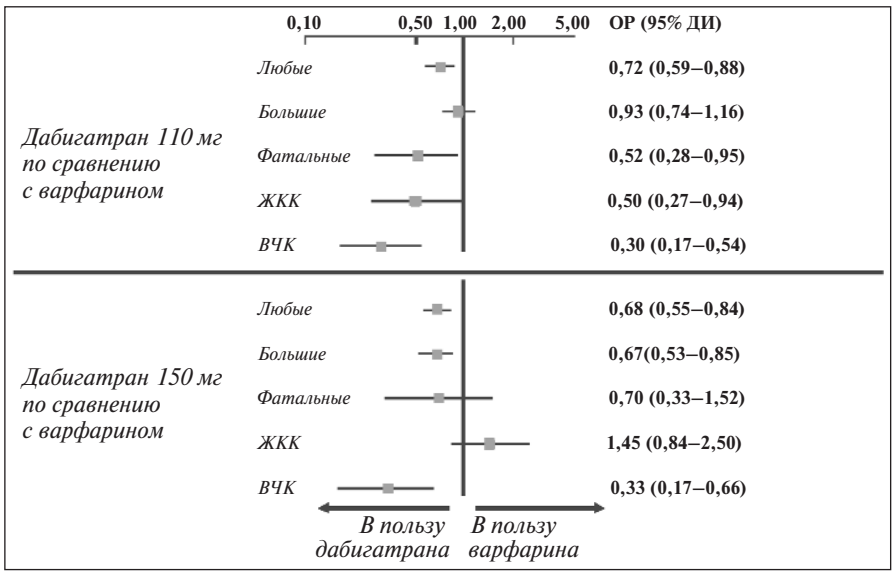


Рис. 3. *ОР кровотечений для обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином. Адаптировано из [28]. Здесь и на рис. 4, 5: ДИ – доверительный интервал*

эффективности дабигатрана с учетом частоты инсульта, кровотечений и смерти также не получено.

В последующих популяционных исследованиях, включая регистры, данные страховой медицины, наблюдательные программы, вопросам результативности лечения НОАК также уделялось пристальное внимание. По мере накопления опыта и знаний становились все более отчетливыми клиническая эффективность и безопасность применения первого НОАК дабигатрана, имеющего наиболее длительную практическую историю. Особого внимания заслуживает информация «Системы сообщений о частоте нежелательных побочных явлений» FDA, где с октября 2010 г. по декабрь 2011 г. фиксировали уведомления о желудочно-кишечных кровотечениях (ЖКК) и ВЧК у больных с ФП, впервые начавших принимать дабигатран (n=12 182) и варфарин (n=120 020). Была зарегистрирована меньшая частота сообщений о ЖКК и ВЧК при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином [25]. Это позволило сделать вывод, что применение дабигатрана в соответствии с рекомендациями способно принести существенную пользу при минимизации риска геморрагических осложнений.

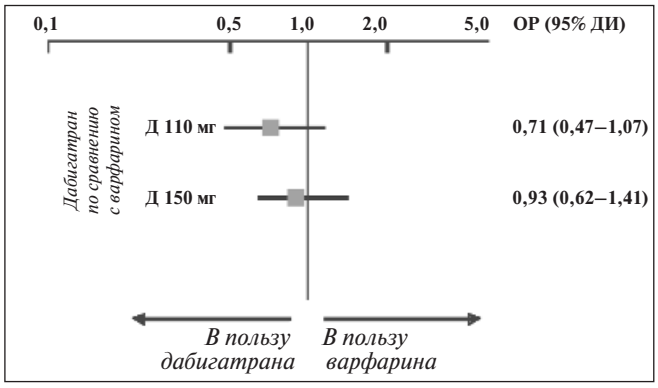


Рис. 4. *ОР коронарных осложнений у больных с неклапанной ФП при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином. Адаптировано из [29]*

На протяжении 5 лет клинического применения положительный профиль безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 200 тыс. пациентов почти из 100 стран мира. Одним из крупных динамических наблюдений за пациентами с ФП стало датское национальное когортное обсервационное исследование (датский регистр), в котором отражены различные аспекты применения дабигатрана и варфарина в реальной практике. В первых отчетах о деятельности регистра отмечена сходная частота инсульта, системных эмболий и больших кровотечений при лечении дабигатраном (обе дозы) по сравнению с варфарином. При этом смертность, ВЧК, легочные тромбоэмболии и инфаркт миокарда (ИМ) реже регистрировались в группе дабигатрана. Не зафиксировано увеличения риска кровотечений и ИМ в подгруппе пациентов, получавших дабигатран, даже при лечении более 1 года [26, 27].

В дальнейшем вновь была детально проанализирована частота больших кровотечений, любых кровотечений, ВЧК, фатальных кровотечений, ЖКК у пациентов с ФП, впервые использующих дабигатран и принимающих варфарин [28]. Средняя продолжительность последующего наблюдения составила 13 мес.

Был отмечен общий профиль безопасности при использовании дабигатрана у лиц без опыта приема пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином, как в отношении любых кровотечений, так и ВЧК (рис. 3). Частота ЖКК и фатальных кровотечений при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день была сопоставима с таковой при лечении варфарином.

Также в рамках датского регистра были проанализированы случаи ишемии миокарда у пациентов, получающих дабигатран или варфарин [29]. Проводилось сравнение частоты развития ИМ, нестабильной стенокардии, остановки сердца и любых случаев ишемии миокарда (включая фатальные). Анализировали пациентов с ФП, стратифицированных исходя из предшествующего применения АВК: 4818 новых «пользователей» дабигатрана, 8133 новых «пользователей» варфарина. Средняя продолжительность наблюдения составила 16 мес.

По результатам исследования ОР, частота коронарных осложнений в группах, получавших дабигатран 110 и 150 мг дважды в день, была сопоставима с таковой при лечении варфарином (рис. 4). Таким образом, в очередной раз было продемонстрировано, что дабигатран обеспечивает эффективную профилактику инсульта без ущерба для коронарной безопасности.

Еще одной важной стороной датского регистра явился анализ частоты инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при вторичной профилактике инсульта среди пациентов, перенесших ишемический инсульт и впервые начавших терапию антикоагулянтом (дабигатран или варфарин) либо переведенных с варфарина на дабигат-

ран. Отмечено, что перевод на дабигатран ассоциировался с увеличением риска инсульта/транзиторной ишемической атаки для обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином [30]. Было показано, что у больных, впервые начавших прием дабигатрана, по сравнению с пациентами, впервые начавшими прием варфарина, частота инсульта/транзиторной ишемической атаки была сходной или даже ниже.

Одним из наиболее крупных независимых исследований FDA в системе Medicare явилось обсервационное когортное изучение результатов приема пероральных антикоагулянтов на основе информации об обращениях за страховой выплатой и административных данных. В исследовании проводилось сравнение частоты ишемического инсульта, ВЧК, больших ЖКК, острого ИМ и смертности при лечении дабигатраном и варфарином. Подвергнуты анализу более 134 тыс. новых пациентов с неклапанной ФП, ранее не принимавших пероральные антикоагулянты [31]. Проанализированы равные группы пациентов, принимающих дабигатран (n=67 207) и варфарин (n=67 207). Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день получали 56 576 (84%) больных, остальным пациентам назначали препарат в дозе 75 мг 2 раза в день. Последняя доза разрешена к применению в США у пациентов с умеренной почечной недостаточностью. Возраст пациентов был 65 лет и старше. Исследование началось с момента регистрации дабигатрана (октябрь 2010 г.) и продолжалось до начала января 2013 г. Продолжительность наблюдения составила 37 500 пациентов-лет.

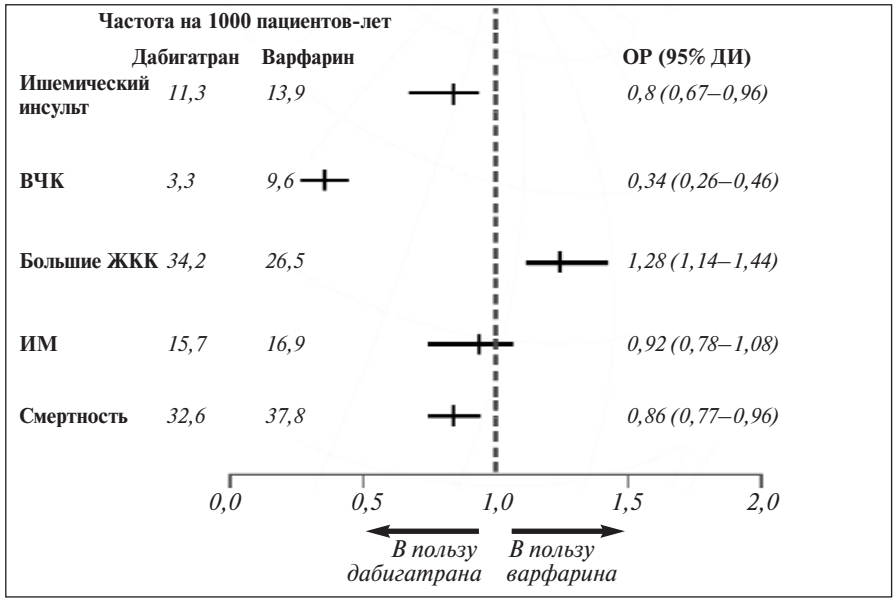


Рис. 5. *Результаты наблюдательного исследования в системе Medicare. Адаптировано из [31]*

В результате было показано, что в группе дабигатрана риск ишемического инсульта, ВЧК, а также смерти по сравнению с группой варфарина был статистически значимо ниже (рис. 5). Частота больших кровотечений и всех кровотечений, потребовавших госпитализации, и ИМ была сопоставима. Большие ЖКК чаще регистрировались при приеме дабигатрана.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что профиль эффективности и безопасности дабигатрана в реальной клинической практике соответствует таковому в исследовании RE-LY. По результатам исследования в системе Medicare был сделан вывод, что дабигатран на протяжении нескольких лет пострегистрационного применения продолжает демонстрировать благоприятное соотношение польза/риск и не требуется дополнительных изменений действующей инструкции и рекомендаций по его использованию.

Таким образом, профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП за последние 5 лет вышла на новый качественный уровень. Сегодня НОАК занимают ведущие позиции в качестве средств первого выбора при неклапанной ФП. Фиксированный режим дозирования, предсказуемая антикоагуляция, отсутствие повторного контроля свертываемости крови и перманентного титрования дозы позволили этим препаратам занять лидирующие позиции среди антитромботических средств, используемых для профилактики ишемического инсульта. Богатый мировой опыт пострегистрационного клинического применения дабигатрана этексилата подтвердил благоприятное соотношение польза/риск при условии соблюдения всех рекомендаций по режиму дозирования. Дальнейшее увеличение числа пациентов, нуждающихся в адекватной терапии НОАК и получающих ее, будет способствовать накоплению глобального опыта и возможному расширению показаний к повседневному применению этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Go AS, Hylek EM, Philips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370–5.
2. Суслина ЗА, Гераскина ЛА, Фонякин АВ. Артериальная гипертония и инсульт: связь и перспективы профилактики. Атмосфера. Кардиология. 2001;(1):5–7. [Suslina ZA, Geraskina LA, Fonyakin AV. Hypertension and stroke: relationship and prospects for prevention. Atmosfera. *Kardiologiya*. 2001;(1):5–7. (In Russ.)].
3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009 Dec 1;104(11):1534–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.022.
4. Суслина ЗА, Танашян ММ, Петрова ЕА и др. Патогенетические аспекты кардиогенных ишемических инсультов. Клиническая медицина. 2001;(5):15–9. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Petrova EA i dr. Pathogenetic aspects of cardiogenic ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2001;(5):15–9. (In Russ.)].
5. Фонякин АВ, Гераскина ЛА, Суслина ЗА. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта. Клиническая медицина 2002;(1):25–8. [Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Cardiac pathology in various pathogenic subtypes of ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2002;(1):25–8. (In Russ.)].

6. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва; 2012. [Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. *Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh*. Moskva; 2012. (In Russ.)].
7. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2246–80. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857–67.
9. Bousser MG. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 3:12–9. doi: 10.1159/000209261. Epub 2009 May 14.
10. The Medical Research Council`s General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet*. 1998 Jan 24;351(9098):233–41.
11. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for the patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996 Aug 22;335(8):540–6.
12. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000 Apr 10;160(7):967–73.
13. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009 Apr;15(3):244–52.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, 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.
15. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban – once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159(3):340.e1–347.e1.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ,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.
17. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):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;6(S2):7–14. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14
18. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic Therapy for atrial fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e531S–75S. doi: 10.1378/chest.11-2304.
19. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719–47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24.
20. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Dec;43(12):3442–53. doi: 10.1161/STR.0b013e318266722a. Epub 2012 Aug 2.
21. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160–236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
22. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: A modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012 Mar;107(3):584–9. doi: 10.1160/TH11-11-0784. Epub 2011 Dec 21.
23. Connoly SJ, Walentin L, Ezekowitz MD, et al. The long-term multicenter observation study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*. 2013 Jul 16;128(3):237–43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139. Epub 2013 Jun 14.
24. Фонякин АВ. Дабигатрана этексилат при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной практике и перспективы его применения для профилактики инсульта. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2014;6(2):44–50. [Fonyakin AV. Dabigatran etexilate for nonvalvular atrial fibrillation in real practice and promises for its use to prevent stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2):44–50. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-44-50
25. Southworth MR, Reichman ME, Under EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1272–4. doi: 10.1056/NEJMp1302834. Epub 2013 Mar 13.
26. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real world» patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4;61(22):2264–73. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.020. Epub 2013 Apr 3.
27. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a national study. *BMJ Open* 2013; 3: e 002758.
28. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014 Jul;127(7):650–656.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. Epub 2014 Feb 13.
29. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial ischemic events in «real world» patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):329–336.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. Epub 2013 Dec 19.
30. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: a nationwide cohort study. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12):1172–8.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.023. Epub 2014 Sep 1.
31. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2):157–64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. Epub 2014 Oct 30.

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

Кичук И.В., Петрова Е.А., Георгиевская Н.А.
Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, Москва, Россия
117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Изменения биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультной депрессией и апатией

Цель *исследования – изучение особенностей биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультными апатическими и депрессивными расстройствами.*

Пациенты и методы. *В исследование включено 175 пациентов (84 мужчины, 91 женщина) с впервые возникшим церебральным инсультом различной локализации. У 107 (61%) из них в течение года после начала заболевания наблюдались депрессивные расстройства (n=41, 38 %) и апатия (n=66, 62%). В контрольную группу вошли 68 (39%) больных без постинсультных аффективных расстройств. Средний возраст больных основной группы – 66±10 лет, контрольной группы – 68±11 лет.*

Оценку тяжести состояния и выраженности неврологического дефицита осуществляли с помощью шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Выполняли электроэнцефалографию (ЭЭГ), компьютерную и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Для диагностики депрессии использовали критерии DSM-IV, для оценки психических расстройств – шкалу Гамильтона (HAM-D) и краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE). Рассчитывали индексы мощности основных ритмов в пораженном и непораженном полушариях, а также коэффициент переднезаднего распределения альфа-ритма, коэффициент межполушарной асимметрии.

Результаты и обсуждение. *Показано, что компьютерные методы обработки ЭЭГ позволяют выявить характерные особенности биоэлектрической активности головного мозга у больных с различными видами аффективных расстройств в остром, раннем и позднем восстановительном периоде инсульта. У пациентов с аффективными расстройствами обнаружены изменения биоэлектрической активности головного мозга преимущественно в быстром частотном поддиапазоне ЭЭГ, что свидетельствует о дисфункции срединных структур головного мозга. У пациентов с постинсультной депрессией взаимосвязь показателей шкалы выраженности депрессивных расстройств и мощности биоэлектрической активности в медленном и альфа-диапазонах выявлена преимущественно в остром периоде инсульта, тогда как взаимосвязь с мощностью ЭЭГ в бета-диапазоне отмечалась отсроченно.*

Ключевые слова: *постинсультные депрессивные расстройства; постинсультная апатия; бета-ритм; электроэнцефалография.*
Контакты*: Елизавета Алексеевна Петрова;* ***elizapetr@rambler.ru***
Для ссылки: *Кичук ИВ, Петрова ЕА, Георгиевская НА. Изменения биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультной депрессией и апатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):10–15.*

Brain bioelectrical activity changes in patients with poststroke depression and apathy

Kichuk I.V., Petrova E.A., Georgievskaya N.A.
Department of Fundamental and Clinical Neurology and Neurosurgery, Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117513

Objective*: to study the specific features of brain bioelectrical activity in patents with poststroke apathy and depressive disorders.*

Patients and methods. *The investigation enrolled 175 patients (84 men and 91 women) with new-onset cerebral stroke at different sites. A total of 107 (61%) patients of them were observed to have depressive disorders (n=41 (38%)) and apathy (n=66 (62%)) within a year after disease onset. A control group included 68 (39%) patients without poststroke affective disorders. The mean age of the study group patients was 66±10 years and that of the control patients was 68±11 years.*

The severity and magnitude of neurological deficit were evaluated using the U.S. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The patients underwent electroencephalography (EEG), brain computed tomography and magnetic resonance imaging. The investigators used diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) criteria to diagnose depression and the Hamilton depression rating scale (HAM-D) and the mini-mental status examination (MMSE) to evaluate the mental status. The basic rhythmic power indices in the affected and unaffected hemispheres were calculated, as well as anteroposterior alpha rhythm distribution coefficient and interhemispheric asymmetry coefficient.

Results and discussion. *The computer EEG analysis was shown to identify the hallmark characteristics of brain bioelectric activity in patients with different types of affective disorders in the acute, early and late recovery periods of stroke. The patients with affective disorders were found*

to have brain bioelectrical activity changes predominantly in the rapid frequency sub-band on EEG, suggesting midbrain structural dysfunction. In the patients with poststroke depression, depressive disorder scale scores were related to the power of bioelectric activity in the slow and alpha frequency bands manly in the acute stroke period whereas those were correlated with the EEG beta band power in the delayed period.

Key words: *poststroke depressive disorders; poststroke apathy; beta rhythm; electroencephalography.*
Contact*: Elizaveta Alekseevna Petrova;* ***elizapetr@rambler.ru***
For reference: *Kichuk IV., Petrova EA., Georgievskaya NA. Brain bioelectrical activity changes in patients with poststroke depression and apathy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):10–15.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-10-15*

На процесс реабилитации больных инсультом большое влияние может оказывать развитие различных психопатологических состояний, среди которых наиболее частыми являются депрессивные расстройства, которые увеличивают длительность госпитализации, замедляют восстановление утраченных неврологических функций, ухудшают качество жизни и увеличивает смертность в течение последующих лет. Однако своевременной диагностике постинсультных аффективных расстройств не уделяется должного внимания, только в 10% случаев эти состояния диагностируются и назначается соответствующая коррекция [1–5].

Предполагается, что нейроанатомическими и патофизиологическими предпосылками для развития постинсультных аффективных расстройств могут быть размер и расположение очага поражения, нейрохимические изменения в постинсультном периоде [6–12].

Для определения функциональной активности мозга в норме и при различных патологических состояниях используется электроэнцефалография. Первые описания выявленных на электроэнцефалограммах (ЭЭГ) изменений у больных инсультом появились в 30–40-е гг. К настоящему времени изменения биоэлектрической активности головного мозга в остром периоде ишемического инсульта достаточно полно изучены, информативность метода доказана множеством экспериментальных и клинических исследований [13, 14].

Значительное количество исследований было посвящено определению прогностически значимых ЭЭГ-критериев восстановления после ишемического инсульта. В случае благоприятного прогноза на ЭЭГ пораженного полушария преобладает быстрая активность (альфа и бета 2), увеличивается суммарная мощность спектра за счет альфа- и бета-диапазона частот, происходит восстановление нормальных зональных различий по альфа-ритму, а также отсутствует или минимально выражена медленноволновая активность в проекции зоны поражения. При неблагоприятном прогнозе чаще наблюдаются «монотонные» спектры без выраженной межполушарной асимметрии, снижение мощности спектров в сторону преобладания медленных волн [13].

В литературе имеется множество данных о связи параметров биоэлектрической активности головного мозга с различными видами эндогенных аффективных расстройств [15]. При депрессии большинство авторов наблюдали тенденцию к десинхронизации или синхронизации ЭЭГ в левом полушарии, реже отмечалась синхронизация ЭЭГ в правом полушарии, усиление медленноволновой активности. Данных об апатических расстройствах недостаточно. Известно, что в паттерне ЭЭГ у таких больных регистрируются медленная активность и выраженная десинхронизация. Хотя апатический компонент может быть частью депрессии, в частности постинсультной, в англоязычной литературе термин «апатия» широко используется для обозначения самостоятельного органического, в том числе сосудистого, расстройства. В этих случаях речь идет скорее о расстройстве мотивации, чем настроения. По данным М.А. Савиной и Е.А. Петровой [16], преобладание апатии наблюдается в 20% случаев постинсультной депрессии. Постинсультная апатия также ассоциируется со старческим возрастом, когнитивным повреждением и снижением повседневной активности.

А.Ф. Изнак и Н.В. Чаянов [17] изучали апатическую депрессию и спектральные параметры ЭЭГ у таких пациентов. Установлена сложная перестройка структуры пространственной частоты ЭЭГ и мощности ритмов: увеличение мощности медленных тета- и дельта-волн в лобно-центральных областях правого полушария, увеличение бета-мощности в левой лобно-центральной области.

Цель исследования – изучение особенностей биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультными апатическими и депрессивными расстройствами.

Пациенты и методы. В исследование включено 175 пациентов (84 мужчины, 91 женщина) с впервые возникшим церебральным инсультом различной локализации в возрасте от 58 до 82 лет, средний возраст – 66,9±11,3 года. У 107 (61%) из них наблюдались постинсультные депрессивные (n=66, 62%) и апатические (n=41, 38%) расстройства (основная группа); 68 (39%) больных без постинсультных аффективных расстройств составили контрольную группу. Средний возраст больных основной группы – 66±10 лет, контрольной группы – 68±11 лет.

Критерии исключения: онкологические заболевания, злоупотребление алкоголем, соматическая патология в стадии декомпенсации, выраженные когнитивные нарушения.

Клиническую оценку тяжести состояния и выраженности неврологического дефицита осуществляли с помощью шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) на 1, 7, 14-е и 28-е сутки и через 3, 6 и 12 мес после начала заболевания.

Диагностику депрессии проводили в соответствии с критериями DSM-IV. Обследование и оценку психического состояния больных осуществляли с использованием клинико-катамнестического метода. Для диагностики апатии использовали критерии Starkstein. Стандартизованную оценку психических расстройств проводили с помощью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D) и краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) на 1, 14, 28-е сут и через 3, 6, 12 мес после начала заболевания.

Для уточнения локализации, размеров и характера поражения выполняли компьютерную и магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Таблица 1. *Значимые различия параметров ЭЭГ у пациентов с аффективными нарушениями и в контрольной группе в различные сроки после инсульта*

Параметр	Срок после инсульта				
	1-е сутки	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Индекс медленных ритмов:					
контрольная группа		0,21 [0,11; 0,31]	0,11 [0,05; 0,17]		
депрессия		0,33 [32,9; 0,42]*	0,24 [0,15; 0,35]**		
апатия		0,37 [0,27; 0,47]*			
Коэффициент переднезаднего распределения альфа-ритма:					
контрольная группа			0,8 [0,5; 0,11]	0,73 [0,43; 0,1]	
депрессия			1,9 [1; 2,8]**	1,0 [0,6; 1,4]*	
апатия					
Индекс или абсолютная мощность бета-ритма:					
контрольная группа	М бета 1 6,5 [4; 10]	И бета 2 0,04 [0,02; 0,05]	И бета 2 0,14 [0,08; 0,20] И бета 1 0,3 [0,2; 0,4]	И бета 1 0,15 [0,1; 0,2] И бета 2 0,06 [0,04; 0,08]	М бета 2 1,5 [0,6; 2,4] М бета 1 3,5 [1,9; 5,1]
депрессия					М бета 2 2,9 [1; 4,8]* М бета 1 9,2 [2,3; 10,7]*
апатия				И бета 1 0,20 [0,18; 0,24]* И бета 2 0,16 [0,15; 0,17]*	М бета 1 7,3 [3,9; 11,7]*

Примечание. Достоверность различий: * – $p<0,05$; **– $p<0,01$.
И бета – индекс мощности бета-ритма (здесь и в табл. 2); М бета – абсолютные значения мощности бета-ритма.

Регистрацию ЭЭГ проводили на 1, 14, 28-е сут, а также через 3, 6, 12 мес после начала заболевания на 19-канальном электроэнцефалографе EEG-24 (MBN, Москва) по международной схеме отведений «10–20» с ипсилатеральным ушным референтным электродом. Частотная полоса пропускания биопотенциалов головного мозга была установлена в диапазоне 0,5–70 Гц, усиление – 70 мкВ. Компьютерный анализ ЭЭГ осуществляли при помощи программ «Нейрокартограф 4.0» фирмы MBN (визуальный и спектральный анализ ЭЭГ). При использовании спектрального анализа рассчитывали индексы мощности основных ритмов в пораженном и непораженном полушариях, а также коэффициент переднезаднего распределения альфа-ритма, коэффициент межполушарной асимметрии (в %).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. При сравнении показателей в основной и контрольной группах применяли параметрический критерий Стьюдента для независимых выборок, а динамику аффективных расстройств оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых выборок. Для изучения взаимосвязи параметров ЭЭГ со степенью выраженности тревожных и депрессивных расстройств использовали ранговые корреляции по Пирсону.

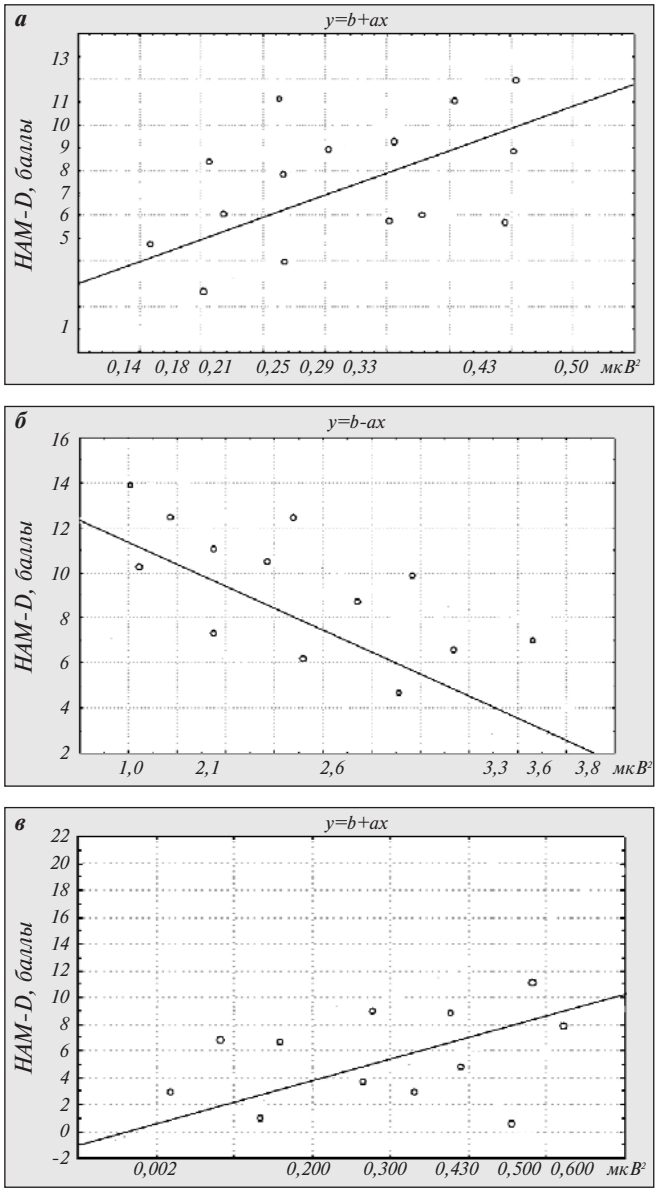
Результаты и обсуждение. Анализ времени появления аффективных расстройств показал, что депрессия возникала в основном в остром (48% случаев) и раннем восстановительном (41%) периодах и значительно реже в позднем восстановительном периоде (11%). Апатические расстройства чаще всего развивались в остром периоде инсульта (63%).

При оценке структуры аффективных нарушений в зависимости от исходной тяжести состояния установлено, что достоверно чаще депрессия развивалась у больных с тяжелым неврологическим дефицитом по сравнению с пациентами, имевшими его меньшую степень ($p<0,05$). Апатические расстройства также чаще коррелировали с исходно более тяжелым неврологическим дефицитом по NIHSS ($r=0,34$; $p=0,001$).

При динамическом исследовании нейрофизиологических показателей в группах с депрессией и апатией наибольшие изменения выявлялись в быстром частотном диапазоне: увеличение мощности бета 1, 2-активности отмечалось начиная с 6-го месяца и до конца периода наблюдения ($p<0,05$).

При оценке индекса медленных ритмов достоверные различия выявлены между показателями у пациентов контрольной группы и пациентов с депрессией спустя 1 и 3 мес после инсульта ($p<0,05$). В подгруппе пациентов с депрессией также отмечалось нарушение переднезаднего распределения альфа-ритма через 3 и 6 мес ($p<0,05$; табл. 1).

Длительно сохраняющиеся изменения биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с аффективными расстройствами преимущественно в быстром частотном поддиапазоне ЭЭГ могут свидетельствовать о более выраженной дисфункции срединных структур головного мозга и нейромедиаторном дисбалансе при наличии психопатологических расстройств [18]. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых показано, что при депрессии преобладает высокочастотная составляющая ЭЭГ, отмечается снижение мощности альфа-активности с нарушением зонального градиента [15, 19].



Корреляция основных частотных диапазонов ЭЭГ со степенью тяжести депрессии по шкале Гамильтона (HAM-D).
а – корреляция индекса дельта-активности со степенью тяжести депрессии на 21–28-е сутки после развития инсульта (мкВ²; r=0,67; p=0,003); б – корреляция индекса альфа-активности со степенью тяжести депрессии на 6-м месяце после развития инсульта (r=-0,87; p=0,004);
в – корреляция индекса бета-активности со степенью тяжести депрессии на 12-м месяце после развития инсульта (r=0,7; p=0,02)

В группе пациентов с депрессией при корреляционном анализе спектральных данных с показателями шкалы Гамильтона получена прямая взаимосвязь индекса мощности дельта-активности с тяжестью депрессии на 21–28-е сутки: чем выше индекс мощности дельта-активности, тем больше тяжесть депрессии (r=0,67; p=0,003; см. рисунок, *а)*. Обнаружена также обратная взаимосвязь индекса мощности альфа-ритма с тяжестью депрессии на 21–28-е сутки и через 6 мес после начала заболевания: чем ниже мощность альфа-ритма, тем больше тяжесть депрессии (r=-0,87; p=0,004; см. рисунок, *б)*. Кроме того, установлена прямая взаимосвязь индекса мощности бета-активности с тяжестью депрессии на 12-м месяце после начала заболевания: чем выше мощность бета-ритма, тем больше тяжесть депрессии (r=0,69; p=0,04; см. рисунок, *в*).

Таблица 2. *Корреляция спектральных показателей с выраженностью неврологического дефицита у пациентов с аффективными нарушениями и в контрольной группе в различные сроки после инсульта*

Период исследования	Основная группа апатия	Основная группа депрессия	Контрольная группа
1-е сутки	Ч бета 2 r=0,6 И альфа r=-0,6	И бета 1 r=0,87 И бета 2 r=0,8	И бета 1 r=-0,4 Ч бета 1 r=-0,3 И дельта r=0,3
1 мес	И дельта r=0,7 И альфа r=-0,5	И бета 1 r= 0,4 И альфа r=-0,7	А п/з r=0,3 И альфа r=-0,4
6 мес			И дельта r=0,6 И альфа r=-0,5
12 мес		И бета 2 r=0,62	И бета 2 r=-0,5

Примечание. И бета – индекс мощности бета-активности; Ч бета – частота бета-активности; А п/з – коэффициент переднезаднего распределения альфа-ритма; И дельта – индекс дельта-активности; И тета – индекс тета-активности; И альфа – индекс альфа-активности.

Таким образом, у больных с постинсультной депрессией взаимосвязь показателей шкалы выраженности депрессивных расстройств и мощности биоэлектрической активности в медленном и альфа-диапазонах выявлялась преимущественно в остром периоде ишемического инсульта, тогда как взаимосвязь с мощностью ЭЭГ в бета-диапазоне отмечалась отсроченно. У больных с постинсультной апатией достоверной связи с тяжестью данного расстройства не получено.

Анализ корреляции нейрофизиологических параметров с тяжестью неврологического дефицита (по шкале NIHSS) показал, что изменения в дельта-, тета- и альфа-диапазоне в контрольной и основной группах были однонаправленными, тогда как в бета-диапазоне – разнонаправленными. Коэффициенты корреляции бета-активности с клиническими показателями представлены в табл. 2. В результате корреляционного анализа в острейшем периоде выявлены отрицательные корреляционные связи в контрольной группе и положительные – в подгруппах с постинсультной депрессией и апатией по индексу бета 1-активности и показателю шкалы NIHSS.

Подобные противоположно направленные соотношения между клиническими показателями и параметрами ЭЭГ могут свидетельствовать о различной природе бета 1, 2-актив-

ности. В контрольной группе они, возможно, носят компенсаторный характер. В группах с постинсультной депрессией и апатией изменения в быстром частотном диапазоне ЭЭГ могут отражать дисбаланс в функционировании медиаторных систем [20, 21].

Через 12 мес также были получены противоположно направленные корреляции индекса бета 2-активности с показателями неврологического дефицита по шкале NIHSS в контрольной (отрицательные) и основной (положительные) группах (см. табл. 2).

В литературе имеются указания на то, что при аффективных расстройствах происходит нарушение синаптической передачи, в первую очередь это относится к тормозным ГАМК-эргическим системам. Как следствие, дезорганизуется нормальный режим взаимодействия нейронов в нервных сетях, осуществляющих обработку сенсорной (экстра- и интероцептивной) и межцентральной информации, а также интеграцию моторной и регуляторной активности [22–24].

Приводятся данные о наличии дисфункции диэнцефальных и подкорковых структур (по типу дефицита торможения) при депрессивных расстройствах. При этом в зависимости от локализации и степени генерализации функциональных нарушений возникают различные расстройства психической деятельности с соответствующими неврологическими нарушениями [15].

Таким образом, установлена тесная взаимосвязь параметров ЭЭГ со степенью выраженности апатических и депрессивных расстройств в различные сроки после церебрального инсульта. Длительно сохраняющиеся изменения биоэлектрической активности у больных с аффективными расстройствами, особенно с апатией, могут свидетельствовать о более выраженной дисфункции срединных структур головного мозга при наличии психопатологических расстройств. Дальнейшие исследования в данной области позволят ожидать в будущем значительных сдвигов в понимании церебральных механизмов постинсультных аффективных расстройств. Это может способствовать разработке точных диагностических тестов для пациентов с высоким риском постинсультных психических заболеваний, созданию новых терапевтических подходов на основе молекулярных механизмов этих заболеваний, выяснению того, каким образом взаимодействие факторов внешней среды и мозга приводит к их развитию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголепова АН. Депрессивные расстройства у больных с цереброваскулярной патологией. В кн.: Справочник поликлинического врача. Москва; 2003. С. 23–7. [Bogolepova AN. Depressive disorders in patients with cerebrovascular disease. In: *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Directory of outpatient physician]. Moscow; 2003. P. 23–7.]
2. Давыдов АТ, Литвинцев СВ, Бутко ДЮ и др. Опыт диагностики и лечения тревожного расстройства в постинсультном периоде у больных, перенесших ишемический инсульт. Русский Медицинский Журнал. 2008;(5):266–70. [Davydov AT, Litvintsev SV, Butko DYu, et al. The experience of diagnosis and treatment of anxiety disorders in post-stroke period in patients after ischemic stroke. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;(5):266–70. (In Russ.)].
3. Вейн АМ, Вознесенская ТГ, Голубев ВЛ, Дюкова ГМ. Депрессии в неврологической практике. Москва: МИА; 2007. 208 с. [Vein AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, Dyukova GM. *Depressii v nevrologicheskoi praktike* [Depression in neurological practice]. Moscow: MIA; 2007. 208 p.]
4. Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. A reappraisal of poststroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 Fall;15(4):422–30.
5. Парфенов ВА. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(4):84–8. [Parfenov VA. Poststroke depression: prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):84–8. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-428
6. Бочкарев ВК, Панюшкина СВ. Электроэнцефалографические исследования при пограничных состояниях. В кн.: Пограничные психические расстройства. Москва; 2000. С. 120–33. [Bochkarev VK, Panyushkina SV. *Electroencephalographic studies in the border states*. In: Pogranichnye psikhicheskie rasstroistva [Borderline mental disorders]. Moscow; 2000. P. 120–33.]
7. Петрова ЕА, Савина МА, Георгиевская НА и др. Постинсультные аффективные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(10):12–7. [Petrova EA, Savina MA, Georgievskaya NA, et al. Post-stroke affective disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;(10):12–7. (In Russ.)].
8. Mayberg HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994 Fall;6(4):428–42.
9. Murphy BE. Steroids and depression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991 May;38(5):537–59.
10. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000;12 Suppl 1:2–19.
11. Петрова ЕА, Брусов ОС, Кичук ИВ. Патогенетические аспекты развития депрессивных и тревожных расстройств у больных с церебральным инсультом. Нервные болезни. 2014;(1):26–31. [Petrova EA, Brusov OS, Kichuk IV. Pathogenetic aspects of the development of depressive and anxiety disorders in patients with cerebral stroke. *Nervye bolezni*. 2014;(1):26–31. (In Russ.)].
12. Shakesby AC, Anwyl R, Rowan MJ. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antide pressant agents. *J Neurosci*. 2002 May 1;22(9):3638–44.
13. Пирлик ГП, Скворцова ВИ, Гнездицкий ВВ. Разработка системы контроля функционального состояния головного мозга больных с инсультами полушарной локализации на основе методов картирования и трехмерной локализации источников ЭЭГ. Москва; 2000. 107 с. [Pirlik GP, Skvortsova VI, Gnezditskii VV. *Razrabotka sistemy kontrolya funktsional'nogo sostoyaniya golovnogo mozga bol'nykh s insul'tami polusharnoi lokalizatsii na osnove metodov kartirovaniya i trekhmernoi lokalizatsii istochnikov EEG* [Development of a system for monitoring the functional state of the brain of patients with hemispheric stroke localization on the basis of methods of three-dimensional mapping and localization of EEG sources]. Moscow; 2000. 107 p.]
14. Robinson RG, Starkstein SE. Current research in affective disorders following stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1990 Winter;2(1):1–14.
15. Yamada M, Kimura M, Mori T, Endo S. EEG power and coherence in presenile and senile depression. Characteristic findings related to differences between anxiety type and retardation type. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*. 1995 Apr;62(2):176–85.
16. Савина МА, Петрова ЕА. Соотношение постинсультных депрессий с другими постинсультными психическими расстройствами. Материалы IV Международного конгресса «Нейрореабилитация-2012». Москва; 2012. С. 98–9. [Savina MA, Petrova EA. *Sootnoshenie postinsul'tnykh depressii s drugimi*

postinsul'tnymi psikhicheskimi rasstroistvami. Materialy IV Mezhdunarodnogo kongressa «Neiroreabilitatsiya-2012» [The ratio of post-stroke depression with other post-stroke mental disorders. Proceedings of the IV International Congress «Neurorehabilitation-2012»]. Moscow; 2012. P. 98–9.]
17. Изнак АФ, Чаянов НВ. Модуляция сенсомоторной деятельности человека на фоне альфа ритма. В кн.: Проблемы развития научных исследований в области психического здоровья. Москва: ВНЦПЗ АМН СССР; 1989. С. 3–24. [Iznak AF, Chayanov NV. Modulation of sensomotoric human activities on the background alpha rhythm. In: *Problemy razvitiya nauchnykh issledovanii v oblasti psikhicheskogo zdorov'ya* [Problems of development of scientific research in the field of mental health]. Moscow: VNTsPZ AMN SSSR; 1989. P. 3–24]
18. McAllister-Williams RH, Alhaj HA, Massey A, et al. Somatodendritic 5-hydroxytryptamine1A (5-HT1A) autoreceptor function in major depression as assessed using the shift in electroencephalographic frequency spectrum with buspirone. *Psychol Med*. 2014 Mar;44(4):767–77. doi: 10.1017/S0033291713001475. Epub 2013 Jul 1.
19. Lieber AL. Diagnosis and subtyping of depressive disorders by quantitative electroencephalography. *Hillside J Clin Psychiatry*. 1988;10(1):84–97.
20. Ohmatsu S, Nakano H, Tominaga T, et al. Activation of the serotonergic system by pedaling exercise changes anterior cingulate cortex activity and improves negative emotion. *Behav Brain Res*. 2014 Aug 15;270:112–7. doi: 10.1016/j.bbr.2014.04.017. Epub 2014 May 6.
21. Kostyalik D, Katai Z, Vas S, et al. Chronic escitalopram treatment caused dissociative adaptation in serotonin (5-HT) 2C receptor antagonist-induced effects in REM sleep, wake and theta wave activity. *Exp Brain Res*. 2014 Mar;232(3):935–46. doi: 10.1007/s00221-013-3806-8. Epub 2014 Jan 7.
22. Maletic V, Robinson M, Oakes T, et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*. 2007 Dec;61(12):2030–40. Epub 2007 Oct 17.
23. Drevets WC. Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004 Jun;6(2):199–216.
24. Muthukumaraswamy SD. The use of magnetoencephalography in the study of psychopharmacology (pharmaco-MEG). *J Psychopharmacol*. 2014 Sep;28(9):815–29. doi: 10.1177/0269881114536790. Epub 2014 Jun 11.

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:

DOAJ, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, NLM Catalog, NLM Locator Plus, ВИНИТИ,

Open Archives, WorldCat, Google Scholar, JournalTOCs.

Сайт журнала: **http://nnp.ima-press.net**

Кутлубаев М.А.[1,2], Ахмадеева Л.Р.[2]
[1]ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Башкортостан;
[2]ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Башкортостан
[1]450005, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Достоевского, 132;
[2]450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

Симптомы патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов после церебрального инсульта

Цель *исследования – сравнительный анализ частоты и корреляции симптомов патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов в фазу завершения острого периода церебрального инсульта.*

Пациенты и методы*. Проведено сравнительное исследование симптомов астении (патологической усталости), апатии и депрессии у 105 пациентов на 3–4-й неделе после церебрального инсульта. Для оценки симптомов патологической усталости, апатии и депрессии использовали шкалу оценки усталости, шкалу оценки апатии и подшкалу депрессии Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (HADS). Оценивали также уровень тревоги по соответствующей подшкале HADS и дневной сонливости по шкале Epworth; выраженность когнитивных нарушений по Монреальской шкале когнитивной оценки. Регистрировали тип, бассейн и повторность инсульта. Тяжесть неврологического дефицита определяли по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), ограничение функциональных возможностей – по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Оценивали также наличие усталости до инсульта.*

Результаты и обсуждение. *Симптомы астении наблюдались у 56% пациентов и были связаны с тяжестью постинсультной инвалидизации. Симптомы апатии обнаружены у 10,5% пациентов, симптомы депрессии – у 18% и были обусловлены выраженностью неврологического дефицита, степенью постинсультной инвалидизации и когнитивных нарушений. Все три феномена коррелировали с выраженностью тревоги, дневной сонливости, а также между собой. Это указывает на то, что в некоторых случаях они могут осложнять взаимное течение. Симптомы депрессии, астении и апатии также могут развиваться самостоятельно, что подтверждается их различной частотой и корреляциями. Каждый из этих феноменов требует отдельного подхода к диагностике и лечению.*

Заключение*. Симптомы патологической усталости являются наиболее распространенными и наименее специфичными у пациентов после инсульта с нетяжелым неврологическим дефицитом. Апатия также может быть ассоциирована с депрессией или развиваться самостоятельно. Дальнейшее изучение механизмов развития постинсультной патологической усталости и апатии является важным условием для разработки эффективных методов коррекции этих патологических состояний.*

Ключевые слова: *инсульт; астения; патологическая усталость; апатия; депрессия; тревога; дневная сонливость.*
Контакты*: Мансур Амирович Кутлубаев;* ***mansur.kutlubaev@yahoo.com***
Для ссылки: *Кутлубаев МА, Ахмадеева ЛР. Симптомы патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов после церебрального инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):16–21.*

The symptoms of pathological fatigue, apathy, and depression in patients after stroke

Kutlubaev M.A.[1,2], Akhmadeeva L.R.[2]
[1]G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Bashkortostan;
[2]Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Bashkortostan
[1]132, Dostoevsky St., Ufa 450005, Republic of Bashkortostan;
[2]3, Lenin St., Ufa 450000, Republic of Bashkortostan

Objective*: to comparatively analyze the rate and correlation of the symptoms of pathological fatigue, apathy, and depression in patients in the termination phase of an acute stroke period.*

Patients and methods*. The symptoms of asthenia (pathological fatigue), apathy, and depression were comparatively investigated in 105 patients at 3–4 weeks after stroke. The fatigue rating scale, apathy rating scale, and hospital anxiety and depression (HAD) scale were used to evaluate the symptoms of pathological fatigue, apathy, and depression. The level of anxiety was also estimated using the appropriate HAD subscale and the Epworth daytime sleepiness scale; the magnitude of cognitive impairments was judged from the Montreal cognitive assessment. The type, basin, and recurrence of stroke were registered. The severity of neurological deficit was evaluated using the U.S. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); limited functional capacities were estimated by the modified Rankin scale (mRS). The presence of prestroke fatigue was also determined.*

Results and discussion*. The symptoms of asthenia were observed in 56% of the patients and associated with the severity of poststroke disability. The symptoms of apathy were detected in 10.5% of the patients; those of depression were present in 18% and determined by the magnitude of neurological deficit and the degree of poststroke disability and cognitive impairments. All the three phenomena were correlated with the mag-*

nitude of anxiety, daytime sleepiness, and between them. This suggests that they may complicate a reciprocal course in some cases. The symptoms of depression, asthenia, and apathy may also develop on their own, which is borne out by their different rates and correlations. Each of these phenomena requires an individual approach to diagnosis and treatment.

***Conclusion**. The symptoms of pathological fatigue are most common and least specific in patients with mild poststroke neurological deficit. Apathy may be also associated with depression or develop on its own. Further investigation of mechanisms for the development of poststroke pathological fatigue and apathy is important for developing effective methods to correct these abnormalities.*

***Key words:** stroke; asthenia; pathological fatigue; apathy; depression; anxiety; daytime sleepiness.*
Contact**: Mansur Amirovich Kutlubaev: **mansur.kutlubaev@yahoo.com
***For reference:** Kutlubaev MA., Akhmadeeva LR. The symptoms of pathological fatigue, apathy, and depression in patients after stroke. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):16–21.*
***DOI:** http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-16-21*

У пациентов, перенесших церебральный инсульт, часто отмечаются снижение настроения, повышенная тревожность, нарушение сна, ослабление мотивации, общая слабость. Эти жалобы наиболее характерны для постинсультной депрессии [1–3]. Однако астения и апатия также могут проявляться подобными симптомами [2, 3].

По данным систематических обзоров [4, 5], средняя частота постинсультной депрессии составляет около 33%. Она может развиваться как в рамках психологической реакции на неврологический дефицит, так и вследствие очагового поражения головного мозга [5, 6]. Есть указания на генетическую предрасположенность к развитию постинсультной депрессии [5]. Между инсультом и депрессией описана двусторонняя связь: с одной стороны, инсульт приводит к развитию депрессии, с другой – депрессия является фактором риска развития инсульта. Последнее происходит за счет повышения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, симпатико-адреналовой гиперактивации, асептического воспаления и других механизмов [6, 7]. Депрессия ухудшает исход инсульта и качество жизни пациентов [5].

По данным зарубежных авторов, патологическая усталость (астения) – самое распространенное последствие инсульта. Она развивается у 36–77% пациентов [2]. Природа патологической усталости после инсульта остается малоизученной. Некоторые авторы связывают ее развитие с поражением восходящей ретикулярной формации, другие – с поражением лобно-подкорковых связей [8]. Немаловажная роль отводится нейроиммунным, нейроэндокринным, а также психологическим факторам [8].

Апатия также представляет собой частое последствие инсульта и, как правило, развивается при поражении лобной доли, базальных ганглиев, зрительного бугра и связей между ними. Ее главный симптом – ослабление целенаправленного поведения. Апатия у пациентов после инсульта, по некоторым данным, встречается чаще, чем депрессия [9]. Она негативно влияет на восстановление неврологического дефицита после инсульта [3, 9]. Несмотря на высокую частоту и схожесть апатии и астении, сравнительный анализ этих состояний после инсульта ранее не проводился.

Цель исследования – сравнительный анализ частоты и корреляции симптомов патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов в фазу завершения острого периода церебрального инсульта.

Пациенты и методы. Обследовано 105 пациентов, проходивших лечение по поводу церебрального инсульта в отделении неврологии многопрофильной больницы. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. *Критериями включения* в исследование были: 1) церебральный инсульт, установленный клинически и подтвержденный с помощью методов нейровизуализации; 2) поступление в стационар не позже чем через 3 нед после развития инсульта; 3) стабильное общее состояние и ясность сознания; 4) отсутствие тяжелых нарушений речи, препятствующих речевому контакту с больным; 5) отсутствие хронических психических расстройств в анамнезе. Обследование проводили на 3–4-й неделе после инсульта. Все пациенты были осведомлены о сути исследования и дали информированное согласие на участие в нем.

Для оценки симптомов патологической усталости, апатии и депрессии использовали шкалу оценки усталости (ШОУ) с максимальным значением 50 баллов и пограничным значением 22 балла [10], шкалу оценки апатии с максимальным значением 42 балла и пограничным значением 14 баллов [11] и подшкалу депрессии Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (HADS) с максимальным баллом 21 и пограничным баллом 7. Дополнительно оценивали уровень тревоги по соответствующей подшкале HADS и дневной сонливости по шкале Epworth. О выраженности когнитивных нарушений судили по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA) – по общему баллу (максимум 30 баллов, норма – не менее 25–26 баллов) и по отдельным категориям: «исполнительные и зрительно-конструктивные навыки» (максимум 5 баллов), «называние» (3 балла), «память» (6 баллов), «внимание» (6 баллов), «речь» (2 балла), «абстракция» (2 балла), «ориентация» (6 баллов) [12].

В ходе обследования регистрировали тип (ишемический/геморрагический), бассейн (правый каротидный/левый каротидный/вертебробазилярный) и повторность (первый/повторный) инсульта. Тяжесть неврологического дефицита оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), ограничение функциональных возможностей – по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Оценивали также наличие усталости до инсульта.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21. В связи с использованием в работе коротких шкал и ненормальным распределением данных по большинству параметров в анализе применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Бинарные данные сравнивали с помощью параметра χ^2, категориальные – с помощью теста Манна–Уитни.

Таблица 1. *Клиническая характеристика пациентов*

Показатель	Все пациенты (n=105)	Патологическая усталость		Апатия		Депрессия	
		присутствует (n=59)	отсутствует (n=46)	присутствует (n=11)	отсутствует (n=94)	присутствует (n=19)	отсутствует (n=86)
Возраст, годы	56 (49–64)	57 (46,5–65)	55,5 (50–60)	57 (45,5–62)	56 (50–64,5)	**65 (54–70)**	**56 (48,25–61)***
Пол, мужчины/женщины	66/39	34/25	32/14	7/4	59/35	12/7	54/32
Ишемический/ геморрагический инсульт	86/19	49/10	33/9	10/1	76/18	16/3	70/16
Правый каротидный/ левый каротидный/ вертебробазилярный бассейн	34/31/40	18/14/27	16/17/13	4/4/3	30/27/37	8/5/6	26/26/34
Тяжесть инсульта по NIHSS	1 (0–2)	2 (0–3)	0 (0–2)	0,5 (0–3)	0 (0–1)	2 (0–3)	1 (0–2)
Инвалидизация по mRs	0 (0–1)	**1 (0–2)**	**0 (0–1)***	0,5 (0–1,25)	0 (0–1)	1 (0–2)	0 (0–1)
Когнитивные нарушения по MoCA	23 (20–25)	23 (20–25,5)	24 (20–25)	20 (19,75–24)	23 (20–25,5)	**20 (17–23)**	**23 (20–25,75)***
Исполнительные функции	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3,5–5)	4,5 (3,25–5)	4 (4–5)	4,5 (3,25–5)	4 (4–5)
Называние	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)
Память	3 (1–4)	2 (1–4)	3 (1–3,5)	1,5 (0,25–4,25)	2,5 (1,25–3)	**1 (0,25–1,75)**	**3 (2–3)***
Внимание	5 (5–6)	5 (5–6)	5 (5–6)	5 (4–6)	5,5 (5–6)	**4 (4–4,75)**	**6 (5–6)***
Речь	1 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–1,5)	1,5 (1–2)	1 (0–2)	1 (0,25–1)	1 (0–2)
Абстракция	2 (1–2)	2 (1–2)	2 (1–2)	2 (0,5–2)	2 (1–2)	1,5 (0,25–2)	2 (1–2)
Ориентация	6 (6–6)	6 (6–6)	6 (6–6)	6 (6–6)	6 (6–6)	6 (6–6)	6 (6–6)
Усталость	23 (15–30)	**29 (26–34)**	**14 (10–18)*****	**36 (25,25–40,25)**	**22 (14–29)*****	**35 (26–38)**	**20,5 (13–28)*****
Апатия	4 (2–9)	**6 (4–11)**	**3 (1–4,5)*****	**17,5 (14–2)**	**4 (1–5)*****	**15 (3–24)**	**4 (1,25–5,75)*****
Депрессия	4 (2–6)	**5 (3–7)**	**3 (0–4)*****	**8 (4–10,5)**	**3 (1,25–5)*****	**10 (9–11,75)**	**3 (1,25–5)*****
Тревога	5 (3–8)	**7 (5–9)**	**4 (2–5,5)*****	**5,5 (1,75–7,75)**	**4,5 (2,25–6)***	**7,5 (4,75–10,25)**	**4 (2–6)*****
Дневная сонливость	6 (3–8)	**7 (4–10)**	**5 (2,5–7)***	**7,5 (6,25–9,5)**	**5 (2–7)***	**7,5 (4,5–9,75)**	**5.5 (2–7)****
Усталость до инсульта	45 (0–57,5)	50 (0–50)	40 (10–70)	50 (12,5)	35 (0–50)	35 (5–65)	40 (0–50)

Примечание. Достоверность различий между группами пациентов с симптомами усталости, апатии и депрессии и без них: *– $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Таблица 2. *Результаты корреляционного анализа*

Показатель	Патологическая усталость		Апатия		Депрессия	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	0,14	0,14	0,001	0,99	0,18	0,06
Тяжесть инсульта по NIHSS	**0,23**	**0,02**	0,1	0,29	**0,32**	**0,01**
Инвалидизация по mRs	**0,319**	**0,001**	**0,195**	**0,049**	**0,374**	**0,0001**
Когнитивные нарушения по MoCA	0,172	0,08	0,102	0,301	0,139	0,158
Исполнительные функции	0,113	0,249	0,125	0,202	0,135	0,170
Называние	0,116	0,237	0,04	0,674	0,181	0,064
Память	0,114	0,246	0,152	0,121	0,164	0,95
Внимание	0,139	0,158	0,172	0,79	0,173	0,078
Речь	**0,196**	**0,045**	0,064	0,517	0,097	0,323
Абстракция	0,015	0,88	0,139	0,157	0,003	0,972
Ориентация	0,033	0,739	0,026	0,791	0,127	0,196
Усталость	–	–	**0,529**	**0,000**	**0,559**	**0,000**
Апатия	**0,529**	**0,000**	–	–	**0,523**	**0,000**
Депрессия	**0,599**	**0,000**	**0,523**	**0,000**	–	–
Тревога	**0,555**	**0,000**	**0,522**	**0,000**	**0,475**	**0,000**
Дневная сонливость	**0,239**	**0,019**	**0,241**	**0,018**	**0,311**	**0,002**
Усталость до инсульта	0,196	0,164	**0,345**	**0,012**	0,065	0,646

Для выявления связи между тяжестью астении, апатии, депрессии и клиническими параметрами, представленными непрерывными переменными (тяжесть инсульта, выраженность когнитивного дефицита и др.), использовали корреляционный анализ Спирмена.

Работа была одобрена этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета.

Результаты. Симптомы патологической усталости наблюдались у 59 (56%) обследованных, у 7 из них они сочетались с симптомами апатии и депрессии, у 13 – только с симптомами депрессии и у 39 симптомы патологической усталости выявлялись изолированно.

Симптомы апатии обнаружены у 11 (10,5%) пациентов. Симптомы депрессии наблюдались у 19 (18%) пациентов, из них только у 3 не было признаков апатии и/или патологической усталости.

По данным сравнительного анализа, у пациентов с симптомами патологической усталости отмечались более выраженные симптомы апатии, депрессии, тревоги и дневной сонливости. У них также была выше степень ограничения функциональных возможностей по mRS (см. табл. 1.).

У пациентов с симптомами апатии был выше уровень депрессии, тревоги, усталости, дневной сонливости и усталости до инсульта. Пациенты с симптомами депрессии были старше, у них отмечались более выраженные когнитивные нарушения по шкале MoCA в целом и по категориям «память» и «внимание» (см. табл. 1.).

По данным корреляционного анализа, выявлен ряд прямых связей различной силы – умеренно сильная прямая связь между выраженностью исследованных симптомов, а также между ними и уровнем тревоги и дневной сонливости. Уровень усталости до инсульта коррелировал с уровнем апатии после инсульта. Выраженность депрессии и патологической усталости слабо коррелировала со степенью инвалидизации после инсульта по mRS, а уровень депрессии – с тяжестью инсульта по NIHSS. Также отмечался ряд очень слабых корреляций (табл. 2.).

Корреляционный анализ данных 39 пациентов с изолированной патологической усталостью (т. е. без признаков апатии и/или депрессии) выявил только слабую связь между выраженностью патологической усталости и уровнем тревоги.

Обсуждение. Мы провели сравнительный анализ симптомов патологической усталости, апатии и депрессии у 105 пациентов на этапе завершения острого периода инсульта. Симптомы патологической усталости оказалась наиболее распространенными, они наблюдались более чем у половины пациентов. Несколько реже встречались симптомы депрессии и апатии. Все три симптома были тесно связаны между собой, что неудивительно, так как патологическая усталость и апатия могут быть проявлением депрессии. Однако не все случаи развития симптомов патологической усталости или апатии можно объяснить депрессией.

Развитие симптомов патологической усталости, по нашим данным, было связано с уровнем инвалидизации

по mRS. В то же время при рассмотрении симптомов изолированной патологической усталости после инсульта у пациентов без признаков депрессии такой связи не обнаружено. Вероятно, это объясняется разнородностью феномена патологической усталости. Патологическая усталость в рамках депрессии, как видно, развивается по закономерностям, характерным для депрессии, поэтому ее тяжесть коррелировала со степенью инвалидизации. Признаки патологической усталости (вялость, нежелание что-либо делать, отсутствие энергии и др.) также могут наблюдаться при апатии. В таких случаях можно говорить о психогенной патологической усталости.

Патологическая усталость также может быть результатом декомпенсации соматических заболеваний. Отдельно рассматривается патологическая усталость вследствие повышенной утомляемости после определенных видов физической или умственной деятельности. В отличие от других форм патологической усталости она наблюдается только у пациентов с физическим или когнитивным дефицитом (например, пациент с дисфазией быстро устает после разговора) и проходит после отдыха или сна [13]. Эти виды патологической усталости отдельно в данной работе не оценивали.

Если патологическая усталость развивается без явных причин, кроме самого инсульта, говорят о первичной постинсультной астении (патологической усталости). В нашем исследовании выраженность симптомов изолированной (первичной) патологической усталости не была связана с какими-либо параметрами, кроме уровня тревоги. Это указывает на то, что они, вероятно, развиваются независимо от других последствий инсульта и первичная патологическая усталость является самостоятельным феноменом.

Тяжесть симптомов депрессии была тесно связана с выраженностью неврологического дефицита по NIHSS и mRS, что подтверждается результатами предыдущих работ [1, 5, 14] и указывает на то, что отчасти развитие депрессии после инсульта может носить реактивный характер в ответ на инвалидизацию пациента. В то же время развитие депрессии при более тяжелом инсульте может быть связано с более высокой вероятностью поражения структур головного мозга, отвечающих за контроль эмоционально-волевой сферы у данной категории пациентов [5].

Когнитивные нарушения могут быть как причиной, так и следствием депрессии после инсульта. Нарушения внимания и памяти могут быть проявлением псевдодеменции, нередко наблюдаемой при депрессии, они же, нарушая адаптацию больного в повседневной жизни, могут приводить к развитию реактивной депрессии.

Апатия в нашем исследовании наблюдалась у 10% пациентов, что значительно меньше по сравнению с ранее полученными данными [3, 9] и, вероятно, связано с особенностями выборки пациентов. Большинство пациентов с симптомами апатии также страдали депрессией. В этих случаях речь шла об апатии в рамках депрессии (апатической или адинамической депрессии). Однако у ряда пациентов апатия выявлялась изолированно, т. е., по-видимому, развивалась вследствие поражения определенных структур головного мозга, входящих в состав фронто-стриато-таламо-кортикальных петель обратной связи [3].

Выявление разных корреляций для симптомов депрессии, патологической усталости и апатии после инсульта указывает на то, что, скорее всего, в определенных случаях эти три феномена развиваются по разным механизмам и, как следствие, требуют отдельных подходов в терапии. При депрессии необходимо проведение комплексного лечения с включением психотерапии и назначением антидепрессантов [5, 15–17]. Кохрановский систематический обзор [17] показал, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина являются безопасными и эффективными средствами для лечения постинсультной депрессии.

Терапия апатии и патологической усталости после инсульта изучена недостаточно [13]. Имеются данные об эффективности психостимуляторов, когнитивно-поведенческой терапии в сочетании с дозированными физическими нагрузками, обучения пациентов при постинсультной усталости. M. Huijts и соавт. [18] выявили связь между патологической усталостью после лакунарного инсульта и уровнем витамина B_{12} в сыворотке. Однако эффективность цианокобаламина в лечении постинсультной усталости требует дальнейшего изучения [19]. Имеются единичные сообщения об эффективности донепезила, метилфенидата и агонистов D_2-рецепторов в лечении апатии после инсульта [3].

К ограничениям данной работы следует отнести малое число пожилых людей и пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом, что связано с тем, что такие пациенты реже соглашаются принимать участие в исследованиях [20] или не могут этого сделать из-за тяжести состояния. Вместе с тем именно у пациентов с нетяжелым инсультом, без инвалидизирующего неврологического дефицита, нервно-психические расстройства оказывают наибольшее влияние на качество жизни и социальную адаптацию.

Таким образом, симптомы патологической усталости являются наиболее распространенными и наименее специфичными в выборке пациентов после инсульта с нетяжелым неврологическим дефицитом. Патологическая усталость может быть связана с аффективными нарушениями, снижением мотивации или патологией внутренних органов. Лечение в таких случаях сводится к коррекции потенциальной причины патологической усталости. Только если у пациента нет признаков депрессии, апатии, некомпенсированных соматических заболеваний и отсутствует явная связь между появлением усталости и определенными видами деятельности, можно говорить о первичной постинсультной патологической усталости. Апатия также может быть ассоциирована с депрессией или развиваться самостоятельно. Дальнейшее изучение механизмов развития постинсультной патологической усталости и апатии является важным условием для разработки эффективных методов коррекции этих патологических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова ВИ, Концевой ВА, Петрова ЕА, Савина МА. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: эпидемиология, патогенез и факторы риска. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109;4–10. [Skvortsova VI, Kontsevoi VA, Petrova EA, Savina MA. Depression and predepression disorders in cerebral stroke: epidemiology, pathogenesis and risk factors. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109;4–10. (In Russ.)].

2. Кутлубаев МА. Ахмадеева ЛР. Постинсультная усталость. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(4 Прил. 2):60–6. [Kutlubaev MA. Akhmadeeva LR. Post-stroke fatigue. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4 suppl. 2):60–6. (In Russ.)] .

3. Кутлубаев МА, Ахмадеева ЛР. Постинсультная апатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112:99–102. [Kutlubaev MA, Akhmadeeva LR. Post-stroke apathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112:99–102. (In Russ.)].

4. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014 Dec;9(8):1017–25. doi: 10.1111/ijs.12357. Epub 2014 Aug 12.

5. Парфенов ВА. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(4):84–8. [Parfenov VA. Poststroke depression: prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment . *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):84–8. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-428

6. Вознесенская ТГ. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2009;1(2):9–12. [Voznesenskaya TG. Depression in cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(2):9–12. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-31

7. Старчина ЮА. Постинсультная депрессия: научно обоснованные подходы к выбору терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1):116–20. [Starchina YuA. Post-stroke depression: scientifically substantiated approaches to choosing therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):116–20. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-374

8. Kutlubaev MA, Duncan FH, Mead GE. Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2012 Apr;125(4):219–27. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01618.x. Epub 2011 Nov 10.

9. Caeiro L, Ferro JM, Costa J. Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(1):23–39. doi: 10.1159/000346076. Epub 2013 Feb 14.

10. Бикбулатова ЛФ, Кутлубаев МА, Ахмадеева ЛР. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык) адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии. Медицинский вестник Башкортостана. 2012;(7):37–42. [Bikbulatova LF, Kutlubaev MA, Akhmadeeva LR. Rating scale of fatigue (translated into Russian language) adaptation and evaluation of psychometric properties in hospitals, clinics of neurology and therapy. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2012;(7):37–42. (In Russ.)].

11. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, et al. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke*. 1993 Nov;24(11):1625–30.

12. Salvadori E, Pasi M, Poggesi A, et al. Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2220–7. doi: 10.1007/s00415-013-6962-7. Epub 2013 May 29.

13. Kutlubaev MA, Mead GE. Fatigue after stroke. *In The Behavioral and Cognitive Neurology of Stroke*. Godefroy O, editor. 2nd Ed. Cambridge University Press; 2013. P. 375–86.

14. Kutlubaev MA, Hackett ML. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies. *Int J Stroke*. 2014 Dec;9(8):1026–36. doi: 10.1111/ijs.12356. Epub 2014 Aug 26.

15. Хасанова ДР, Житкова ЮВ. Применение эсциталопрама для профилактики синдрома депрессии и когнитивных нарушений в остром периоде инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(S2):16–22. [Khasanova DR, Zhitkova YuV. Use of escitalopram to prevent depression and cognitive impairments in the acute phase of stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(S2):16–22. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2354

16. Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Сафиуллина АА. Эффективность вальдоксана в профилактике и лечении постинсультной депрессии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(3):48–54. [Khasanova DR, Zhitkova YuV, Safiullina AA. Efficacy of valdoxan in the prevention and treatment of post-stroke depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(3):48–54. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-403

17. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):844–50. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.673947. Epub 2013 Jan 29.

18. Huijts M, Duits A, Staals J, van Oostenbrugge RJ. Association of vitamin B12 deficiency with fatigue and depression after lacunar stroke. *PLoS One*. 2012;7(1):e30519. doi: 10.1371/journal.pone.0030519. Epub 2012 Jan 20.

19. Huijts M, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RP, et al. Effects of vitamin B_{12} supplementation on cognition, depression, and fatigue in patients with lacunar stroke. *Int Psychogeriatr*. 2013 Mar;25(3):508–10. doi: 10.1017/S1041610212001925. Epub 2012 Nov 19.

20. Kane I, Lindley R, Lewis S, Sandercock P; IST-3 Collaborative Group. Impact of stroke syndrome and stroke severity on the process of consent in the Third International Stroke Trial. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(5–6):348–52. Epub 2006 Feb 15.

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.

Лукшина А.А., Зайцев О.С., Нагорская И.А., Усачев Д.Ю., Лукшин В.А.
ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия
125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Психопатологические проявления множественных менингиом правого полушария

Представлены данные литературы о менингиомах и их психопатологических проявлениях, занимающих центральное место в клинической картине примерно у каждого 5-го пациента с этими опухолями.
Приведен клинико-психопатологический анализ пациентки с множественными менингиомами правого полушария: гигантской – в задней трети серпа, большой – в височной области и трех небольших – в лобной и теменной областях. Заболевание дебютировало с головной боли, однако параллельно появились психопатологические симптомы, оставшиеся незамеченными врачами: эмоциональная лабильность, личностные изменения, приведшие к семейному разладу, снижение критичности, трудности в ориентации на местности, ослабление памяти и левостороннее зрительное невнимание. Хирургическое лечение проводилось поэтапно: с интервалом в 11 дней удалены две наиболее крупные менингиомы, что дало возможность наблюдать психопатологическую динамику после каждой операции.
Сделан вывод о необходимости более пристального внимания к психопатологическим проявлениям заболевания, что важно как для первичной диагностики, так и для определения тактики дальнейшего лечения.

Ключевые слова: *множественные менингиомы; психические нарушения; симптомы правополушарного поражения; нейропсихиатрический анализ.*
Контакты*: Олег Семенович Зайцев;* ***OZaitsev@nsi.ru***
Для ссылки: *Лукшина АА, Зайцев ОС, Нагорская ИА. и др. Психопатологические проявления множественных менингиом правого полушария. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):22–27.*

Psychopathological manifestations of multiple meningiomas in the right hemisphere

Lukshina A.A., Zaitsev O.S., Nagorskaya I.A., Usachev D.Yu., Lukshin V.A.
N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow, Russia
16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 127047

The paper gives the data available in the literature on meningiomas and their psychopathological manifestations that occupy a central position in the clinical picture in almost every 5 patients with these tumors.
The authors provide a clinical and psychopathological analysis of a female patient with multiple meningiomas in the right hemisphere: a giant meningioma in the posterior third of the falx, a large meningioma in the temporal region, and three small meningiomas in the frontal and parietal regions. The disease started as headache; however, psychopathological symptoms remained missed by physicians, such as emotional lability; personality changes leading to family dissension; lower criticism; spatial orientation problems; hypomnesia; left-sided visual inattention, occurred in parallel. Surgical treatment was performed by stages: the two largest meningiomas were removed at an 11-day interval, which presented a means of observing psychopathological changes after each operation.
It is concluded that greater attention should be given to the psychopathological manifestations of the disease, which is important to make a primary diagnosis and to define further treatment policy.

Key words: *multiple meningiomas; mental disorders; symptoms of right hemisphere damage; neuropsychiatric analysis.*
Contact*: Oleg Semenovich Zaitsev;* ***OZaitsev@nsi.ru***
For reference: *Lukshina AA., Zaitsev OS., Nagorskaya IA., et al. Psychopathological manifestations of multiple meningiomas in the right hemisphere. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):22–27.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-22-27*

Менингиомы относятся к группе опухолей оболочек мозга, на их долю приходится 13–26% внутричерепных опухолей [1]. Заболеваемость составляет в среднем 3–8 случаев на 100 тыс. населения [2, 3], нарастает с возрастом, достигая максимума у лиц 70–79 лет. Чаще менингиомы обнаруживают у женщин, чем у мужчин (2,2–2,7:1) [3, 4].

Как правило, внутричерепные менингиомы представлены одиночными узловыми медленно растущими доброкачественными образованиями, четко отграниченными от окружающей ткани головного мозга. Реже (в 0,9–16% случаев) отмечается множественное поражение [5].

Прогноз при менингиомах преимущественно благоприятный: в течение 15 лет после хирургического лечения частота рецидивов не превышает 25% [4].

Клиническая картина при менингиомах обусловлена в первую очередь локальным воздействием опухоли на функционально значимые зоны коры головного мозга и может характеризоваться не только очаговым неврологическим дефи-

цитом и эпилептическими приступами, но и психическими нарушениями. Частота психопатологического дебюта клинических проявлений менингиом, по-видимому, составляет 20–21% [6, 7]. Вероятность психических нарушений выше при конвекситальном расположении опухоли, чем при базальном, при локализации в правой лобной области, чем в левой; психопатологическая симптоматика связана со степенью перифокального отека мозга, а не с объемом опухоли [8].

Детальных исследований психопатологических проявлений менингиом в литературе крайне мало. В основном представлены отдельные клинические наблюдения либо серии случаев, при этом, к сожалению, не всегда указывается локализация опухоли.

Будучи медленно растущей опухолью, менингиома во многих случаях долгое время не проявляется неврологическими симптомами, однако при этом у больного могут отмечаться постепенные изменения личности, колебания настроения или даже психотические проявления. Чаще всего это наблюдается при менингиомах лобной локализации [9–11], которые некоторые авторы называют «тихими» [10] из-за отсутствия неврологического дефицита и эпилептических припадков. В то же время эти опухоли могут сопровождаться психическими нарушениями, в связи с чем пациентов нередко первоначально направляют к психиатрам и менингиомы поздно диагностируют. Так, бифронтальные менингиомы клинически проявлялись депрессией, безразличием к работе и семье, плаксивостью [10, 12], а менингиома левой лобной доли – депрессией и замкнутостью [10]. Поражение правой лобной доли дебютировало с апатии, которая была диагностирована как депрессия [13], в другом случае менингиома правой лобной доли проявилась биполярным расстройством с вторичной алкоголизацией [11]. Выраженное фармакорезистентное депрессивное расстройство, отмеченное в дебюте гигантской лобно-височной менингиомы правого полушария, полностью регрессировало через полгода после тотального удаления опухоли [14].

Эмоциональные расстройства описаны и при других локализациях менингиом, например депрессия при менингиоме ольфакторной области [15] и тревога с депрессией при поражении левой височной доли [16].

Высокий уровень тревожности в предоперационном периоде выявлен у 52 пациентов с менингиомами различной локализации, при этом наблюдалась нормализация эмоционального состояния после операции [17].

В случаях, описанных A. Bunevicius и соавт. [6], менингиома левой лобно-теменной области первично расценена как депрессия с болезнью Паркинсона, менингиома задней ямки и бифронтальная менингиома – как деменция при болезни Паркинсона, а менингиома правой теменной доли – как нарушение настроения по типу органической эмоциональной лабильности.

Бред преследования и агрессивное поведение, слуховые галлюцинации отмечались у пациента с левосторонней парасагиттальной менингиомой. До обнаружения опухоли у этого пациента был установлен диагноз «шизофрения» [18].

В качестве иллюстрации возможных психических нарушений при менингиомах приводим собственное наблюдение пациентки с множественным опухолевым поражением правого полушария.

***Больная Ж.**, 48 лет, правша с сенсорным левшеством (левые прицельный глаз и ухо, к которому прикладывает телефонную трубку) и левшами в семье (родная сестра и племянники).*

Образование среднее, портниха. В 21 год вышла замуж, родила сына, через 4 года появился второй сын. Отношения с мужем «всегда были непростые», характеризует его как «жесткого, контролирующего» человека. Работала санитаркой в больнице, няней. Работу с детьми любит, говорит, что «дети – это счастье». Считает себя «ранимой, впечатлительной», склонной к плаксивости, плохо переносит страдания других людей, когда не может им помочь.

В 28 лет, когда сын пошел в первый класс, очень волновалась, нарушился сон, «вообще перестала спать». Несколько лет назад проблемы со сном (трудности засыпания из-за беспокойных мыслей, ранние пробуждения) возобновились.

Около 3 лет назад стала быстро утомляться, для отдыха были необходимы уединение и некоторое время, чтобы «полежать». Одновременно присоединилась пульсирующая боль в затылке, помогал анальгин и укол но-шпы. Головная боль часто возникала на фоне нервного напряжения. В то же время была обнаружена и удалена миома матки, принимала феминал.

Два года назад муж неожиданно объявил о разводе, последовали судебные тяжбы из-за квартиры, расселение детей, в результате чего пациентка испытывала сильный стресс. Примерно тогда же изменился характер: она стала более общительной, легко подходила к незнакомым людям и заговаривала с ними, однако при этом якобы оставалась «в рамках воспитанности».

Стала «путаться» в определении маршрута: могла выйти из пожарного выхода вместо главного, ошибалась при выборе нужного поворота на улице, хотя в итоге все же добиралась до намеченной цели. Так, работая няней, выходила на прогулку с ребенком и порой забывала дорогу обратно, но находила ее, расспрашивая окружающих и правильно называя адрес. Постепенно снижалась память на имена, названия предметов.

За 3 мес до госпитализации начала ухудшаться речь, появились проблемы с дикцией. Пару раз в течение нескольких часов ощущала «какой-то непонятный» запах. Тогда же отметила снижение чувствительности в левой половине лица.

Со слов младшего сына, мать, которая всегда была общительная, веселая, за последние года 4 изменилась: стала более «замкнутой и вялой», меньше следит за своим внешним видом. В то же время у нее появилась способность свободно общаться с незнакомыми людьми – она легко начинала и поддерживала разговор в общественном транспорте, хотя раньше этого не делала. Наблюдалось также заметное ухудшение памяти: мать могла несколько раз в день позвонить с одним и тем же вопросом и только после недоумения с его стороны вспоминала, что уже звонила и задавала этот вопрос. Пациентка стала более мнительной, «придумывала» себе несуществующие болезни и обсуждала это с разными людьми.

Нарастала головная боль. Невролог вначале предполагал остеохондроз шейного отдела, но в связи с отсутствием эффекта от лечения направил пациентку на компьютерную томографию (КТ) головного мозга. При КТ выявлено множественное опухолевое поражение мозговых оболочек (рис. 1): гигантская менингиома задней трети серпа справа, большая опухоль правой височной области, три небольшие конвекситальные опухоли правой лобной и теменной областей.

Консультация офтальмолога: при ориентировочном дооперационном исследовании выявлены левосторонняя гомонимная гемианопсия, начальный застой дисков зрительных нервов.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) до операции определялись выраженные изменения биоэлектрической активности в виде дезорганизации корковой ритмики с признаками раздражения срединных структур мозга наряду с устойчивым преобладанием медленноволновой активности в правом полушарии с акцентом в правой затылочно-теменно-височной области в сочетании с видоизмененными эпикомплексами при гипервентиляции.

Консультация психиатра: пациентка ориентирована в месте и времени, передвигается самостоятельно. В начале беседы заявляет, что не хочет обсуждать личную жизнь, но затем отвечает на все вопросы. Жалуется на головную боль, шаткость при ходьбе, головокружение, плохую ориентацию на местности («стала путаться на улице, забываю дорогу»), снижение памяти, нарушение «дикции». При разговоре часто хихикает, периодически театрально вздыхает, производит впечатление дурашливой и манерной. С сарказмом, закатывая глаза, повторяет вопросы врача. При упоминании о сыновьях и разводе на глазах появляются слезы, говорит, что тема семьи для нее «очень больная», но во время рассказа о семейных неприятностях посмеивается. О возникшей 2 года назад способности легко общаться говорит: «Как будто меня выпустили, … муж ведь меня контролировал всегда». Посмеиваясь, высказывает удивление по поводу того, что у нее появились поклонники: «я же сумасшедшая!», «надо быть сумасшедшей, чтобы тобой заинтересовались». Говорит, что все пережитое сделало ее «добрее» и теперь ей «других жалко». В конце беседы в ответ на просьбу поговорить с ее сыном со смехом спрашивает: «А зачем? Скажете ему, что у него мама сумасшедшая?» и добавляет: «Да я всегда такая была безбашенная!». Внешней обеспокоенности предстоящей операцией не обнаруживает, как бы между прочим интересуется, пройдет ли после операции «путаница» в пространстве.

Предоперационное нейропсихологическое исследование: охотно вступает в контакт, в начале исследования несколько напряжена. Мотивация экспертизы формальная. Результатами исследования не интересуется, стремится быстрее его закончить. Эмоциональный фон колеблется (от негативизма до улыбки).

Темп деятельности равномерный, достаточный. Истощаема, в течение обследования отмечаются колебания работоспособности. Новое задание не сразу понимает, долго включается, что сопровождается нарастанием количества ошибок.

При исследовании выявлены: 1) нарушения в зрительно-пространственной сфере – невнимание к левой стороне листа, зеркальные и координатные ошибки; 2) незначительное сужение объема отсроченного воспроизведения в слухоречевой памяти по сравнению с сохранным объемом воспроизведения в зрительной памяти; 3) диссоциация при исследовании рабочей памяти: существенное (ниже возрастной нормы) снижение зрительной памяти при относительно сохранной (в пределах возрастной нормы) вербальной памяти. Других значимых изменений не отмечено.

Сделан вывод о том, что на первом плане в клинической картине находятся нарушения в зрительно-пространственной сфере, что соответствует преимущественному поражению конвекситальных и глубинных отделов височной, теменной и затылочной долей правого полушария.

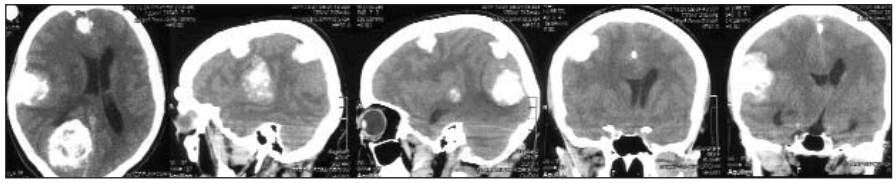


Рис. 1. *КТ до операции (описание в тексте)*

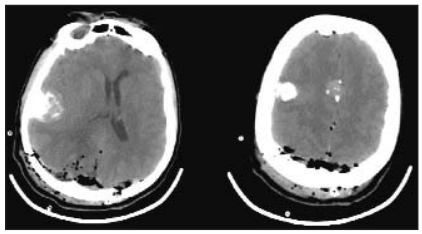


Рис. 2. *КТ после первой операции (описание в тексте)*

Учитывая наличие удаленных друг от друга узлов опухоли, требующих различных хирургических доступов, а также риск возможных периоперационных осложнений, принято решение о поэтапном удалении менингиом. Ввиду большего размера опухоли и степени дислокации перифокальных структур правого полушария головного мозга на первом этапе выполнено удаление крупных сливающихся узлов правой теменно-затылочной области. Операцию перенесла хорошо, периоперационных осложнений не было. На 1-е сутки вертикализирована, активно жалобы не предъявляла. Послеоперационная рана заживала первичным натяжением.

При контрольной КТ в 1-е сутки после операции (рис. 2) выявлены послеоперационные изменения в проекции задней трети сагиттального синуса. Сохранялись множественные петрифицированные объемные образования, преимущественно справа. Желудочковая система не расширена. Смещение срединных структур вправо до 10 мм. Охватывающая цистерна прослеживалась.

Нейропсихологический осмотр на 7-й день после первой операции: жалоб не предъявляет, отмечает уменьшение шаткости при ходьбе и головокружения, говорит, что стала меньше путаться. Охотно вступает в контакт, старательно выполняет задания. Критика к своему состоянию, допускаемым ошибкам достаточная. Интересуется результатами исследования, прогнозом. Эмоциональный фон несколько повышенный.

В течение обследования программу усваивает и удерживает хорошо, переключается быстро. Темп деятельности равномерный, достаточный. Признаков повышенной утомляемости не выявляется.

Отмечается уменьшение ошибок по типу невнимания к левой половине листа, а также координатных ошибок в определении времени по «слепым» часам, в пробах Хэда. Слухоречевая и зрительная память остались на прежнем уровне.

Сделан вывод о выраженной положительной динамике в состоянии зрительно-пространственных функций. Остальные высшие психические функции – на дооперационном уровне.

Консультация психиатра на 11-е сутки после операции: передвигается самостоятельно, ориентирована в месте и времени. Легко узнает и приветствует собеседника. Быстро и по существу отвечает на вопросы. В беседе по сравнению с прошлым осмотром стала спокойнее, настроение несколько приподнято, жалоб не предъявляет. Говорит, что после операции «ушло животное, появился человек», при этом смеется. При подробном расспросе отмечает, что исчезло головокружение, походка стала более быстрой и «легкой»: «Я теперь летаю, как раньше». Начала лучше ориентироваться, «тренировалась» и запоминала маршрут от палаты до перевязочной, хо-

дила туда самостоятельно, однако на другие этажи ходить одна пока боится. Субъективно улучшилась память. Не беспокоит головная боль, уменьшилась плаксивость.

В то же время, по словам пациентки, появились «мультики» перед глазами слева. При открытых глазах видит боковым зрением какие-то пятна, не может сказать, что именно. Также эпизодически видит «муравьев» на стене или в левом углу, «слизняков» на потолке, «симпатичные такие, смешные». Несколько раз, не дольше минуты, ощущала «странный» запах. К этим явлениям относится спокойно, даже с некоторым интересом. Спрашивает, что может улучшится в ее состоянии после второй операции.

В связи с пароксизмами зрительных и обонятельных галлюцинаций назначен леветирацетам по 500 мг 2 раза в сутки.

Учитывая позитивную динамику в состоянии пациентки и отсутствие послеоперационных осложнений, принято решение о проведение второго этапа хирургического лечения в рамках одной госпитализации. На 12-й день после первой операции выполнено удаление двух узлов менингиомы правой заднелобно-височной области. Ранний послеоперационный период также протекал без осложнений. Патоморфологический анализ биоптатов узлов опухоли подтвердил диагноз: менингиома преимущественно фибробластического строения (WHO Grade I) с обилием псаммозных телец. Доброкачественность опухоли была основанием для отказа от проведения радио- и химиотерапии. Оставшийся небольшой узел в передней трети серпа (рис. 3) расценен как клинически малосимптомный, без признаков перифокального воздействия на окружающие ткани мозга, ввиду небольшого размера (менее 2 см), и подлежит динамическому наблюдению.

Контрольная КТ на 3-й день после второй операции (см. рис. 3): послеоперационные изменения в правых височной и затылочной областях. Гематом нет. Желудочковая система не расширена, срединные структуры смещены влево до 11 мм. Охватывающая цистерна прослеживается. В проекции операции убедительных признаков накопления контрастного вещества не получено.

Консультация психиатра на 3-и сутки после второй операции: пациентка отмечает, что стала раздражительной: «рычу и кусаюсь». При беседе часто наблюдаются смешки, однако на вопрос, почему она раздражается, начинает плакать: мать отказалась принять ее у себя дома после выписки, подруга не звонит, поэтому и расстраивается. Говорит о своих плохих жилищных условиях, переживает, что ее сыновей это не волнует.

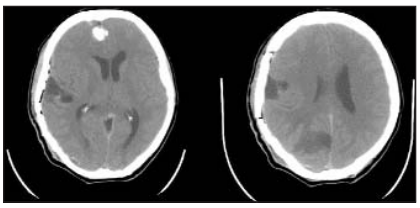


Рис. 3. *КТ после второй операции (описание в тексте)*

Сообщает, что после первой операции чувствовала «подъем сил», много ходила, не уставала и сейчас может «революцию совершить», но при этом стала замечать «все несовершенства этого мира» (смеется), это ее раздражает. Например, сегодня очень рассердилась при виде человека, который стоял на ее пути: «Вот чего он стоит, видит же, что я иду, мог бы и отойти».

Отмечает улучшение общего состояния, рада, что операции прошли без осложнений. Ухудшился сон: спит по 3–4 ч, хотя спать хочется. Зрительные галлюцинации, появившиеся после первой операции, прошли, однако остается «мелькание» в левом поле зрения снизу. Критична к зрительным нарушениям, высказывает недовольство своей раздражительностью, при этом смеется.

В связи с развившейся дисфоричностью леветирацетам заменен на вальпроат натрия по 500 мг 2 раза в сутки, добавлена аминофенилмасляная кислота по 125 мг 3 раза в сутки.

Консультация офтальмолога на 3-и сутки после второй операции: остается левосторонняя гомонимная гемианопсия с выпадением нижних квадрантов. По сравнению с предыдущим осмотром наблюдаются уменьшение дефекта в поле зрения, практически полный регресс застойного диска зрительного нерва справа, отек диска зрительного нерва слева сохраняется на прежнем уровне.

ЭЭГ на 7-е сутки после второй операции: 1) при сравнении с предоперационной ЭЭГ сохраняются общие изменения в виде дезорганизации основного ритма с признаками раздражения медиальных структур мозга базального уровня; 2) отмечаются уплощение рисунка ЭЭГ в правом полушарии, нивелирование медленноволновой активности в правой затылочно-теменно-височной области; 3) типичная эпилептическая активность отсутствует как при фоновой записи, так и при гипервентиляции.

Консультация психиатра на 7-е сутки после второй операции, перед выпиской: улучшился сон, при этом пациентка спит не только ночью, но и днем после обеда. Остается раздражительность, но она распространяется в основном на близких и знакомых людей. Сохраняется и плаксивость, но существенно менее выраженная. Стала самостоятельно спускаться на первый этаж. Гуляет по отделению, спокойно вступает в разговор с незнакомыми людьми, сама останавливается, чтобы пообщаться с врачом. При упоминании о плаксивости глаза увлажняются, но не плачет. Часто посмеивается. Считает, что память становится лучше, уже не так, как раньше, забывает слова (хотя раньше на это и не жаловалась). Появилось «заикание», во время беседы иногда в начале слова несколько раз повторяла первый слог. Остаются несколько облегченные суждения, отношение к болезни и перспективам выздоровления.

Обсуждение. Настоящее сообщение является первой в доступной нам литературе попыткой клинико-психопатологического анализа проявлений множественных менингиом. Представленные ранее описания либо касались психических нарушений при одиночных менигиомах, либо ограничивались простым упоминанием о личностных нарушениях.

В нашем наблюдении множественные менингиомы развились у женщины, имевшей гинекологические проблемы (миома матки) и проходившей соответствующее лечение. Эта коморбидность может косвенно подтверждать участие женских половых гормонов в генезе опухоли, что в последнее время широко обсуждается в литературе [19, 20]. Кроме того, именно женщины доминируют в сериях анализа множественных менингиом [21].

Формально заболевание дебютировало с головной боли – наиболее частого (36% случаев) неспецифического симптома менингиом [22]. Головная боль, долгое время беспокоившая пациентку, была первоначально расценена неврологом как проявление шейного остеохондроза. Только при отсутствии эффекта от лечения пациентка была направлена на КТ, при которой выявлено множественное менингиоматозное поражение мозга.

Однако ретроспективно можно отметить и другие, в частности психопатологические, проявления заболевания,

которые, по данным литературы, встречаются в 21% случаев при менингиомах [22].

В представленном наблюдении наряду с неспецифическими астеническими проявлениями, нарастанием эмоциональной лабильности появились и постепенно нарастали особые эмоционально-личностные расстройства, в генезе которых, по-видимому, принимал участие фактор очагового поражения мозга. Весьма вероятно, что именно эти нарушения привели к семейному разладу, а в дальнейшем проявлялись в сокращении дистанции при контактах с незнакомыми людьми, а также в уменьшении внимания к своему внешнему виду, о чем сообщил младший сын. Эмоционально-личностные изменения отчетливо проявились и при предоперационном психиатрическом осмотре, в частности в виде несоответствия внешних проявлений эмоций содержанию беседы (например, смех при рассказе о семейных неприятностях), дурашливости, манерности, театральности, которые традиционно рассматриваются как истерические черты. В контексте личностных изменений необходимо отметить и отчетливое снижение критики к проявлениям заболевания, отсутствие переживаний по поводу предстоящей операции и обеспокоенности перспективами своего состояния.

Эмоционально-личностные изменения считаются характерными для поражения правого полушария [23], в частности его передних отделов [8, 24]. Некритичность к медленно нарастающим психическим нарушениям, описанная при лобных поражениях, ведет к поздней диагностике заболевания [10].

Возможно, что некоторые эмоционально-личностные феномены были проявлением не органического поражения мозга, а реакцией на стрессовую ситуацию в семье. Так, при направленном расспросе пациентка могла объяснить причину своих слез переживанием за судьбу детей, обидой на невнимание со стороны матери, тогда как при чисто «органическом слабодушии» пациенты обычно затрудняются ответить на вопрос, почему они плачут. В рассматриваемом наблюдении в основе плаксивости, по-видимому, лежала реакция на семейный стресс, которая на фоне органического поражения ЦНС приобрела соответствующие «органические» черты. Снижение критичности у пациентки, вероятно, обусловлено поражением правой лобной доли и было частичным, распространялось в основном на поведение, не мешая при соответствующем направлении беседы относительно адекватно анализировать и оценивать основные жизненные события.

Другими относительно специфическими симптомами в представленном наблюдении были когнитивные нарушения в виде не только некоторого субъективного и объективного снижения памяти, но и нарушения определения своего местонахождения и маршрута следования. Когнитивные расстройства были верифицированы нейропсихологическим обследованием, выявившим левостороннее невнимание, координаторные (в том числе зеркальные, характерные для левшей [23]) ошибки, существенное снижение зрительной рабочей памяти по сравнению с вербальной и незначительное сужение объема отсроченного воспроизведения в слухоречевой памяти. Специфичность выявленных расстройств для поражения задних отделов правого полушария не вызывает сомнений. В литературе описана диссоциация между рабочей зрительной и вербальной памятью в нормальной выборке в зависимости от профиля латеральной организации и в группе пациентов с правополушарными поражениями, что связано с различной латеральной организацией процессов переработки речевой и зрительной информации [25–27]. Регресс нарушений в зрительно-пространственной сфере после удаления крупных сливающихся узлов правой теменно-затылочной области во время первой операции указывает на их очаговый характер. На этом фоне рабочая пространственная память остается на дооперационном уровне, не достигая возрастной нормы. Это объясняется тем, что рабочая память обеспечивается в большей степени лобной долей правого полушария и в реализации процессов рабочей памяти имеют значение связи между лобными и теменно-затылочными областями, теменной и височной долями правого полушария [28, 25]. Необходимо отметить, что в литературе менингиома часто перечисляется в ряду потенциально обратимых причин деменции [29].

В нашем наблюдении клиническую картину довершали обонятельные галлюцинации, считающиеся характерными для поражения правой височной доли [30], а также такие субъективные проявления заболевания, как проблемы с «дикцией», гипестезия в левой половине лица и выявленная только при обследовании нейроофтальмологом левосторонняя гомонимная гемианопсия, присущая поражению правой зрительной коры.

Таким образом, наблюдалась психопатологическая картина многоочагового поражения всех долей правого полушария.

Послеоперационные изменения в состоянии пациентки были неоднозначными: с одной стороны, уменьшились признаки левостороннего невнимания и число координаторных ошибок (что может свидетельствовать об улучшении функционального состояния задних отделов правого полушария), а также субъективное состояние (уменьшение головной боли, шаткости при ходьбе, головокружений, «путаницы» в пространстве), а с другой – появились левосторонние зрительные галлюцинации, участились обонятельные обманы, несколько наросла эмоциональная неустойчивость, а после второй операции на фоне терапии леветирацетамом обнаружились признаки гипоманиакального состояния («подъем сил», сокращение ночного сна и диффузная дисфоричность в отношении окружающих), регрессировавшие после замены леветирацетама на вальпроат и назначения аминофенилмасляной кислоты.

Важным представляется привлечение внимания врачей амбулаторного звена к остающимся эмоционально-личностным нарушениям. В дальнейшем (через несколько месяцев и даже лет после операции) они могут подвергнуться регрессу, но в случае увеличения оставшихся менингиом лобной локализации способны и прогрессировать, что может быть показанием для операции.

Таким образом, приведенное наблюдение свидетельствует о необходимости более пристального внимания к психопатологическим феноменам, сопровождающим неврологические и нейрохирургические заболевания, в данном случае – менингиому. Это важно как для начальной диагностики, так и для определения тактики лечения.

Локальный характер воздействия менингиомы на различные области головного мозга, а также в целом благоприятный прогноз лечения данной патологии позволяют выявлять и отслеживать нейропсихиатрические проявления в зависимости от расположения узлов опухоли даже в случае множественного поражения полушарий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet*. 2004 May 8;363(9420):1535-43. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16153–9
2. Никифоров АС, Коновалов АН, Гусев ЕИ. Клиническая неврология. Т. 3 (часть 1): Основы нейрохирургии. Под ред. А.Н.Коновалова. Москва: Медицина; 2004. 600 с. [Nikiforov AS, Konovalov AN, Gusev EI. *Klinicheskaya nevrologiya*. T. 3 (chast' 1): Osnovy neirokhirurgii [Clinical neurology. Vol. 3 (part 1): principles of neurosurgery]. Konovalov AN, editor. Moscow: Meditsina; 2004. 600 p.]
3. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol*. 2012 Nov;14 Suppl 5:v1-49. doi: 10.1093/neuonc/nos218.
4. Коновалов АН, Козлов АВ, Черекаев ВА и др. Проблема менингиом: анализ 80-летнего материала Института нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко и перспективы. Вопросы нейрохирургии. 2013;(1):12–23. [Konovalov AN, Kozlov AV, Cherekaev VA, et al. The problem of meningiomas: analysis of 80-year material of the Institute of neurosurgery named after. N.N. Burdenko and prospects. *Voprosy neirokhirurgii*. 2013;(1):12–23. (In Russ.)].
5. Гуляев ДА, Маслова ЛН, Улитин АЮ, Тастанбеков ММ. Тактика хирургического лечения множественных интракраниальных менингиом. III съезд нейрохирургов России. Санкт-Петербург; 2002. Р. 91–2. [Gulyaev DA, Maslova LN, Ulitin AYu, Tastanbekov MM. Tactics of surgical treatment of multiple intracranial meningiomas. III Congress of neurosurgeons of Russia. Saint-Petersburg; 2002. P. 91–2. (in Russ.)].
6. Bunevicius A, Deltuva VP, Deltuviene D, et al. Brain lesions manifesting as psychiatric disorders: eight cases. *CNS Spectr*. 2008 Nov;13(11):950–8.
7. Gupta RK, Kumar R. Benign brain tumours and psychiatric morbidity: a 5-years retrospective data analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004 May;38(5):316–9. doi:10.1080/j.1440-1614.2004.01357.x
8. Lampl Y, Barak Y, Achiron A, Sarova-Pinchas I. Intracranial meningiomas: correlation of peritumoral edema and psychiatric disturbances. *Psychiatry Res*. 1995 Sep 29;58(2):177–80. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0165-1781(95)02586-L
9. Hunter R, Blackwood W, Bull J. Three Cases of Frontal Meningiomas Presenting Psychiatrically. *Br Med J*. 1968 Jul 6;3(5609):9–16.
10. Maurice-Williams RS, Dunwoody G. Late diagnosis of frontal meningiomas presenting with psychiatric symptoms. *Br Med J* (Clin Res Ed). 1988 Jun 25;296(6639):1785–6.
11. Mumoli N, Pulera F, Vitale J, Camaiti A. Frontal lobe syndrome caused by a giant meningioma presenting as depression and bipolar disorder. *Singapore Med J*. 2013 Aug;54(8):e158–9. doi:10.11622/smedj.2013160
12. Saha R, Jakhar K, Beniwal RP. Parafalcine meningioma presenting as depression. *Delhi psychiatry journal*. 2013;16(2):462–65.
13. Pawelczyk A, Lojek E, Rabe-Jablonska J, Pawelczyk T, Godlewski B, Radek M. Depresja czy apatial Pulapki diagnostyczne: olbrzymi oponiak prawego plata czolowego rozpoznany i leczony jako epizod depresji umiarkowanej atypowej – opis przypadku. *Psychiatr Pol*. 2012 Sep-Oct;46(5):903–13.
14. Ciobanu AM, Lisievici MG, Coman TC, et al. Giant wing sphenoid meningioma with principal manifestation depression. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50(4):713–7.
15. Örnek N, Bü yü ktortop-Gö kcinar N, Dag E, Örnek K. Compressive optic neuropathy presenting with psychiatric symptoms. *J Craniofac Surg*. 2014;25(2):e163–4. doi: 10.1097/01.SCS.0000436734.65879.00.
16. Assefa D, Haque FN, Wong AH. Case report: anxiety and fear in a patient with meningioma compressing the left amygdala. *Neurocase*. 2012;18(2):91–4. doi: 10.1080/13554794.2011.556126. Epub 2011 Oct 20.
17. Goebel S, Mehdorn HM. Development of anxiety and depression in patients with benign intracranial meningiomas: a prospective long-term study. *Support Care Cancer*. 2013 May;21(5):1365–72. doi: 10.1007/s00520-012-1675-5. Epub 2012 Dec 14.
18. Kaur D, Ajinkya S, Nabi J, et al. Meningioma masquerading as acute psychosis with symptoms of Schizophrenia. *Bombay Hospital Journal* 2012;54(2):316–18.
19. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, et al. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg*. 2013 Mar;118(3):649–56. doi: 10.3171/2012.9.JNS12811. Epub 2012 Oct 26.
20. Custer B, Longstreth W, Phillips LE, et al. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2006 Jun 7;6:152. doi:10.1186/1471-2407-6-152
21. Sheehy JP, Crockard HA. Multiple meningiomas: a long-term review. *J Neurosurg*. 1983 Jul;59(1):1–5.
22. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AAF. Incidence and clinicopathological features of meningeoma. *J Neurosurg*. 1989 Nov;71(5 Pt 1):665–72.
23. Доброхотова ТА. Нейропсихиатрия. 2-е изд. Москва: БИНОМ; 2013. 304 с. [Dobrokhotova TA. *Neiropsikhiatriya*. 2 izd. [Neuropsychiatry. 2nd edition]. Moscow: BINOM; 2013. 304 p.]
24. Oude Elberink AML, Oudijn MS, Kwa VIH, Van HL. Theatrale persoonlijkheidsstoornis met regressie en conversie; een meningeoom. *Tijdschr Psychiatr*. 2011;53(6):371–6.
25. Chechlacz M, Rotshtein P, Humphreys GW. Neuronal substrates of Corsi Block span: Lesion symptom mapping analyses in relation to attentional competition and spatial bias. *Neuropsychologia*. 2014 Oct 2;64C:240–251. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.038. [Epub ahead of print]
26. Fried PJ, Rushmore RJ, Moss MB, et al. Causal evidence supporting functional dissociation of verbal and spatial working memory in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*. 2014 Jun;39(11):1973–81. doi: 10.1111/ejn.12584. Epub 2014 Apr 9.
27. Powell JL, Kemp GJ, Garca-Finana M. Association between language and spatial laterality and cognitive ability: an fMRI study. *Neuroimage*. 2012 Jan 16;59(2):1818–29. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.040. Epub 2011 Aug 24.
28. Bonni S, Perri R, Fadda L, et al. Selective deficit of spatial short-term memory: Role of storage and rehearsal mechanisms. *Cortex*. 2014 Oct;59:22–32. doi: 10.1016/j.cortex.2014.06.004. Epub 2014 Jul 11.
29. Yousuf RM, Fauzi ARM, Wai KT, et al. Potentially reversible causes of dementia. Int. *J of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*. 2010 (Aug);2(8):258–65.
30. Смирнов ВЯ. Пароксизмальная психопатологическая симптоматика при очаговом (опухолевом) поражении правой и левой височных долей. Дисс. ... канд.мед.наук. Москва; 1976. [Smirnov VYa. *Paroksizmal'naya psikhopatologicheskaya simptomatika pri ochagovom (opukholevom) porazhenii pravoi i levoi visochnykh dolei*. Diss. ... kand.med.nauk. [Paroxysmal psychopathology in focal (cancerous) lesions of the right and left temporal lobes. Diss. ... cand. med. sci.] Moscow; 1976. (In Russ.)].

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 14-06-00236.

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.

Попова Т.Е.[1], Шнайдер Н.А.[1,2], Петрова М.М.[1], Николаева Т.Я.[3], Кантимирова Е.А.[1], Исаева Н.В.[1,4], Шнайдер В.А.[4], Панина Ю.С.[1], Дюжакова А.В.[1], Дюжаков С.К.[1]

[1]ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; [2]ФГБУЗ «Клиническая больница №51» Федерального медико-биологического агентства РФ, Железногорск, Россия; [3]ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Амосова» Минобрнауки России, Якутск, Россия; [4]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

[1]660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; [2]662971, Железногорск, ул. Кирова, 5; [3]677000, Якутск, ул. Ойунского, 27; [4]660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

Герпес-вирус-ассоциированые поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая

Вирусы герпеса могут оказывать прямое воздействие на структуры нервной системы с развитием энцефалита, а также вызывать иммуноопосредованное поражение периферической нервной системы в форме преимущественно сенсорной хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП). У пациентов с иммунодефицитным состоянием возможно одновременное развитие двух патологических процессов, что определяет тяжесть состояния. Параинфекционный лимбический энцефалит (ПИЛЭ), ассоциированный с вирусами семейства Herpes viridae, – одна из форм хронического герпес-вирусного энцефалита, характеризующаяся нарушением функционирования лимбической области мозга, а также затяжным течением с обострениями. ХВДП – дизиммунное заболевание, приводящее к поражению периферической нервной системы, относящееся к классу миелинопатий. Представлено 2 клинических случая сочетания хронического ПИЛЭ и ХВДП у мужчин среднего возраста со статусным течением симптоматической эпилепсии и ятрогенными осложнениями. Охарактеризованы сложности диагностики и особенности клинического течения хронической герпетической инфекции с вовлечением центральной и периферической нервной системы. Представленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что рассматриваемая патология требует особой настороженности не только от врачей-неврологов, эпилептологов, но и от реаниматологов, ангиохирургов.

Ключевые слова: *хронический параинфекционный лимбический энцефалит; преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; диагностика; вирусы герпеса; эпилептический статус; осложнения.*

Контакты*: Татьяна Егоровна Попова;* ***tata2504@yandex.ru***

Для ссылки: *Попова ТЕ, Шнайдер НА, Петрова ММ и др. Герпес-вирус-ассоциированные поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):28–34.*

Herpesvirus-associated central and peripheral nervous system involvement: two clinical cases

Popova T.E.[1], Shnayder N.A.[1,2], Petrova M.M.[1], Nikolaeva T.Ya.[3], Kantimirova E.A.[1], Isaeva N.V.[1,4], Shnayder V.A.[4], Panina Yu.S.[1], Dyuzhakova A.V.[1], Dyuzhakov S.K.[1]

[1]Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; [2]Clinical Hospital Fifty-One, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation, Zheleznogorsk, Russia; [3]M.K. Amosov North-Eastern Federal University, Ministry of Education of Russia, Yakutsk, Russia; [4]Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

[1]1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; [2]5, Kirov St., Zheleznogorsk 662971; [3]27, Oiunsky St., Yakutsk 677000; [4]3, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

Herpesviruses can directly affect the structure of the nervous system, resulting in encephalitis, and also induce immune-mediated disorders of the peripheral nervous system as sensory-predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Patients with immunodeficiency may simultaneously develop two pathological processes, determining the severity of the condition. Parainfectious limbic encephalitis (PILE) associated with viruses from the family Herpes viridae is a form of chronic herpes encephalitis, which is characterized by dysfunction of the limbic system and by a long-term course with exacerbations. CIDP is a dysimmune disease leasing to peripheral nervous system involvement, which belongs to a class of myelinopathies. The paper describes two clinical cases of a concurrence of chronic PILE and CIDP in middle-aged men who have symptomatic status epilepticus and iatrogenic complications. It characterizes difficulties in diagnosis and the clinical features of chronic herpes infection involving the central and peripheral nervous systems. The given clinical cases suggest that not only neurologists and epileptologists, but also resuscitation specialists and angiosurgeons should be particularly alert to the pathology in question.

Key words: *chronic parainfectious limbic encephalitis; sensory-predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; diagnosis; herpesviruses; status epilepticus; complications*

Contact*: Tatiana Egorovna Popova;* ***tata2504@yanex.ru***

For reference: *Popova TE, Shnayder NA, Petrova MM, et al. Herpesvirus-associated central and peripheral nervous system involvement: Two clinical cases. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):28–34.*

DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-28-34*

Вирусы семейства *Herpes viridae* относятся к ДНК-содержащим вирусам. Выделяют 8 различных вирусов этого семейства: вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2); вирус опоясывающего лишая, или вирус герпеса человека (ВГЧ) 3-го типа (ВГЧ-3); ВГЧ 4-го типа, или вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ); ВГЧ 5-го типа, или цитомегаловирус (ЦМВ); ВГЧ 6-го и 7-го типа (ВГЧ-6 и ВГЧ-7); ВГЧ 8-го типа, или вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (ВГЧ-8) [1]. Антитела к ВЭБ обнаруживают у 60% детей первых 2 лет жизни и у 80–100% взрослых. По данным ВОЗ, выявление антител к ЦМВ в различных группах населения в мире в зависимости от социально-экономического положения составляет от 40 до 100% [2]. Антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 обнаруживаются у 90% населения [3]. Вирусы семейства герпеса могут приводить к первичному поражению организма с различной симптоматикой (от легкой до крайне тяжелых форм) и вторичному, при длительном персистировании, иммунодефициту, активируясь в ответ на иммуносупрессию [4]. Например, частота ВЭБ-ассоциированных поражений нервной системы, таких как энцефалит, менингит, миелит, церебеллит, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена–Барре, достигает 0,4–7,3% [5–7]. Удельный вес герпес-вирусного энцефалита в структуре нейроинфекций составляет около 20%, а частота острого герпес-вирусного энцефалита – 2–2,5 случая на 1 млн населения в год. Большое число тяжелых нервно-психических осложнений заставляет уделять этой форме заболевания особое внимание [8, 9].

Параинфекционный лимбический энцефалит (ПИЛЭ), ассоциированный с вирусами семейства *Herpes viridae*, является одной из наиболее распространенных форм хронического герпес-вирусного энцефалита [10, 11]. ПИЛЭ вызван прямым вторжением в лимбическую область мозга инфекционного агента. Симптомы ПИЛЭ включают когнитивные расстройства (прежде всего, снижение памяти), эпилептические приступы, расстройства сна, нарушения психики [10–13]. Эпилептически приступы, носящие в начальной стадии заболевания фокальный характер, по мере прогрессирования заболевания могут принимать серийное и статусное течение [10, 11, 14]. Причиной развития эпилептического статуса в 11% случаев является нейроинфекция, при этом в группе пациентов 16–50 лет смертность достигает 16% [15]. Одним из тяжелых осложнений симптоматической эпилепсии на фоне ПИЛЭ является эпилептический статус, который требует неотложных медицинских манипуляций, включая катетеризацию магистральных вен для проведения инфузионной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Более чем в 50% случаев острые тромбозы системы верхней полой вены обусловлены длительной катетеризацией [16]. По данным литературы, ежегодно в мире первичные острые венозные тромбозы диагностируются у 160 человек на 100 тыс. населения, а в Российской Федерации – не менее чем у 250 тыс. [17]. Такая высокая заболеваемость обусловлена тем, что флеботромбозы при эпилептическом статусе часто являются вторичными, становясь осложнениями лечебных манипуляций (катетеризация центральных вен) или различных заболеваний (онкологические процессы, тяжелая сочетанная травма, длительная иммобилизация, наркомания и т. д.). Учитывая тяжесть состояния пациентов с эпилептическим статусом и возможные осложнения, включая ятрогенные, тактика их дальнейшего ведения значительно осложняется.

Еще одним патогенетическим аспектом поражения нервной системы при персистирующей герпес-вирусной инфекции является аутоиммунный механизм повреждения периферических нервов с развитием полиневропатии класса миелинопатий – преимущественно сенсорной (чаще) или моторно-сенсорной (реже) хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП). Особый вклад в развитие ХВДП вносит ВЭБ [18, 19]. Преимущественно сенсорный вариант ХВДП составляет до 50% криптогенных полиневропатий, встречающихся на этапе первичного звена здравоохранения [20]. Пациенты с преимущественно сенсорной ХВДП в начальных стадиях болезни, как правило, активно не предъявляют жалоб, поэтому диагностика данного заболевания представляет некоторые трудности. При неврологическом осмотре и нейрофизиологическом обследовании выявляются нарушения температурной, болевой, вибрационной и проприоцептивной чувствительности [18].

В литературе последних лет появились отдельные сообщения о сочетанном поражении центральной и периферической нервной системы при хронических герпес-вирусных инфекциях [21–24], что делает актуальным дальнейшее изучение влияния вирусов герпеса на организм человека. Приводим два собственных клинических наблюдения сочетанного хронического герпес-вирусного поражения центральной и периферической нервной системы на фоне вторичного иммунодефицита у 2 мужчин молодого возраста, сельских жителей Красноярского края, региона с тяжелыми климатогеографическими условиями [25, 26].

Клинический случай 1.

***Пациент В.**, 1969 года рождения (45 лет), впервые обратился за консультацией в Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета (НЦ УК) в августе 2014 г. Пациента сопровождала супруга в связи с выраженностью эмоционально-волевых и когнитивных нарушений.*

Пациент, житель села, страдает хронической ВПГ-инфекцией в течение последних 4–5 лет с обострениями лабиального герпеса более 4–5 раз в год после незначительных переохлаждений, особенно в холодное время года. За медицинской помощью не обращался.

С осени 2013 г. состояние постепенно ухудшалось: появились вегетативно-висцеральные кризы с тахикардией, страхом, тревогой, гипервентиляцией, субфебрильной лихорадкой, короткой продолжительности (до 1 мин), по поводу которых неоднократно обращался к неврологам и терапевтам по месту жительства. Иногда после приступов отмечались мелкоточечные высыпания геморрагического типа на коже конечностей и туловища, клинический диагноз уточнен не был. Пациент продолжал работать охранником. Отмечал выраженную астению и усиление тревожного синдрома. Весной 2014 г. состояние ухудшилось – приступы стали чаще и продолжительнее (максимально до 10 мин). 23.05 ночью развилась серия вегетосенсорных приступов, постепенно нарастало угнетение сознания, пациент перестал отвечать на вопросы супруги, после чего возник вторично-генерализованный

тонико-клонический приступ. Бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован в стационар, где находился на лечении с диагнозом «судорожный синдром неясной этиологии». Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: признаки структурных изменений в проекции гиппокампа, миндалевидного тела, парагиппокампальных извилин с обеих сторон, больше слева, с явлениями перифокального отека в области медиобазальных отделов височных и лобных долей больших полушарий головного мозга, умеренная наружная заместительная гидроцефалия. Асимметрия кровотока по поперечному и сигмовидному синусам и яремной вене за счет снижения справа. Заочно пациент проконсультирован нейрохирургом Краевой клинической больницы в связи с подозрением на объемное образование глиального ряда. Выписан под наблюдение невролога поликлиники по месту жительства. В дальнейшем объемное образование исключено и назначена противоэпилептическая терапия препаратом вальпроевой кислоты (депакин хроно) с титрацией дозы до 1500 мг/сут в комбинации с ламотриджином (ламиктал, дозу которого пациент не помнил), что привело к учащению и утяжелению эпилептических приступов. В августе по неотложным показаниям повторно госпитализирован в соматическое отделение центральной районной больницы (ЦРБ), где установлен диагноз: «симптоматическая эпилепсия, эпилептический статус; прогрессирующий склероз обеих гиппокамповых извилин, больше слева, с эпилептиформным синдромом. Дифференциальный диагноз: лимбический энцефалит. Сопутствующий диагноз: остеохондроз шейного отдела позвоночника, синдром цервикокраниалгии; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения; хронический обструктивный бронхит; гипертоническая болезнь III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 3; подкожный флебит вен локтевого сгиба справа».

Для уточнения клинического диагноза и тактики лечения пациент направлен неврологом ЦРБ на амбулаторную консультацию в НЦ УК. Пациент принимал депакин хроно по 500 мг 2 раза в день в 15.00 и 23.00 ч. Однако на фоне терапии эпилептические приступы наблюдались ежедневно, протекали серийно, учащались в ночное время, присоединились расстройства краткосрочной и рабочей памяти, изменения эмоционально-волевой сферы, нарастала выраженность тревожного синдрома, был значительно нарушен ночной сон (поверхностный, с затруднением засыпания, частыми пробуждениями, нарушением эффективности сна), отмечалась дневная гиперсомния. Наблюдались появление свежих пузырьковых высыпаний в области губ, а также отечность, боль и расширение вен в области правой руки на уровне плеча, предплечья и кисти. Через 3–4 дня присоединился кашель, вначале сухой, затем влажный малопродуктивный с выделением мокроты с прожилками крови, появилась гипертермия до 38,5 °С. По месту жительства не были проведены УЗИ вен, анализ крови на гемостаз, дифференциальная диагностика для исключения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

При обследовании состояние 1-й степени тяжести, сознание ясное, пациент ориентирован в месте, времени и собственной личности, отмечается астения, голос тихий, общий фон настроения угнетен, на вопросы отвечает односложно. При уточнении данных анамнеза просит помощи у супруги в связи с нарушением краткосрочной и среднесрочной памяти. Не помнит, что ел на завтрак, какие и когда принимал лекарства. Умеренно повышен уровень ситуативной и личностной тревожности. Беспокоен, потирает отекшую правую верхнюю конечность, неоднократно сообщает о болевом синдроме и отечности руки, покашливает, кашель малопродуктивный с трудно отделяемой мокротой. Визуально отмечается отечность плеча, предплечья и кисти правой верхней конечности, подкожные вены расширены, полнокровны, кубитальная вена напряжена, локальная гиперемия правой верхней конечности, температура тела повышена до 38,4 °С.

При исследовании черепных нервов отмечено некоторое ослабление фотореакции с обеих сторон, глазодвигательных расстройств нет, сомнительный симптом Манна–Гуревича, чувствительность на лице сохранена, мимическая мускулатура интактна, бульбарных нарушений нет. Мышечная сила – до 5 баллов, без асимметрии сторон, рефлексы с рук умеренные (кубитальные рефлексы асимметричны за счет снижения справа на фоне болевого синдрома, обусловленного тромбозом кубитальной вены), с ног коленные рефлексы низкие, ахилловы рефлексы угнетены с обеих сторон, без отчетливой асимметрии. Легкое пошатывание в позе Ромберга, явления сенситивной атаксии, затруднены стояние и ходьба на пятках. Расстройства чувствительности по полиневропатическому типу в виде гиперестезии с уровня коленных суставов с нарастанием выраженности чувствительных расстройств с уровня средней трети голеней, с появлением дизестезии на уровне стоп. Микоз кожи стоп.

Клинический диагноз. Основное заболевание: симптоматическая височно-долевая медиобазальная эпилепсия с простыми и комплексными вегетосенсорными и психомоторными приступами с автоматизмами и без автоматизмов, одиночным статусом вторично-генерализованных тонико-клонических приступов, прогредиентный тип течения, фармакорезистентная. Нежелательные лекарственные явления: вальпроат- и ламотриджин-индуцированная аггравация эпилептических приступов (в анамнезе). Фоновая патология: хронический параинфекционный (герпес-вирусный) лимбический энцефалит с двусторонним асимметричным (преобладающим слева) поражением медиобазальных отделов височной и лобных долей больших полушарий, ремиттирующий тип течения, с непсихотическими психиатрическими (эмоционально-волевыми, поведенческими, когнитивными) расстройствами, вторичной инсомнией тяжелой степени с нарушением структуры, стадийности и продолжительности ночного сна. Хроническая воспалительная дистальная периферическая полиневропатия нижних конечностей 2-й степени тяжести, сенсорный вариант. Хроническая герпес-вирусная инфекция, рецидивирующий лабиальный герпес, обострение со сливными очагами в области угла рта справа и нижней губы слева. Острый флеботромбоз подключичной вены справа, отек правой верхней конечности, умеренно выраженный болевой синдром. Группа риска ТЭЛА, инфарктная пневмония? Персистирующая лихорадка. Микоз кожи стоп.

Неврологом-эпилептологом НЦ УК пациент экстренно госпитализирован с подозрением на ТЭЛА в отделение сосудистой хирургии круглосуточного краевого стационара. Данных в пользу ТЭЛА не выявлено. Основной клинический диагноз подтвержден.

Клинический случай 2.

***Пациент М.**, 1982 года рождения (32 года), житель села, впервые обратился в НЦ УК в сентябре 2014 г. На прием пришел в сопровождении матери.*

Жалобы (со слов пациента и его матери): на приступы на фоне сохраненного, частично измененного или флуктуирующего уровня сознания с тоническими асимметричными судорогами жевательной мускулатуры, с повторными вывихами левого височно-нижнечелюстного сустава или с насильственным поворотом головы и глаз вправо, подергиваниями мышц верхних и нижних конечностей, затруднением дыхания. Приступы возникают до 2 раз в месяц, провоцируются обострением хронической патологии носо- и ротоглотки (хронического тонзиллита, хронического гайморита, повторными острыми респираторными вирусными инфекциями, которые беспокоят часто и носят в последние годы затяжной характер), хроническим сокращением продолжительности (частичной депривацией) ночного сна из-за затруднения засыпания вечером с выраженной сонливостью и астенизацией в дневное время. Приступы сохраняются на фоне регулярного приема противоэпилептических препаратов. В течение последних 5 лет регулярно принимает препараты вальпроевой кислоты, при этом по льготе часто происходят замены внутри данной фармакологической группы (генерик – бренд – генерик – генерик), что также провоцирует учащение вторично-генерализованных судорожных приступов, чаще при переходе на прием генериков или с приема одного генерика на другой. В связи с этим по согласованию с лечащим врачом по месту жительства пациент в течение последних 6 мес получает депакин хроно в дозе 1500 мг/сут, на фоне лечения простые и комплексные фокальные приступы сохраняются, вторично-генерализованные приступы наблюдаются в среднем на 25% реже.

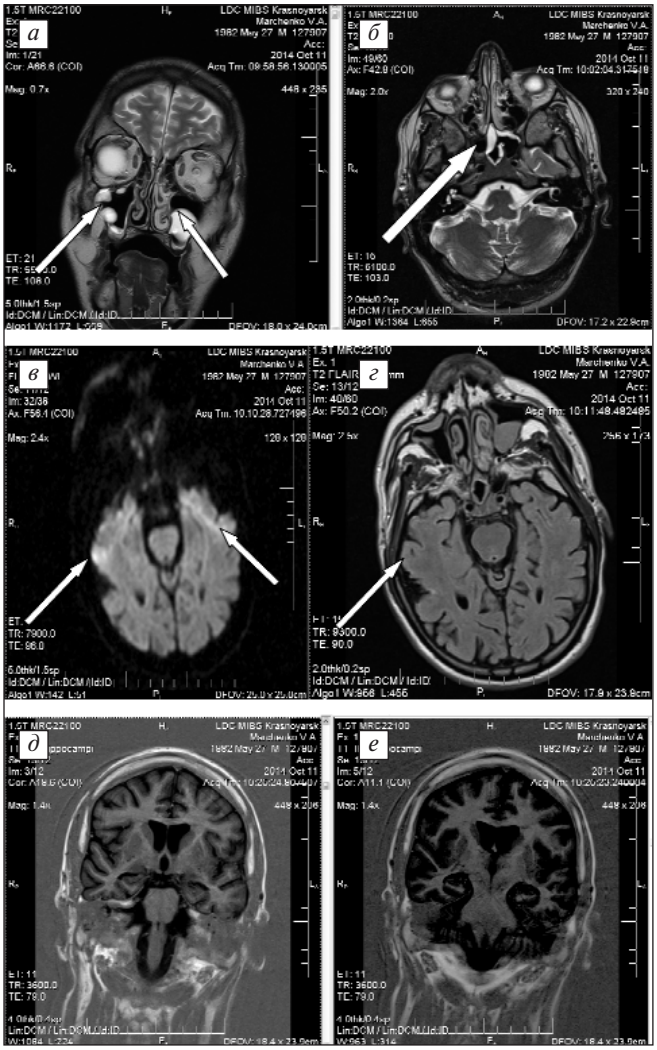
Пациент родился от 2-й беременности, 1-х родов. Течение беременности без особенностей, роды срочные, через естественные родовые пути, масса тела при рождении – 3700 г, длина тела – 56 см. Закричал сразу, приложен к груди в родовом зале, вскармливание грудное. Развитие до 4 лет по возрасту (психомоторное и речевое), но был ослабленным, часто болел простудными заболеваниями верхних дыхательных путей, у иммунолога не наблюдался. Отмечались редкие обострения лабиального герпеса. В возрасте 4 лет на фоне затяжного течения риносинусита – дебют эпилепсии с комплексных психомоторных и адверсивных приступов с вторичной генерализацией. Пациент поставлен на диспансерный учет у психиатра-эпилептолога Краевого психоневрологического диспансера. В детстве получал нерациональную политерапию (смесь Серейского + люминал + финлепсин) без отчетливого позитивного влияния на течение и прогрессирование эпилепсии, с развитием нежелательных лекарственных явлений в виде присоединения когнитивных расстройств, нарушений обучаемости и снижения интеллекта с периода старшей группы детского сада. По решению педагогической комиссии учился во вспомогательной школе, с трудом осваивал программу 1-го класса, после чего из-за эпилептических приступов и нарушений обучаемости переведен на обучение на дому, окончил 8 классов. В межприступный период активно участвовал в жизни школы, поддерживал детей-инвалидов. В течение последних лет получает препараты вальпроевой кислоты в дозе 1500 мг/сут, частота приступов и их тяжесть прежние.

Однако в последние годы пациент чаще и тяжелее болеет воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, которые носят затяжной характер, появились нарушение носового дыхания, храп во сне. Впервые на фоне обострения хронического полисинусита с затяжным течением у пациента развились серийные комплексные фокальные и вторично-генерализованные приступы в середине сентября 2014 г., в связи с чем он госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в ЦРБ, где на фоне внутривенных инфузий препаратов (каких – неизвестно) отмечено развитие серии вторично-генерализованных судорожных приступов (со слов матери). Через несколько дней после внутривенной инфузионной терапии зафиксирована серия эпилептических статусов с развитием отека головного мозга. Переведен в реанимационное отделение, где находился в состоянии медикаментозной комы (общая анестезия в условиях искусственной вентиляции легких). Течение статусного периода осложнено развитием пролежней пяточных областей, тромбофлебитом плечевых и кубитальных вен.

При обследовании состояние по основному заболеванию 1-й степени тяжести, пациент в сознании, заторможен, выраженные когнитивные нарушения, умеренное снижение интеллекта, астения. Однако в целом доброжелателен. Речь заторможенная, односложная, обращенную речь понимает. В области пяточных областей – пролежни 4-й степени с замедленной эпителизацией. По ходу плечевых и кубитальных вен с обеих сторон – локальное покраснение кожи, плотные локальные отеки, утолщение вен и их болезненность при пальпации и активных движениях руками, в связи с чем пациент стремится минимально двигаться. Носовое дыхание затруднено, покашливает, кашель малопродуктивный. Пальпируются увеличенные и болезненные лимфатические узлы шейной группы без тенденции к слиянию. Лицо бледное, темные круги под глазами.

Исследование черепных нервов – анизокория (правосторонний умеренный мидриаз), фотореакции справа ослаблены, горизонтальный нистагм при взорах в стороны. Болезненность при пальпации точек выхода первой-второй ветвей тройничного нерва слева, с локальной разлитой гиперемией этих точек после пальпации. Бульбарных нарушений нет, но отмечается назолалия из-за «заложенности» носа. Парезов и параличей нет, рефлексы негрубо диффузно ослаблены. В позе Ромберга с закрытыми глазами пошатывается. Гипестезия на уровне кистей и стоп по типу «перчаток» и «носков». Диффузный гипергидроз, преобладающий на уровне кистей и стоп, умеренный дистальный акроцианоз. Менингеальных знаков нет. Тазовые функции контролирует.

Иммуноферментный анализ крови на антитела к вирусам герпеса, авидность антител: умеренное повышение титров антител к ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-1, авидность антител высокая. УЗИ вен верхних конечностей: окклюзирующий тромбоз правой кубитальной вены без флотации с переходом на поверхностную латеральную вену плеча. Ангиохирургом рекомендована местная терапия. Консультация оториноларинголога: рекомендована эндоскопическая санация придаточных пазух носа в условиях специализированного отделения. Консультация гнойного хирурга: рекомендовано лечение пролежней пяток в стационарных условиях по месту жительства. Высокопольная МРТ головного мозга по программе эпилепсии (октябрь 2014 г.): посттравматические и поствоспалительные кистозно-атрофические изменения, преимущественно в правой височной доле, риносинусопатия с множественными кистами верхнечелюстных пазух, отеком слизистой оболочки решетчатого лабиринта и основной пазухи (рис. 1, а – е).



МРТ головного мозга больного М., 32 лет: а – в левой верхнечелюстной пазухе – крупная киста слизистой оболочки размером 2,6х1,8 см, мелкие кисты в правой верхнечелюстной пазухе, гипертрофия носовой раковины слева (стрелки); б – неравномерное утолщение, усиление интенсивности сигнала по Т2 от слизистой оболочки основной, верхнечелюстной пазух, клеток решетчатой кости за счет подушкообразного отека (стрелка); в, г – сканирование в режимах FLAIR + DWI и Т2 + FLAIR. В правой височной доле интрасубкортикально определяется зона посттравматических кистозно-атрофических изменений, размером 1,5х2,5х1,3 см, с участками отложений гемосидерина, незначительными явлениями перифокального глиоза, с неровными нечеткими контурами (стрелки); д, е – отмечаются единичные расширенные пространства Вирхова–Робина преимущественно в медиобазальных отделах височных долей. Боковые желудочки умеренно несимметрично расширены. Субарахноидальные пространства значительно неравномерно расширены по конвекситальной поверхности мозга и в области боковых щелей

Видео-ЭЭГ-мониторинг (3 ч): зарегистрированы устойчивый доминантный фокус эпилептиформной активности высокой мощности в левой височной области с тенденцией к латерализации и феноменом вторичной билатеральной синхронизации; субдоминантный фокус эпилептиформной активности умеренной мощности в соименных отделах правого полушария головного мозга с феноменом вторичной билатеральной синхронизации. При параллельном респираторном мониторинге с пульсоксиметрией зафиксировано 5 эпизодов гипопноэ, продолжительностью до 15 с, 4 эпизода десатурации с минимальной сатурацией 88% (норма 94–98%).

Пациент проконсультирован сосудистым хирургом, данных, свидетельствующих о ТЭЛА, не выявлено.

Клинический диагноз. Основное заболевание: симптоматическая (параинфекционная) фокальная (височно-долевая) эпилепсия с умеренными по частоте простыми и комплексными соматомоторными и психомоторными приступами, комплексными адверсивными приступами, вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами, с тенденцией к серийному и статусному течению, фармакорезистентная. Эпилептический статус (23–26.09), осложненный отеком головного мозга. Осложнения: привычный вывих левого височно-нижнечелюстного сустава. Повторные закрытые черепно-мозговые травмы во время падений при вторично-генерализованных эпилептических приступах с кистозно-глиозно-атрофическими изменениями в интрасубкортикальных отделах правой височной доли. Заместительная смешанная гидроцефалия. Латеровентрикулоасимметрия. Подострый постинъекционный тромбофлебит без признаков флотации кубитальной вены справа с переходом на поверхностную латеральную вену плеча. Пролежни 4-й степени обеих пяточных областей. Сопутствующий диагноз: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, преимущественно сенсорный вариант, 1-й степени тяжести, впервые выявленная. Фоновое заболевание: хронический риногенный параинфекционный лимбический энцефалит с асимметричным двусторонним поражением височных и лобных долей больших полушарий, медленно-прогредиентное течение, с эмоционально-волевыми и поведенческими нарушениями, нарушением обучаемости и умеренным снижением интеллекта, ремиттирующий тип течения. Хронический гиперпластический двусторонний асимметричный (больше слева) гаймороэтмоидосфеноидит с формированием кист верхнечелюстных пазух, больше слева (крупная киста в левой верхнечелюстной пазухе), вялотекущее обострение с нарушением носового дыхания, ронхопатией. Синдром апноэ/гипопноэ легкой степени. Хронический гнойный тонзиллит, рецидивирующее течение, ремиссия. Хроническая герпес-вирусная микст-инфекция (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1), рецидивирующий лабиальный герпес, обострение. Вторичный иммунодефицит с инфекционным синдромом и нарушением формирования специфического противовирусного и противобактериального ответа.

С учетом плохой переносимости препаратов вальпроевой кислоты и тенденции к аггравации эпилептических приступов на фоне попыток наращивания суточной дозы пациенту рекомендовано снизить дозу депакина хроно с 1500 до 1000 мг/сут и начать прием трилептала (окскарбазепин) с медленной титрацией со 150 до 600 мг/сут. На фоне этой терапии в течение месяца отмечены купирование вторично-генерализованных приступов и урежение комплексных фокальных приступов более чем на 50%. Пациент поставлен на диспансерный учет у иммунолога, сосудистого хирурга, оториноларинголога с дальнейшим решением вопроса об эндоскопическом лечении хронической патологии придаточных пазух носа в плановом порядке. Проведено нейрофизиологическое обследование по протоколу преимущественно сенсорной ХВДП (стимуляционная электромиография, компьютерная

паллестезиометрия, компьютерная термосенсометрия), диагноз подтвержден.[1]

Заключение. Вирусы герпеса могут оказывать как прямое воздействие на структуры нервной системы с развитием хронического энцефалита, так и опосредованное, вызывая иммуноопосредованное поражение периферической нервной системы в форме преимущественно сенсорной ХВДП. У пациентов с иммунодефицитом возможно одновременное развитие двух патологических процессов, что определяет тяжесть состояния. Одним из проявлений хронического ПИЛЭ является симптоматическая фокальная медиобазальная эпилепсия, которая при нерациональной противоэпилептической терапии осложняется эпилептическим статусом или серийным течением приступов. Внутривенная инфузионная терапия эпилептического статуса, сопровождающаяся катетеризацией вен, обездвиживанием, может осложняться острыми венозными тромбозами системы верхней полой вены, что требует пристального внимания за стоянием пациента и проведения дополнительных методов параклинической диагностики с учетом повышения риска ТЭЛА. Представленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что рассматриваемая патология требует особой настороженности не только от врачей-неврологов, эпилептологов, но и от реаниматологов, ангиохирургов.

[1]Оба пациента были осмотрены неврологом-эпилептологом нашего центра после выписки из круглосуточного стационара ЦРБ, куда они были доставлены бригадой скорой медицинской помощи по неотложным показаниям в период обострения. В выписных эпикризах значилось, что люмбальная пункция проводилась, но патологических изменений не выявлено, однако исследование ликвора на полимеразную цепную реакцию (ПЦР) к герпес-вирусам в ЦРБ не было выполнено из-за технической недоступности данной методики.
Поскольку пациенты обращались к нам уже через 10–14 дней после начала острого периода, повторная люмбальная пункция не проводилась. Метод ПЦР-диагностики рекомендуется использовать параллельно с серологическим исследованием крови и ликвора преимущественно в первые 10–14 дней острой фазы болезни. Кроме того, результаты ПЦР могут быть псевдонегативными или псевдопозитивными даже при остром герпес-вирусном энцефалите, поэтому параллельное исследование антител к герпес-вирусам при хроническом герпес-вирусном энцефалите повышает информативность исследования [27], что было нами осуществлено. В настоящее время показано, что ПЦР-детекция ДНК вируса в ликворе при хроническом герпес-вирусном энцефалите, ассоциированном с герпес-вирусной нейроинфекцией, может давать ложноотрицательные результаты [28–30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Britton Ph, Jones Ch. Central nervous system herpesvirus infections. Paediatrics an child health. 2013;24(6):248–54.
2. Симованьян ЭН, Денисенко ВБ, Бовтало ЛФ, Григорян АВ. Эпштейна–Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. Лечащий Врач. 2007;(7):36–41. [Simovan'yan EN, Denisenko VB, Bovtalo LF, Grigoryan AV. Epstein-Barr virus infection in children: current approaches to diagnosis and treatment. *Lechaschiy vrach*. 2007;(7):36–41. (In Russ.)].
3. Lafferty WE. The changing epidemiology of HSV-1 and HSV-2 and implications for serological testing. *Herpes*. 2002 Jul;9(2):51–5.
4. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis an differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Dec;10(12):835–44. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X. Epub 2010 Oct 15.
5. Ono J, Shimizu K, Harada K, et al. Characteristic MR features of encephalitis caused by Epstein-Barr virus: a case report. *Pediatr Radiol*. 1998 Aug;28(8):569–70.
6. Hagemann G, Mentzel HJ, Weisser H, et al. Multiple reversible MR signal changes caused by Epstein-Barr virus encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Aug;27(7):1447–9.
7. Moritani T, Capizzano A, Kirby P, Policeni B. Viral Infections and White Matter Lesions. *Radiol Clin North Am*. 2014 Mar;52(2):355–82. doi: 10.1016/j.rcl.2013.11.001. Epub 2013 Dec 22.
8. Крыжановская СВ, Шнайдер НА. Этиопатогенез хронизации поражения центральной нервной системы при герпетической инфекции. Вестник Клинической Больницы №51. 2010;3(10):38–48. [Kryzhanovskaya SV, Shnaider NA. Etiopathogenesis of chronic damage of the central nervous system during herpetic infection. *Vestnik klinicheskoy bolnitsyi № 51*. 2010;3(10):38–48. (In Russ.)].
9. Gabilondo I, Saiz A, Galan L, et al. Analysis of relapses in antiNMDAR encephalitis. *Neurology*. 2011 Sep 6;77(10):996-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc6b. Epub 2011 Aug 24..
10. Шнайдер НА, Панина ЮС, Дмитренко ДВ и соавт. Параинфекционный лимбический энцефалит, ассоциированный с вирусами семейства Herpes viridae. Проблемы женского здоровья. 2014;(1):58–69. [Shnaider NA, Panina YuS, Dmitrenko DV, et al. Parainfectious limbic encephalitis associated Herpes viridae viruses. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2014;(1):58–69. (In Russ.)].
11. Шнайдер НА, Панина ЮС, Попова ТЕ. Клинический случай псевдотуморозного хронического параинфекционного лимбического энцефалита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):49–54. [Shnaider NA, Panina YuS, Popova TE. A clinical case of pseudotumorous chronic parainfectious limbic encephalitis *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):49–54. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-49-54 (In Russ.)].
12. Gotkine M, Ben-Hur T, Vincent A, Vaknin-Dembinsky A. Limbic encephalitis presenting as a post-partum psychiatric condition. *J Neurol Sci*. 2011 Sep 15;308(1-2):152-4. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.017. Epub 2011 Jun 25.
13. Shah K, Iloh N, Tabares P, et al. Limbic encephalitis and psychosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Nov-Dec;35(6):682.e1–2. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.05.005. Epub 2013 Jul 5.
14. Ravizza T, Gagliardi B, Noe F et al. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2008 Jan;29(1):142–60. Epub 2007 Aug 31.
15. Ozdilek B, Midi I, Agan K, Bingol CA. Episodes of status epilepticus in young adults: Etiologic factors, subtypes, and outcomes. *Epilepsy Behav*. 2013 May;27(2):351–4. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.02.023. Epub 2013 Mar 27.
16. Марущак ЕА, Зубарев АР. Особенности ультразвуковой диагностики острых венозных тромбозов в условиях многопрофильного стационара. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010;(5):64–71. [Marushchak EA, Zubarev AR. The Characters of acute venous thrombosis ultrasound diagnosis. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2010;(5):64–71. (In Russ.)].
17. Щеголев АА, Аль-Сабунчи ОА, Квитивадзе ГК, Жданова ОА. Острые тромбозы магистральных вен: Методические рекомендации. Москва: РГМУ; 2005. 23 с.

[Shchegolev AA, Al'-Sabunchi OA, Kvitivadze GK, Zhdanova OA. *Ostrye trombozy magistral'nykh ven: Metodicheskie rekomendatsii* [Acute thrombosis of major veins: Guidelines]. Moscow: RGMU; 2005. 23 p.].
18. Попова ТЕ, Шнайдер НА, Петрова ММ, Николаева ТЯ. Сенсорные варианты хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. Справочник врача общей практики. 2014;(9):47–54. [Popova TE, Shnaider NA, Petrova MM, Nikolaeva TYa. Sensory variants of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2014;(9):47–54 (In Russ.)].
19. Lü nemann JD, Tackenberg B, Stein A, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in patients with CIDP. *J Neuroimmunol.* 2010 Jan 25;218(1–2):107–11. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.11.003. Epub 2009 Nov 24.
20. Chin RL, Latov N, Sander HW, et al. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2004 Sep;9(3):132–7.
21. Soulillou A, Larabi K, Lucchini-Lecomte MJ, et al. Herpes encephalo-polyneuropathy. *Presse Med.* 2013;42(4 Pt 1):472–474. doi: 10.1016/j.lpm.2012.06.020
22. Shinjo SK, de Carvalho JF. Charcot's arthropathy secondary to herpetic encephalitis sequelae: an unusual presentation. *Rheumatol Int.* 2010 May;30(7):973–5. doi: 10.1007/s00296-009-1011-7. Epub 2009 Jun 18.
23. Waragai M, Yagishita T, Satoh A, et al. [Meningoencephalitis associated with polyradiculoneuropathy with increased HSV IgG antibody - report of three cases. *No To Shinkei.* 1993 Dec;45(12):1167–72. (In Japan.)].
24. Fä rkkilä M, Koskiniemi M, Vaheri A. Clinical spectrum of neurological herpes simplex infection. *Acta Neurol Scand.* 1993 Apr;87(4):325–8.
25. Прахин ЕИ. Медико-биологические аспекты здоровья детей на Севере. Сибирское медицинское обозрение. 2002;21(1):3–7. [Prakhin EI. Medical-biological aspects of children`s health at the Nord. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2002;21(1):3–7. (In Russ.)].
26. Юшков БГ, Климин ВГ. Актуальные вопросы и перспективы развития иммунопатофизиологии. Сибирское медицинское обозрение. 2007;44(3):3–7. [Yushkov BG, Klimin VG. Actual questions an perspective of development of immunopathophysiology. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2007;44(3):3–7. (In Russ.)].
27. Деконенко ЕП. Сложности диагностики острых нейроинфекций на догоспитальном этапе. Альманах клинической медицины. 2001;(4):48–52. [Dekonenko EP. Problems in the diagnosis of acute neuroinfections in the prehospital phase. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2001;(4):48–52. (In Russ.)].
28. Ahmed R, Kiani IG, Shah F, et al. Herpes simplex encephalitis presenting with normal CSF analysis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013 Nov;23(10):815–7. doi: 11.2013/JCPSP.815817.
29. Adler AC, Kadimi S, Apaloo C, Marcu C. Herpes simplex encephalitis with two false – negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting. *Case Rep Neurol.* 2011 May;3(2):172–8. doi: 10.1159/000330298. Epub 2011 Aug 4.
30. De Tiege X, Rozenberg F, Burlot K, et al. Herpes simplex encephalitis: diagnostic problems and late relapse. *Dev Med Child Neurol.* 2006 Jan;48(1):60–3.

Работа выполнена при поддержке Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности, проект «Диагностика нарушений вибрационной и температурной чувствительности при хронических периферических полиневропатиях в Красноярском крае» в рамках конкурса научных проектов авторских коллективов студентов и аспирантов под руководством молодых ученых.

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.

Головачева В.А., Парфенов В.А., Захаров В.В.
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Лечение хронической ежедневной головной боли с использованием дополнительных и альтернативных методов

Хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ) относится к 10 ведущим причинам нетрудоспособности взрослого населения и к 5 наиболее частым причинам нетрудоспособности женщин. Лечение пациентов с ХЕГБ – одна из самых трудных задач в неврологической практике. Трудности ведения пациентов с ХЕГБ связаны с высокой распространенностью коморбидных психических расстройств, злоупотреблением обезболивающими препаратами, наличием болевых синдромов другой локализации и ошибочными представлениями пациентов о своем заболевании. Сочетание лекарственной и нелекарственной терапии – основа современного подхода в лечении пациентов с ХЕГБ. Выделяют стандартную терапию, альтернативную и дополнительную терапию. В статье описаны различные виды современной дополнительной и альтернативной терапии, применяемой в ведущих мировых центрах и клиниках головной боли. Приводится опыт использования церебролизина в качестве дополнительной или альтернативной фармакотерапии ХЕГБ.

Ключевые слова: *хроническая ежедневная головная боль; головная боль напряжения; мигрень; лечение; поведенческая терапия.*
Контакты*: Владимир Владимирович Захаров;* ***zakharovenator@gmail.com***
Для ссылки: *Головачева ВА, Парфенов ВА, Захаров ВВ. Лечение хронической ежедневной головной боли с использованием дополнительных и альтернативных методов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):35–41.*

Treatment for chronic daily headache by using auxiliary and alternative methods

Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Zakharov V.V.
Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Chronic daily headache (CDH) is one of the top 10 causes of adult disability and one of the 5 most common causes of female disability. To treat patients with CDH is one of the most difficult tasks in neurological practice. Difficulties in managing patients with CHD are associated with the high prevalence of comorbid mental disorders, analgesic abuse, pain syndromes at another site, and misconceptions of a patient about his/her disease. A combination of drug and non-drug therapies is the mainstay of the current approach to treating patients with CDH. Standard, alternative, and auxiliary therapies are identified. The paper describes different types of current auxiliary and alternative therapy used in the world's leading headache centers and clinics. It describes experience with cerebrolysin used as auxiliary and alternative pharmacotherapies for CDH.

Key words: *chronic daily headache; tension headache; migraine; treatment; behavioral therapy.*
Contact*: Vladimir Vladimirovich Zakharov;* ***zakharovenator@gmail.com***
For reference: *Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Zakharov V.V. Treatment for chronic daily headache by using auxiliary and alternative methods. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):35–41.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-35-41*

Хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ) представляет собой головную боль различной этиологии, которая возникает не менее 15 дней в месяц на протяжении не менее 3 мес [1]. Распространенность ХЕГБ составляет 4–5% в общей популяции [2]. 40% пациентов, обращающихся в специализированные клиники лечения головной боли, страдают ХЕГБ [3]. ХЕГБ относится к 10 ведущим причинам нетрудоспособности взрослого населения и к 5 самым частым причинам нетрудоспособности женщин [4]. В большинстве случаев ХЕГБ развивается из эпизодических форм первичной головной боли, однако иногда она может быть ежедневной с самого начала [5]. Самые распространенные формы ХЕГБ – хроническая мигрень и хроническая головная боль напряжения [6]. По данным разных исследований, от 50 до 82% пациентов с ХЕГБ регулярно злоупотребляют обезболивающими препаратами, что приводит к дополнительному развитию лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) [7].

Лечение ХЕГБ. Лечение ХЕГБ – социально значимая задача, для успешного решения которой требуется применение современных подходов [8]. Доказано, что наибольший эффект отмечается при сочетании лекарственной и неле-

карственной терапии [9]. Выделяют стандартные и альтернативные и дополнительные методы лечения ХЕГБ. К стандартным методам относятся традиционная фармакотерапия и образовательные программы. Альтернативные (дополнительные) методы лечения включают поведенческую и физикальную терапию, а также альтернативную фармакотерапию [7, 8, 10]. Эти методы могут использоваться самостоятельно (альтернативная терапия) или в сочетании со стандартным лечением ХЕГБ (дополнительная терапия).

Стандартная фармакотерапия ХЕГБ. Выбор препарата для лекарственной терапии ХЕГБ определяется типом ХЕГБ, наличием коморбидных психических расстройств, других сопутствующих заболеваний, а также зависит от переносимости и предпочтений пациента [7]. Выделяют профилактическую терапию и лечение приступов головной боли. К профилактической терапии ХЕГБ относятся антидепрессанты (трициклические и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), антиконвульсанты (вальпроат, габапентин, топирамат), бета-адреноблокаторы (при мигрени), тизанидин, ботулотоксин типа А [7]. Для купирования приступов головной боли рекомендуется применение препаратов следующих групп: простые и комбинированные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, эрготамины (при мигрени), триптаны (при мигрени и кластерной головной боли) [7, 11, 12]. В целях предупреждения развития ЛИГБ не рекомендуется принимать более двух доз любого из указанных выше препаратов в неделю [13]. При наличии ЛИГБ в структуре головной боли показаны отмена обезболивающих препаратов, вовлеченных в ее формирование, и достаточное потребление жидкости. В ряде случаев проводится короткий курс лечения глюкокортикоидами (в таблетках или в форме внутривенных капельных вливаний, длительностью до 10 дней) [13].

Образовательная программа для пациентов с ХЕГБ. Информирование пациента о его заболевании – один из важнейших начальных этапов лечения ХЕГБ [4, 10]. После установления диагноза (чаще всего – хронической мигрени, хронической головной боли напряжения) врачу необходимо рассказать пациенту о причинах головной боли и факторах, которые могут ее провоцировать, о прогнозе и возможностях лекарственных и нелекарственных методов лечения. Правильные представления пациента о причинах головной боли, способах купирования и предупреждения приступов – залог успешной терапии. Рекомендуется разъяснить пациенту, что выявление и избегание факторов, провоцирующих головную боль, играют значимую роль в уменьшении частоты приступов. Важно сформировать у пациента реалистичные ожидания: объяснить, что полностью избавиться от некоторых видов первичной головной боли (например, мигрени) невозможно, а проводимое лечение направлено на уменьшение частоты приступов. Активное участие пациента в процессе лечения, выполнение рекомендаций по изменению образа жизни (например, соблюдение режима сна и питания, повышение физической активности) – основа эффективной терапии ХЕГБ. В рамках образовательной программы проводятся школы для пациентов с головной болью (мигренью, головной болью напряжения), создаются информационные брошюры и специальные интернет-сайты.

Альтернативная и дополнительная терапия ХЕГБ. В последние годы значительно возросла частота применения альтернативной и дополнительной терапии головной боли [14–16]. Такая терапия включена в междисциплинарные программы лечения мигрени и головной боли напряжения [8]. 81,7% пациентов, которые наблюдаются в специализированных клиниках головной боли, получают какие-либо виды дополнительной или альтернативной терапии [17]. Это связано с тем, что примерно у половины пациентов с ХЕГБ стандартная фармакотерапия недостаточно эффективна, у части пациентов имеются противопоказания для ее назначения и отмечаются стойкие побочные эффекты [17]. По мнению большинства авторов, оптимальным является сочетание стандартной терапии ХЕГБ и иных (дополнительных) методов лечения: именно такой подход позволяет повысить вероятность терапевтического успеха [18–20]. Однако в ряде случаев проводится только альтернативная терапия [16].

Поведенческая терапия. К поведенческим методам лечения относятся когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), биологическая обратная связь (БОС) и метод релаксации [17].

КПТ – метод психотерапии, в котором применяются когнитивные (когнитивная перестройка) и поведенческие (поведенческий эксперимент) техники, нацеленные на решение проблемы [21]. В основе метода КПТ лежит представление о том, что неправильные установки пациента, его нерациональные убеждения и страхи способствуют развитию дисфункционального поведения, которое поддерживает болезнь. Благодаря КПТ пациент обучается адаптивным стратегиям преодоления боли, т. е. поведенческим навыкам, способствующим выздоровлению или значимому улучшению состояния. Терапию обычно проводят невролог, психолог или психиатр в виде индивидуальных или групповых, стационарных или амбулаторных сессий, продолжительностью до 1 ч [22].

БОС – лечебный психологический метод, с помощью которого пациент обучается пониманию и контролю реакций своего тела (напряжения мышц, температуры кожи, потоотделения, биоэлектрической активности мозга или частоты сердечных сокращений) [23]. Терапию проводят с помощью специальных приборов БОС, которые позволяют превратить лечение в увлекательную игру с различными заданиями (в виде зрительных образов), при этом пациент учится управлять реакциями своего организма, набирая очки [24]. Для лечения мигрени в основном применяется температурная и электромиографическая БОС, реже – электроэнцефалографическая [23, 25]. В лечении головной боли напряжения эффективна электромиографическая БОС [12]. Терапия БОС проводится в виде часовых сеансов. Чтобы пациент научился управлять реакциями своего организма, требуется от 5 до 25 сеансов [24]. БОС у пациентов с головной болью обычно проводит невролог или психолог [22].

Метод релаксации – позволяет обучить пациента навыкам психологического и мышечного расслабления, а также снижению выраженности стресс-индуцированной симпатической реакции [23]. Метод релаксации включает прогрессирующую мышечную релаксацию, диафрагмальное дыхание, техники расслабляющей вербализации и визуализации. Релаксация проводится в форме ежедневных сеансов, продолжительностью по 20–30 мин. Регулярные сеансы релаксации используются для профилактики приступов мигрени и головной боли напряжения. В других случаях ре-

Таблица 1. *Рекомендации по назначению поведенческой терапии Ассоциации специалистов по головной боли США [25]*

Поведенческая терапия рекомендуется, если:
1) Пациент предпочитает нефармакологические методы лечения
2) Отмечается плохая переносимость стандартной фармакотерапии
3) Имеются противопоказания к назначению стандартной фармакотерапии
4) Эффективность стандартной фармакотерапии недостаточна
5) Пациентка беременна, кормит грудью или планирует беременность
6) Имеется ЛИГБ, которая ухудшает течение изначальной первичной головной боли и снижает эффективность стандартной фармакотерапии
7) Имеется значительный стресс или отсутствуют навыки преодоления стресса

лаксация может купировать или уменьшить выраженность уже развившегося приступа мигрени или головной боли напряжения [23]. Сочетанное применение БОС и метода релаксации повышает эффективность лечения [24].

Многочисленные исследования показали сходную эффективность поведенческой терапии и стандартной фармакотерапии в лечении мигрени и головной боли напряжения [12, 17, 26]. При этом комбинация поведенческой терапии и стандартной фармакотерапии оказывает наибольший эффект и снижает вероятность рецидива ХЕГБ [17].

Ассоциация специалистов по головной боли США разработала рекомендации по назначению поведенческой терапии (табл. 1) [25].

Применение поведенческих методов обеспечивает активное участие пациента в лечебном процессе, что необходимо для достижения успеха [8]. Поведенческая терапия позволяет обучить пациента навыкам преодоления и контроля боли, которые могут использоваться и в дальнейшем, после завершения лечения, для поддержания клинического эффекта и предупреждения рецидива ХЕГБ [8, 26].

Ассоциация специалистов по головной боли США рекомендует применение метода релаксации, комбинацию метода релаксации и температурной БОС, электромиографической БОС и КПТ в качестве профилактической терапии мигрени (уровень рекомендаций А) [25]. Добавление поведенческой терапии к фармакотерапии повышает эффективность лечения мигрени (уровень рекомендаций В) [25].

В соответствии с последними рекомендациями Европейской федерации неврологических сообществ поведенческая терапия показана всем пациентам с головной болью напряжения [12]. К профилактической терапии головной боли напряжения относятся электромиографическая БОС (уровень рекомендаций А), КПТ (уровень рекомендаций С), метод релаксации (уровень рекомендаций С) [12].

Рекомендации по выбору конкретного вида поведенческой терапии в определенных клинических ситуациях не разработаны [25]. Предполагается, что выбор КПТ предпочтителен для пациентов с психологическими, психосоциальными, психоповеденческими проблемами и аффективным дистрессом [12]. БОС и метод релаксации дают лучшие результаты у пациентов с мышечным напряжением [12]. КПТ, БОС и метод релаксации включены во все междисциплинарные программы лечения хронических и частых эпизодических форм мигрени и головной боли напряжения, а также ЛИГБ [8, 22].

Другие нелекарственные методы терапии*. К таким методам относятся акупунктура, массаж, мануальная терапия и физиотерапия. По данным ряда исследований, акупунктура, мануальная терапия, массаж и физиотерапия эффективны в лечении мигрени и головной боли напряжения [12, 27, 28]. Однако, как полагают, доказательная база эффективности физикальных методов недостаточна [12, 16, 25].

Предполагается, что физикальная терапия может быть наиболее эффективна при сочетании мигрени или головной боли напряжения с неспецифической болью в шее, что часто встречается в клинической практике [29]. Мышечно-тонический болевой синдром шейных мышц – фактор, несомненно способствующий учащению приступов мигрени [30, 31]. В связи с этим в ряде случаев для лечения мигрени рекомендуется комбинация стандартной терапии и лечебной гимнастики, метода релаксации и температурной БОС [29]. По данным метаанализа [32], лечебная гимнастика эффективна также в лечении головной боли напряжения. Лечебная гимнастика включена в большинство междисциплинарных программ лечения первичных форм головной боли [8, 22].

Альтернативная и дополнительная фармакотерапия. Альтернативная и дополнительная фармакотерапия ХЕГБ показана в следующих клинических ситуациях [16]:

1) при наличии противопоказаний к стандартной фармакотерапии;

2) при развитии стойких побочных эффектов стандартной фармакотерапии;

3) при отказе пациента от стандартной фармакотерапии;

4) при отсутствии или недостаточном эффекте стандартной фармакотерапии.

В качестве альтернативной (дополнительной) терапии мигрени рассматриваются препараты магния, рибофлафин, коэнзим Q10, белокопытник гибридный и пиретрум девичий [16]. Все указанные препараты оценены в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях при мигрени, на основании которых препараты белокопытника гибридного и пиретрума девичьего отнесены международным научным сообществом к альтернативной профилактической терапии мигрени [16]. Препарат белокопытника гибридного рекомендуется как средство профилактической терапии мигрени не только у взрослых, но и у детей [33, 34].

Недавно завершено исследование эффективности церебролизина у пациентов молодого и среднего возраста с хронической головной болью напряжения, сочетающейся с аффективным дистрессом, астеническим синдромом и когнитивными нарушениями [35]. В исследование было включено 70 пациентов с головной болью напряжения в возрасте от 25 до 50 лет (средний возраст 41,8±7,9 года) и 36 практически здоровых людей в возрасте от 25 до 50 лет (средний возраст 40,6±8,3 года). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от формы головной боли напряжения: 36 (51,4%) пациентов страдали частой головной болью напряжения и 34 (48,6%) – хронической головной болью напряжения. Оценка клинико-психологических показате-

* В зарубежной литературе чаще используется название «физикальная терапия».

лей проводилась до и через 1 мес после лечения. До начала терапии у всех пациентов с головной болью отмечались тревожно-депрессивная симптоматика, астения и когнитивные нарушения. 32 пациента с хронической головной болью напряжения получали терапию церебролизином в дозе 5 мл внутримышечно в течение 10 дней.

Через 1 мес после окончания терапии клинический эффект был отмечен у 21 (65,6%) пациента с хронической головной болью напряжения. Он выражался в достоверном уменьшении интенсивности головной боли, выраженности астении, депрессии и утомляемости, улучшении когнитивных функций (табл. 2). Отмечена хорошая переносимость терапии церебролизином.

Таблица 2. *Динамика клинико-психологических показателей у пациентов с хронической головной болью напряжения, леченных церебролизином [35]*

Показатель	До лечения	После лечения (30-й день)
ВАШ, баллы:		
интенсивность ГБ	5,4±1,5	3,1±0,9*
утомляемость	8,8±1,6	2,9±1,1
РТ, баллы	47,6±5,1	45,3±6,1
ЛТ, баллы	49,8±6,1	48,2±5,2
HADS, баллы:		
тревога	16,5±4,9	16,3±3,6
депрессия	9,6±3,7	6,5±2,1*
Кратковременная слуховая память:		
объем памяти, количество слов	6,7±0,5	9,1±0,7**
прочность мнестических следов (количество воспроизводимых слов)	5,4±1,2	8,4±1,6**
Кратковременная зрительная память (объем памяти)	6,8±1,1	8,2±0,7*
MFI-20, баллы:		
общая астения	19,2±7,5	5,9±3,7**
физическая астения	18,8±6,2	8,9±2,2**
психическая астения	18,2±5,5	7,9±2,8**
пониженная активность	19,3±5,6	5,1±2,8**
снижение мотивации	13,3±4,1	13,6±3,5

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала; HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии; MFI-20 – шкала субъективной оценки астении; ГБ – головная боль; РТ – реактивная тревожность; ЛТ – личностная тревожность. Достоверность различий представлена по сравнению с показателями до лечения: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Эффективность церебролизина у пациентов с хронической головной болью напряжения и сочетанными когнитивными и эмоциональными нарушениями связана с его воздействием на ключевые патофизиологические механизмы развития и поддержания указанных расстройств.

Эмоциональные расстройства – один из важнейших факторов развития головной боли напряжения (см. рисунок) [36]. Эпизодическая головная боль напряжения возникает вследствие преходящих стрессовых ситуаций и эмоциональных переживаний. Церебролизин оказывает положительное влияние на эмоциональную сферу. Так, показана эффективность церебролизина в лечении синдрома эмоционального выгорания [37]. По данным клинических исследований, у большинства пациентов (69,7%) с данным синдромом на фоне использования церебролизина (5 мл внутримышечно в течение 15 дней) уменьшается выраженность показателей астении и депрессии, повышаются повседневная активность и качество жизни.

Второй значимый фактор развития головной боли напряжения – мышечное напряжение. Длительные позные нагрузки, неудобное положение шеи и головы (например, работа за компьютером, за столом, на дачном участке, пребывание в стоматологическом кресле) приводят к формированию мышечно-тонического синдрома перикраниальных мышц. Эмоциональные расстройства и стресс не только вызывают, но и поддерживают напряжение мышц. При участии генетических факторов (предрасположенности к развитию эпизодической и хронической боли из-за нейромедиаторных нарушений), механизмов центральной и периферической сенситизации формируется порочный круг: эмоциональные расстройства, стресс – мышечное напряжение – боль – эмоциональные расстройства, стресс (из-за переживания боли). Когда стрессовая ситуация и эмоциональные переживания продолжаются более 2–3 нед, повышается вероятность учащения и усиления приступов головной боли напряжения с переходом ее в хроническую форму.

Длительная или неразрешимая стрессовая, психотравмирующая ситуация часто приводит к развитию не только головной боли напряжения, но и депрессивной симптоматики [36, 38]. Депрессия и боль оказывают негативное влияние друг на друга [24]. Депрессия развивается у 67% пациентов, страдающих головной болью напряжения, и у 69,6% пациентов, имеющих сочетание мигрени и головной боли напряжения [39].

В соответствии с современными представлениями, депрессия сопровождается снижением нейрональной пластичности, уменьшением активности нейротрофических факторов, нарушением метаболизма нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина), функциональным, а затем и структурным повреждением нейронов [40, 41]. До 80% па-

Патофизиология головной боли напряжения [36]

циентов с тревожно-депрессивными расстройствами предъявляют жалобы когнитивного характера [42]. В связи с этим целесообразно включение в терапию хронической головной боли напряжения с коморбидными эмоциональными и когнитивными расстройствами препаратов, препятствующих разрушению и гибели нервных клеток и нормализующих метаболические процессы мозга. К таким лекарственным средствам относится церебролизин – пептидный препарат, полученный с помощью стандартизированного ферментативного гидролиза свободных от липидов белков головного мозга свиней [35]. Церебролизин содержит только низкомолекулярные олигопептиды, поэтому хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер при парентеральном введении (внутривенном и внутримышечном). Механизм действия церебролизина подобен действию естественных нейротрофических факторов, которые управляют процессом функциональной перестройки нервной ткани при обучении и репарации (нейрональная пластичность), активизируют синтез нейромедиаторов.

Комбинированная терапия антидепрессантом и церебролизином имеет ряд преимуществ перед монотерапией антидепрессантами. На это указывают результаты исследования, включавшего 60 пациентов с депрессией [43]. У пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с пациентами из группы монотерапии отмечалось более быстрое и выраженное улучшение по шкале Гамильтона тревоги и депрессии, а также показателей когнитивных функций (краткая шкала оценки когнитивных функций). В группе комбинированной терапии значительно реже наблюдались побочные эффекты. Сходные результаты были получены и в другом сравнительном исследовании, включавшем 68 пациентов с депрессией: наибольшая эффективность отмечена при депрессии и выраженном астеническом синдроме [44].

В соответствии с результатами проведенных исследований, терапия церебролизином (по схеме 5–10 мл внутримышечно или внутривенно в течение 10–15 дней) может применяться как дополнительная или альтернативная фармакотерапия хронической головной боли напряжения и сочетанных расстройств – астении, эмоционального дистресса, депрессивной симптоматики и когнитивных нарушений.

Приводим историю болезни пациентки с ХЕГБ, которая проходила стационарное и последующее амбулаторное лечение в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

***Пациентка Л.**, 43 лет, менеджер, предъявляла жалобы на головную боль, боль в шее, приступы тревоги и ощущения жара, снижение памяти. На момент обращения в клинику не работала.*

С подросткового возраста отмечались приступы сильной (8–9 баллов по ВАШ), распирающей головной боли (мигрени), левосторонней лобно-височной локализации, сопровождавшейся тошнотой, фото- и фонофобией. Головная боль усиливалась от обычной физической нагрузки. Продолжительность приступов головной боли – до 1 сут, частота – 1 раз в 1–2 мес. Головная боль провоцировалась голодом, недостатком сна, сильным эмоциональным напряжением, менструацией, купировалась приемом цитрамона, уменьшалась или полностью прекращалась после сна.

6 лет назад возникла стрессовая, психотравмирующая ситуация. В течение последних 5 лет наблюдались приступы тревоги, сопровождавшиеся ощущением сердцебиения, нехватки воздуха, «жара», интенсивным потоотделением, ощущением «внутреннего озноба», повышением артериального давления (АД) до 120/80 мм рт. ст. (при обычном АД – 90/60 мм рт. ст.), тошнотой, позывами на стул, учащенным мочеиспусканием и несистемным головокружением. Указанные приступы тревоги (панические атаки) длились до 15 мин и отмечались после стрессовых ситуаций или на ровном эмоциональном фоне. За последние 1,5 года частота указанных приступов увеличилась до 5–6 в месяц, появились эпизо ды давящей двусторонней теменно-затылочной головной боли, умеренной интенсивности (5–6 баллов по ВАШ). Данная головная боль (головная боль напряжения) не усиливалась от обычной физической нагрузки, провоцировалась эмоциональным перенапряжением, купировалась приемом комбинированного анальгетика. Приступы мигрени стали возникать 1–2 раза в месяц.

Год назад у пациентки остро развилось системное головокружение, которое сопровождалось однократной рвотой и шумом в ушах и продолжалось в течение 10 дней, из-за чего она была вынуждена находиться в постели (по нашему заключению, – мигрень-ассоциированное головокружение). В течение 10 дней пребывания дома возникали приступы сильной головной боли (мигрени), типичной для пациентки и описанной ранее. На 10-й день головокружения бригадой скорой медицинской помощи пациентка была госпитализирована в городскую больницу, где состояние было расценено как «вертебробазилярная недостаточность». По данным магнитно-резонансной терапии (МРТ) головного мозга очагового ишемического поражения (ишемического инсульта) не определялось. Проводилась терапия мексидолом, кавинтоном, витаминами группы В, на фоне которой продолжали возникать приступы мигрени. После выписки из больницы (через 2 нед) головокружение полностью регрессировало, но беспокоило ощущение неустойчивости при ходьбе, усиливавшееся на улице. Постепенно участились приступы головной боли напряжения, которые стали практически ежедневными, мигрени – до 2–3 раз в месяц, появилась тянущая, умеренной интенсивности боль в шее. Панические атаки возникали реже (1–2 раза в месяц). Наблюдалось стойкое снижение настроения и повседневной активности. Пациентка стала реже посещать какие-либо мероприятия и меньше общаться с друзьями. Отмечались снижение памяти, повышенная утомляемость. Пациентка была вынуждена оставить работу, так как не справлялась с прежним объемом. Обращалась в различные медицинские учреждения, где устанавливали диагнозы: «синдром вегетативной дистонии», «вертебробазилярная недостаточность», «остеохондроз шейного отдела позвоночника». Получала терапию нейрометаболическими и вазоактивными препаратами (мексидолом, глицином, тренталом), физиотерапию, массаж, однако без эффекта. На фоне терапии эглонилом, карбамазепином, миртазапином, пароксетином возникли побочные эффекты, терапия была прекращена. Пациентка была проинформирована врачом, что лечебная гимнастика противопоказана из-за наличия «остеохондроза и межпозвоночных грыж на уровне шейного отдела позвоночника», установленных по данным МРТ. Эффективность обезболивающих препаратов, принимаемых по поводу головной боли, значимо снизилась, а их дозы увеличились до 20 таблеток в месяц.

Обследована в Клинике нервных болезней им. А.Я.Кожевникова: пациентка нормостенического телосложения, призна-

ки соматических заболеваний отсутствуют. Обнаружены ограничение объема движений в шейном отделе позвоночника, напряженность и болезненность перикраниальных мышц. При нейропсихологическом тестировании – легкие когнитивные (нейродинамические) нарушения в виде снижения кратковременной памяти, внимания, скорости выполнения заданий. Выявлены средние уровни личностной и ситуативной тревожности по шкале Спилбергера–Ханина, умеренная степень выраженности депрессивных симптомов по шкале Бека, средний уровень зависимости от обезболивающих препаратов по результатам Лидского опросника зависимости, высокий уровень катастрофизации боли. При МРТ головного мозга не обнаружено признаков очагового поражения, при МРТ шейного отдела позвоночника выявлены протрузии межпозвоночных дисков $C_{III–IV}$, $C_{IV–V}$. Пациентка консультирована психиатром, диагностировано тревожно-депрессивное расстройство. Неврологический диагноз: ХЕГБ. Хроническая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц. Эпизодическая мигрень без ауры. ЛИГБ. Цервикалгия. Тревожно-депрессивное расстройство.

Стационарно, а затем амбулаторно была проведена КПТ с модулем образовательной программы, в форме 10 индивидуальных сессий. Пациентка посещала занятия по лечебной гимнастике и релаксации, рекомендовано продолжать занятия самостоятельно, ежедневно по 30 мин. Отменены препараты, вовлеченные в формирование ЛИГБ. Назначен амитриптилин 12,5 мг на ночь в течение 3 дней, с дальнейшим повышением дозы до 50 мг/сут. С учетом наличия астении, депрессивной симптоматики, снижения когнитивных функций, предыдущего опыта плохой переносимости лечения психоактивными препаратами за день до начала терапии амитриптилином начата терапия церебролизином по схеме: 10 мл внутривенно в течение 10 дней. Для купирования приступов головной боли напряжения рекомендован ибупрофен, мигрени – препарат из группы триптанов, но не более 2 таблеток в неделю. Рекомендовано ведение дневника головной боли. Амитриптилин пациентка принимала в дозе 50 мг/сут в течение 3 мес.

Через 3 мес лечения частота головной боли уменьшилась до 5 болевых дней в месяц, из них 4 приступа головной боли напряжения были легкой и умеренной интенсивности, при этом 2 приступа купированы методом релаксации и 1 приступ мигрени эффективно купирован триптаном. Боль в шее не беспокоит. При неврологическом осмотре – значимое уменьшение напряжения и отсутствие болезненности при пальпации перикраниальных мышц. Нормальные показатели опросников и шкал, ранее заполнявшихся пациенткой. Улучшилось настроение, отсутствовали жалобы на снижение когнитивных функций. Значимо повысилась повседневная активность. Пациентка смогла вернуться к работе. Продолжает занятия лечебной гимнастикой и релаксацией, посещает занятия по фитнесу.

В описанном клиническом случае диагностика исходного типа первичной головной боли, ЛИГБ и сочетанных расстройств не вызывала затруднений. Тщательный сбор анамнеза, данные осмотра, оценка эмоционального статуса и когнитивных функций, результаты рутинных методов обследования позволили поставить правильный диагноз, провести рациональное комбинированное лечение и помочь пациентке.

Таким образом, на сегодняшний день врач обладает большими возможностями для лечения ХЕГБ. Накоплены знания и опыт эффективного ведения пациентов с ХЕГБ с использованием стандартной, а также дополнительной и альтернативной терапии. Большое значение для длительного поддержания клинического эффекта и предупреждения рецидивов ХЕГБ имеют поведенческие методы. Дополнительная и альтернативная фармакотерапия показана пациентам с ХЕГБ, имеющим противопоказания к стандартной фармакотерапии, ее плохую переносимость или отказывающимся от лечения. К таким препаратам относится церебролизин. Эффективность и хорошая переносимость этого препарата у пациентов с хронической головной болью напряжения и сочетанными расстройствами (астеническими, депрессивными, тревожно-депрессивными и когнитивными) подтверждены результатами клинических исследований и собственными наблюдениями авторов. Сочетание стандартной и дополнительной, альтернативной терапии ХЕГБ – современный и эффективный подход, применяемый во всех ведущих мировых центрах и клиниках лечения головной боли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Halker RB, Hastriter EV, Dodick DW. Chronic daily headache: an evidence-based and systematic approach to a challenging problem. *Neurology*. 2011 Feb 15;76(7 Suppl 2):S37–43. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820d5f32.
2. Silberstein S. Chronic daily headache. *J Am Osteopath Assoc*. 2005 Apr;105(4 Suppl 2):23S–29S.
3. Pascual J, Colar R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2001 Dec;5(6):529–36.
4. Stovner LJ, Hangen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193–210.
5. Nappi G, Perrotta A, Rossi P, Sandrini G. Chronic daily headache. *Expert Rev Neurother*. 2008 Mar;8(3):361–84. doi: 10.1586/14737175.8.3.361.
6. Kavuk I, Yavus A, Cetindere U, et al. Epidemiology of chronic daily headache. *Eur J Med Res*. 2003 Jun 30;8(6):236–40.
7. Maizels M. The patient with daily headaches. *Am Fam Physician*. 2004 Dec 15;70(12):2299–306.
8. Gaul C, Visscher CM, Bhola R, et al. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *J Headache Pain*. 2011 Oct;12(5):511–9. doi: 10.1007/s10194-011-0364-y. Epub 2011 Jul 21.
9. Andrasik F. What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headaches in adults. *Neurol Sci*. 2007 May;28 Suppl 2:S70–7.
10. Johnson CJ. Management of chronic daily headache: challenges in clinical practice. John Hopkins Advanced Studies in Medicine. Available at: www.jhasim.com/cdh/ASIM_6_9C_pJohnson.pdf
11. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):968–81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
12. Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1318–25. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
13. Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011 Sep;18(9):1115–21. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x.
14. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: Results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998 Nov 11;280(18):1569–75.
15. Hä ussermann D. Increased confidence in

natural therapies. *Deutsch Arztebl*. 1997;94:1857–8.
16. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache*. 2011 Mar;51(3):469–83. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01846.x.
17. Gaul C, EIsmann R, Schmidt T, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. *Cephalalgia*. 2009 Oct;29(10):1069–78. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01841.x. Epub 2009 Apr 2.
18. Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, et al. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. *Headache*. 2009 Jul;49(7):990–1000. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01448.x. Epub 2009 May 15.
19. Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: Outcome at 3 years. *Headache*. 2002 Jun;42(6):483–90.
20. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. *Cephalalgia*. 2005 Dec;25(12):1159–67.
21. Milton J. Psychoanalysis and cognitive behavior therapy – rival paradigms or common ground? *Int J Psychoanal*. 2001 Jun;82 (Pt 3):431–47.
22. Wallasch TM, Kropp P. Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *J Headache Pain*. 2012 Oct;13(7):521–9. doi: 10.1007/s10194-012-0469-y. Epub 2012 Jul 12.
23. Holroyd KA, Drew JB. Behavioral approaches to the treatment of migraine. *Semin Neurol*. 2006 Apr;26(2):199–207.
24. Данилов АБ, Данилов АлБ. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Москва: АММ ПРЕСС; 2012. 568 с. [Danilov AB, Danilov AlB. *Upravlenie bol'yu. Biopsikhosotsial'nyi podkhod* [Management of pain. The biopsychosocial approach]. Moscow: AMM PRESS; 2012. 568 p.]
25. Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headache: Behavioral and physical treatments. *US Headache Consortium 2000*. Available at: http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0089.pdf
26. Silberstein SD. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standarts Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):754–62.
27. Табеева ГР, Яхно НН. Мигрень. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 624 с. [Tabeeva GR, Yakhno NN. *Migren'* [Migraine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 624 p.]
28. Артеменко АР, Куренков АЛ. Хроническая мигрень. Москва: АБВ-пресс; 2012. 488 с. [Artemenko AR, Kurenkov AL. *Khronicheskaya migren'* [Chronic Migraine]. Moscow: ABV-press; 2012. 488 p.]
29. Biondi D. Physical treatments for headache: A structured review. *Headache*. 2005 Jun;45(6):738–46.
30. Blau JN, MacGregor EA. Migraine and the neck. *Headache*. 1994 Feb;34(2):88–90.
31. Tfelt-Hansen P, Lous I, Olesen J. Prevalence and significance of muscle tenderness during common migraine attacks. *Headache*. 1981 Mar;21(2):49–54.
32. Fricton J, Velly A, Ouyang W, Look JO. Does exercise therapy improve headache? A systematic review with meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep*. 2009 Dec;13(6):413–9.
33. Pothmann R, Danesch U. Migraine prevention in children and adolescents: Results of an open study with a special butterbur root extract. *Headache*. 2005 Mar;45(3):196–203.
34. Oelkers-Ax R, Leins A, Parzer P, et al. Butterbur root extract and music therapy in the prevention of childhood migraine: An explorative study. *Eur J Pain*. 2008 Apr;12(3):301–13. Epub 2007 Jul 30.
35. Чутко ЛС, Сурушкина СЮ, Рожкова АВ и соавт. Астенические расстройства и когнитивные нарушения у пациентов с головной болью напряжения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;(5):25–9. [Chutko LS, Surushkina SYu, Rozhkova AV i soavt. Asthenic disorders and cognitive impairment in patients with tension headache. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(5):25–9. (In Russ.)].
36. Осипова ВВ. Головная боль напряжения: практическое руководство для врачей. Москва: ОГГИ; 2009. 40 с. [Osipova VV. *Golovnaya bol' napryazheniya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Tension headache: a practical manual for doctors]. Moscow: OGGI; 2009. 40 p.]
37. Чутко ЛС, Рожкова АВ, Сидоренко ВА и др. Синдром эмоционального выгорания: качество жизни и фармакотерапия. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2012;(6):61–64.
38. Nash JM, Thebarge RW. Understanding psychological stress, its biological processes, and impact on primary headache. *Headache*. 2006 Oct;46(9):1377–86.
39. Beghi E, Bussone G, D'Amico D, et al. Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study. *J Headache Pain*. 2010 Apr;11(2):141–50. doi: 10.1007/s10194-010-0187-2. Epub 2010 Jan 27.
40. Blugeot A, Rivat C, Bouvier E, et al. Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarkers. *J Neurosci*. 2011 Sep 7;31(36):12889–99. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1309-11.2011.
41. Massart R, Mongeau R, Lanfumey L, et al. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012 Sep 5;367(1601):2485–94. doi: 10.1098/rstb.2012.0212.
42. Царенко ДМ. Клинико-психопатологические особенности когнитивных нарушений при расстройствах тревожно-депрессивного спектра. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2012. [Tsarenko DM. *Kliniko-psikhopatologicheskie osobennosti kognitivnykh narushenii pri rasstroistvakh trevozhno-depressivnogo spektra*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. [Clinical and psychopathological features of cognitive impairment in disorders of anxiety and depressive spectrum. Autoref. Diss. ... cand. med. sci.] 2012. (In Russ.)] .
43. Калын ЯБ, Сафарова ТП, Шешенин ВС и др. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(6):20–9. [Kalyn YaB, Safarova TP, Sheshenin VS, et al. Comparative efficacy and safety and the safety of antidepressant mono- and multimodal therapy in elderly patients with depression (clinical experience in inpatient gerontopsychiatric). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(6):20–9. (In Russ.)].
44. Пантелеева ГП, Артюх ВВ, Крылова ЕС и др. Оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий с помощью препарата Церебролизин. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина 2012;(1):24–30.

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.

Менделевич Е.Г., Фаттахова Ч.С., Богданов Э.И.
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Гипертрофический пахименингит: современные критерии диагностики и дифференциации (клиническое наблюдение и обзор литературы)

Представлен больной, 44 лет, с гипертрофическим пахименингитом, давностью около 6 лет. Основные клинические симптомы характеризовались головной болью, экзофтальмом и слепотой на один глаз. Приведены данные дифференциальной диагностики заболевания. Представлен обзор современной литературы, посвященной клиническим проявлениям, дифференциальной диагностике, результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) при гипертрофическом пахименингите.
Сложность диагностики на этапе клинического наблюдения обусловлена неспецифичностью неврологических проявлений, необходимостью комплексного обследования с выявлением соматической патологии. МРТ позволяет диагностировать специфический для этого заболевания феномен поражения мозговых оболочек, требующий дальнейшей тщательной дифференциации. Клиницисты должны быть знакомы с альтернативной дифференциальной диагностикой, так как быстрый, конкретный терапевтический подход поможет избежать долгосрочных или необратимых неврологических осложнений.

Ключевые слова: *гипертрофический пахименингит; магнитно-резонансная томография; гранулематоз Вегенера; IgG4-ассоциированные заболевания.*
Контакты*: Чулпан Салимовна Фаттахова;* ***miuk_90@mail.ru***
Для ссылки: *Менделевич ЕГ, Фаттахова ЧС, Богданов ЭИ. Гипертрофический пахименингит: современные критерии диагностики и дифференциации (клиническое наблюдение и обзор литературы). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):42–46.*

Hypertrophic pachymeningitis: Current criteria for diagnosis and differentiation (Clinical case and review of literature)

Mendelevich E.G., Fattakhova C.S., Bogdanov E.I.
Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia
49, Butlerov St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

The paper describes a 44-year-old male patient with an about 6-year history of hypertrophic pachymeningitis. The major clinical symptoms were characterized by headache, exophthalmos, and blindness in one eye. The data for differential diagnosis of the disease are given. The current literature on the clinical manifestations of hypertrophic pachymeningitis, its differential diagnosis, and the results of magnetic resonance imaging (MRI) is reviewed.
Diagnostic difficulties at the stage of a clinical observation are due to the nonspecificity of neurological manifestations and the need for a comprehensive examination to detect a somatic disease. MRI can diagnose the disease-specific phenomenon of damage to the meninges, which calls for further careful differentiation. Clinicians must be familiar with alternative differential diagnosis, as a rapid specific therapeutic approach will help avoid long-term or irreversible neurological complications.

Key words: *hypertrophic pachymeningitis; magnetic resonance imaging; Wegener's granulomatosis; IgG4-associateddiseases.*
Contact*: Chulpan Salimovna Fattakhova;* ***miuk_90@mail.ru***
For reference: *Mendelevich EG., Fattakhova CS., Bogdanov EI. Hypertrophic pachymeningitis: Current criteria for diagnosis and differentiation (Clinical case and review of literature). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):42–46.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-42-46*

Гипертрофический пахименингит – редкая патология, которая характеризуется локальным или диффузным утолщением твердой мозговой оболочки. Клинико-неврологические проявления данного состояния неспецифичны и связаны в первую очередь с механической компрессией сосудов и нервных структур. Наиболее распространенными неврологическими симптомами являются: головная боль, парезы черепных нервов, нейроофтальмологические расстройства с нарушением зрения и отеком диска зрительного нерва, парезы конечностей, мозжечковые нарушения, изменения чувствительности, нейросенсорная тугоухость, иногда судороги [1–4]. Заболевание чаще встречается у мужчин.

Неспецифичность клинических проявлений заболевания обусловливает трудности его диагностики. Основным диагностическим признаком являются специфические изменения, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Приводим клиническое наблюдение гипертрофического пахименингита.

***Больной К.**, 44 лет, заболел примерно 6 лет назад, когда впервые заметил сужение левой глазной щели на фотографиях, но не придал этому значения. Более яркие симптомы появились через 2 года: распирающая боль в левой половине головы, умеренной интенсивности, возникавшая 1–2 раза в неделю и длившаяся около 40 мин, которая проходила самостоятельно либо после приема анальгетиков; выпадение центрального зрения левого глаза; периодический экзофтальм слева, особенно часто наблюдавшийся в утренние часы. Также беспокоили рецидивирующие носовые кровотечения, которые отмечались 1–3 раза в неделю. В это время по рекомендации терапевта и оториноларинголога проведена МРТ головного мозга и обнаружен левосторонний полипозно-гнойный пансинусит. Других изменений при МРТ не выявлено. Вместе с тем при ретроспективной оценке данных МРТ были обнаружены начальные признаки утолщения твердой мозговой оболочки головного мозга.*

В связи с диагностированным синуситом больному проведена трепанационная пункция левой лобной пазухи. Несмотря на это, головная боль сохранялась, ее частота и интенсивность остались прежними, расширилась зона выпадения центрального зрения на левый глаз, экзофтальм приобрел постоянный характер. В этот период окулистом была выявлена атрофия диска зрительного нерва левого глаза. К 42 годам развились полная потеря зрения на левый глаз, выраженный двусторонний стойкий экзофтальм, более выраженный слева. До 3 раз в неделю участилась головная боль, иногда она сопровождалась тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения. Кроме того, появились насильственные, непреодолимые засыпания в спокойной обстановке в дневное время на несколько часов, которые отмечались несколько раз в неделю. К 43 годам головная боль усилилась и беспокоила пациента практически ежедневно, сопровождаясь тошнотой и рвотой. Дважды наблюдались эпизоды преходящего нарушения слуха на левое ухо, длительностью около 2 нед. Появилась тупая боль в пояснице.

Рис. 1. *Повторная МРТ. Картина неравномерного умеренного утолщения оболочек мозга и намета мозжечка, в полости левой орбиты с выраженным патологическим накоплением контрастного препарата (хронические воспалительные изменения специфического характера?). Единичные очаговые дистрофические изменения вещества мозга. Синусопатия. Двусторонний экзофтальм (все изменения указаны стрелками)*

Повторно проведена МРТ головного мозга с контрастированием (2013 г.), при которой выявлено неравномерное утолщение оболочек мозга и намета мозжечка, полости левой орбиты с патологическим накоплением контрастного вещества (рис. 1). Однако должной клинической интерпретации данный МРТ-феномен не получил, и больной продолжал наблюдаться с синдромальными диагнозами.

С 44 лет неоднократно наблюдался в неврологическом отделении Республиканской клинической больницы Татарстана. При объективном обследовании (август 2014 г.): сознание ясное, больной хорошо ориентирован в собственной личности, пространстве и времени. Нарушения когнитивных функций не выявлены (монреальская шкала оценки когнитивных функций – 26 баллов, краткая шкала оценки психического статуса – 29 баллов). Обонятельный нерв без патологии. Амавроз левого глаза. Сужения полей зрения правого глаза нет. Острота зрения правого глаза – 1,0. Определяются асимметрия глазных щелей S>D, двусторонний экзофтальм больше справа. Фотореакция на свет: слева прямая и содружественная отсутствует, справа сохранна. Легкое ограничение движения левого глаза кнаружи и вверх. Патологии тройничного, лицевого, добавочного нервов не выявлено. Бульбарная группа черепных нервов без нарушений. Активные и пассивные движения в руках и ногах в полном объеме. Мышечный тонус нормальный. Сила в конечностях достаточная – 5 баллов по всем группам мышц. Рефлексы равные, живые. Патологических знаков нет. Чувствительных нарушений не отмечено. Пальценосовые, пяточно-коленные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных знаков нет.

При диагностических исследованиях выявлены следующие изменения. Общий клинический анализ крови: умеренно выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты 15,2 · 10^9/л, гранулоциты 63%), ускорение СОЭ до 28 мм/ч. Общий клинический анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко: протеинурия (0,5 г/л), лейкоцитурия (12 500/мл), микрогематурия (2750/мл) Биохимическое исследование крови: креатининемия (177 мкмоль/л).

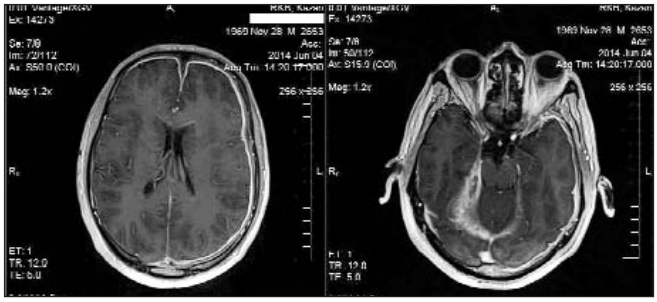


Рис. 2. *МРТ в динамике. Хронический (гранулематозный?) менингит оболочек головного мозга и инфильтративное (фиброзное) поражение обеих глазодвигательных мышц*

Рис. 3. *РКТ легких. Единичная булла правого легкого*

Проведена люмбальная пункция: цереброспинальная жидкость вытекала под повышенным давлением (200 мм вод. ст.), бесцветная, прозрачная. Выявлено незначительное повышение уровня глюкозы. Белок, цитоз, микроэлементы – в пределах нормы.

4.06.2014 г. повторно проведена (уже третья) МРТ. Выявлены признаки хронического (гранулематозного?) менингита оболочек головного мозга и

инфильтративного (фиброзного) поражения глазодвигательных мышц с обеих сторон (рис. 2).

С дифференциально-диагностической целью проведена также рентгеновская компьютерная томография (РКТ) легких, при которой определялись признаки единичной буллы правого легкого (рис. 3).

Таким образом, у пациента имелись как неврологические, так и другие изменения. Неврологические расстройства были представлены стойкой головной болью, гиперсомнией, преходящей глухотой на левое ухо, амаврозом левого глаза, двусторонним экзофтальмом, атрофией диска зрительного нерва. Соматические симптомы квалифицированы (по заключению терапевта, ревматолога, оториноларинголога) как нефропатия, пансинусит, булла правого легкого, а также носовые кровотечения.

Учитывая клинические и МРТ-данные, установлен предварительный неврологический диагноз: гипертрофический пахименингит неясной этиологии.

Как свидетельствуют данные литературы, неврологические проявления гипертрофического пахименингита неспецифичны. Распространенность основных симптомов заболевания представлена в таблице. Можно заключить, что у нашего пациента имелся спектр типичных симптомов пахименингита.

Частота неврологических проявлений пахименингита [3]

Неврологические проявления	Частота, %
Головная боль	67
Парез черепных нервов	33
Нарушение зрения	21
Двигательные нарушения	15
Нарушение чувствительности	12
Нейросенсорная тугоухость	9
Судороги	6
Когнитивные нарушения	3

В данном наблюдении выявлены характерны для гипертрофического пахименингита МРТ-изменения, описанные в литературе. Ряд авторов указывает, что гипертрофия мозговой оболочки может быть узловой и линейной. При контрастировании твердые мозговые оболочки утолщены и накапливают контрастное вещество [1, 2] (рис. 4).

В течение нескольких лет заболевание развивалось подостро и ограничивалось головной болью, экзофтальмом и нарушением зрения. Однако в дальнейшем к неврологическим проявлениям присоединились и системные нарушения. К настоящему времени известно, что гипертрофический пахименингит может проявляться при широком круге состояний. Среди них внутричерепная гипотензия, инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, метастазы от прилегающих костей черепа и мозга, лимфомы и менингиомы. Особую группу составляют системные заболевания, при которых пахименингит является одним из симптомов, дополняющих системные нарушения [1, 4–7]. Ниже представлены причины гипертрофии твердой мозговой оболочки.

Причины гипертрофии твердой мозговой оболочки

1. Внутричерепная гипотензия:
спонтанные;
сообщающийся дренаж цереброспинальной жидкости (шунты).
2. Инфекции:
болезнь Лайма;
сифилис;
туберкулез;
грибковая инфекция;
цистицеркоз;
Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа (HNVL-1);
злокачественный наружный некротический отит, вызванный *Pseudomonas*.
3. Системные аутиммунные заболевания:
гранулематоз Вегенера;
ревматоидный артрит;
саркоидоз;
IgG_4-ассоциированные заболевания;
болезнь Бехчета;
синдром Шёгрена;
височный артериит.
4. Неоплазии:
карциноматоз твердой мозговой оболочки;
метастазы в соседние кости черепа;
лимфома;
менингиома.

Течение, клинические и лабораторные проявления и динамика заболевания у нашего пациента позволили исключить в качестве причины гипертрофического пахименингита группу неопластических процессов и внутричерепную гипотензию. После дополнительных исследований – туберкулиновые пробы (проба Манту, диаскинтест), флюорография, реакция Вассермана, анализ цереброспинальной жидкости – были исключены также туберкулез, сифилис и другие инфекционные поражения. Не обнаружены и клиниче-

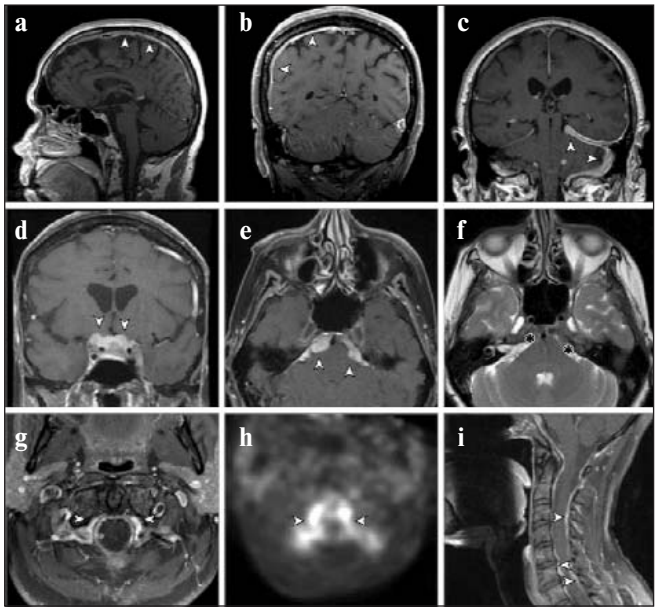


Рис. 4. *МРТ головного (a–h) и спинного (i) мозга. Линейные (a, b, c, h) и узловые (d, e, f, g, i, h) утолщения твердой мозговой оболочки указаны стрелками [1, 2]*

ские признаки болезни Шёгрена (поражение слюнных, слезных желез), височного артериита (патология артерий среднего калибра), ревматоидного артрита (суставный синдром), болезни Бехчета (поражение кожи и слизистых оболочек). При исследовании специфических IgG-антител получены следующие результаты: IgG-антитела к лактоферрину – 0,3 (специфичны для ревматоидного васкулита); IgG-антитела к миелопероксидазе – 0,6 (специфичны для микроскопического полиартериита и «полулунного» гломерулонефрита, синдрома Черджа–Строс); IgG-антитела к катепсину G – 0,1 (специфичны для системной красной волчанки, ревматоидного артрита); IgG-антитела к бактерицидному белку, повышающему проницаемость (BPI) – 0,0 (специфичны для болезни Крона, язвенного колита, муковисцидоза). Таким образом, не подтверждено наличие и этих заболеваний [1, 4, 7, 8].

Доказано, что большинство идиопатических гипертрофических менингитов являются IgG_4-ассоциированными [1]. IgG_4-ассоциированный пахименингит относится к группе IgG_4-связанных заболеваний, в которую также входят аутоиммунный панкреатит 1-го типа, склерозирующий холангит, псевдотумор орбиты и др. [9].

В настоящее время имеются следующие **общие диагностические критерии IgG_4-ассоциированных заболеваний [10]**:

1. Диффузное или фокальное увеличение/опухолевидное образование в ⩾1 органе.

2. Повышение уровня IgG_4 в сыворотке крови >1,35 г/л.

3. Гистологические признаки:

a) значительная инфильтрация лимфоцитами и плазмоцитами с фиброзом без нейтрофильной инфильтрации;

b) большое количество IgG_4-позитивных клеток в инфильтрате (>10 в поле зрения) и/или соотношение IgG_4-/IgG-позитивных клеток > 40%;

c) муароформный фиброз;

d) облитерирующий флебит.

Диагноз устанавливается при наличии следующих критериев: 1+2; 1+3 (a/b); 2+3 (a/b); 3 (a,b,c,d) [5, 9, 11].

Как указывает ряд авторов, не всегда удается определить повышенный уровень IgG_4, так как их концентрация быстро нормализуется при лечении глюкокортикоидами (ГК) [5, 12, 13]. В нашем случае концентрация IgG_4 была нормальной – 0,58 г/л (на фоне приема преднизолона).

Учитывая основные проявления заболевания, нельзя исключить у нашего пациента также наличия гипертрофического пахименингита при гранулематозе Вегенера – системном заболевании, характеризующемся поражением сосудов мелкого калибра с развитием некротизирующего гранулематозного воспаления. Вовлечение нервной системы при гранулематозе Вегенера происходит у 20–50% пациентов и в большинстве наблюдений проявляется по мере прогрессирования заболевания, а не при его манифестации (хотя описаны и такие случаи) [14]. Среди поражений нервной системы, помимо пахименингита, отмечаются полинейропатии, множественные мононевриты [14]. Поражение верхней дыхательной системы развивается практически у всех больных и проявляется стойкими ринитом, синуситом, носовыми кровотечениями, гнойными выделениями. Также имеются признаки системного поражения других органов (почек, легких) [15, 16].

Диагностические критерии гранулематоза Вегенера определены в 1990 г. [17] и используются в настоящее время.

1. Воспаление слизистой оболочки носа и полости рта; язвы в полости рта, гнойные и кровянистые выделения из носа.

2. Изменения при рентгенологическом исследовании легких: узелки, инфильтраты или полости.

3. Изменения мочи: микрогематурия (больше S-эритроцитов в поле зрения) или скопление эритроцитов в осадке мочи.

4. Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерий или периваскулярных и экстраваскулярных пространствах.

Диагноз устанавливается при наличии ⩾2 критериев.

Важной является серологическая диагностика гранулематоза Вегенера: положительные тесты на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) к протеиназе 3 [18]. Исследование на АНЦА у нашего пациента дало отрицательные результаты: концентрация IgG-антител к протеиназе 3 – 0,2 г/л (<1,0 – антитела не обнаружены, от 1,0 до 2,0 – слабоположительный результат; от 2,0 до 5,0 – положительный; от 5,0 – сильноположительный); IgG-антитела к эластазе – 0,0.

При риноскопии с последующей биопсией выявлено разрушение хрящевой перегородки носа. К сожалению, методическая неадекватность выполнения биопсии не позволила провести гистологическое исследование.

Представленные данные позволяют предположить в качестве возможной причины гранулематозного пахименингита в описанном наблюдении IgG_4-ассоциированное заболевание либо гранулематоз Вегенера. Однако при дифференциальной диагностике не получены данные, полностью подтверждающие этиологию IgG_4-ассоциированного заболевания либо гранулематоз Вегенера, что связано со «стертостью» клинико-лабораторных показателей на фоне приема преднизолона. По нашему мнению, имелось больше данных в пользу гранулематоза Вегенера.

Консультация ревматолога: недифференцированный системный васкулит с поражением почек, ЦНС, легких, (тест на АНЦА – отрицательный); вторичный гломерулонефрит, хроническая болезнь почек 3а стадии (по степени снижения скорости клубочковой фильтрации), А4 (индекс альбуминурии/протеинурии); пневмонит, дыхательная недостаточность I степени; пахименингит гранулематозный гипертрофический.

Больному проведена терапия ГК (преднизолон 40 мг/сут). На фоне лечения отмечены уменьшение частоты и интенсивности головной боли, прекращение тошноты и рвоты, уменьшение экзофтальма. При МРТ головного мозга наблюдалось уменьшение толщины оболочек на 1–4 мм, сохранялись выраженное утолщение и инфильтрация верхней прямой, косой и боковых глазодвигательных мышц с обеих сторон, больше слева, где имелось распространение процесса через глазные щели. В динамике объем инфильтративных изменений также незначительно уменьшился (в среднем на 1–3 мм). Дальнейшая тактика лечения, с учетом нарастающей активности гломерулонефрита, была определена терапевтом: иммуносупрессивная терапия (пульс-терапия циклофосфамидом и преднизолоном).

Сложность диагностики на этапе клинического наблюдения обусловлена неспецифичностью невроло-

гических проявлений, необходимостью комплексного обследования с выявлением соматической патологии. Данные МРТ позволяют диагностировать специфический феномен поражения мозговых оболочек, требующий дальнейшей значительной дифференциации. Клиницисты должны быть знакомы с этой альтернативной дифференциальной диагностикой, так как быстрый, конкретный терапевтический подход поможет избежать долгосрочных или необратимых неврологических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):686–94.
2. Martin N, Masson C, Herin D, et al. Hypertrophic cranial pachymeningitis: assessment with CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1989 May–Jun;10(3):477–84.
3. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-Related Hypertrophic Pachymeningitis Clinical Features, Diagnostic Criteria, and Treatment. *JAMA Neurol*. 2014 Jun;71(6):785–93. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.243.
4. Masson C, Henin D, Hauw JJ, et al. Cranial pachymeningitis of unknown origin: a study of seven cases. *Neurology*. 1993 Jul;43(7):1329–34.
5. Naffziger HC, Stern WE. Chronic pachymeningitis: report of a case and review of the literature. *Arch Neurol Psychiatry*. 1949 Oct;62(4):383–411.
6. Пизова НВ. Головная боль при ревматических заболеваниях. Медицинский совет. 2012;(8):52–7. [Pizova NV. Headache in rheumatic diseases. *Meditsinskii sovet*. 2012;(8):52–7. (In Russ.)].
7. Mamelak AN, Kelly WM, Davis RL, Rosenblum ML. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *J Neurosurg*. 1993 Aug;79(2):270–6.
8. Fujimoto M, Kira J, Murai H, et al. Hypertrophic cranial pachymeningitis associated with mixed connective tissue disease; a comparison with idiopathic and infectious pachymeningitis. *Intern Med*. 1993 Jun;32(6):510–2.
9. Седышев СХ, Васильев ВИ, Ковригина АМ, Насонов ЕЛ. IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на «старые» болезни. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):64–72. [Sedyshev SKh, Vasil'ev VI, Kovrigina AM, Nasonov EL. IgG4-linked systemic disease. Modern outlook on «old» disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;54(5):64–72. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1184.
10. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol*. 2006 Jul;41(7):626–31.
11. Wallace ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A, et al. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Jul;92(4):206–16. doi: 10.1097/MD.0b013e31829cce35.
12. Della-Torre E, Galli L, Franciotta D, et al. Diagnostic value of IgG4 indices in IgG4-related hypertrophic pachymeningitis. *J Neuroimmunol*. 2014 Jan 15;266(1–2):82–6. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.10.008. Epub 2013 Oct 22.
13. Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MB. IgG4-related meningeal disease: clinico-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol*. 2010 Dec;120(6):765–76. doi: 10.1007/s00401-010-0746-2. Epub 2010 Sep 16.
14. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, et al. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Jan;85(1):54–65.
15. Di Comite G, Bozzolo EP, Praderio L, et al. Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar–Apr;24(2 Suppl 41):S60–4.
16. Eto F, Shimada Y, Endo H, Mozai T. Wegener's granulomatosis with marked pachymeningitis — an autopsy study. *Rinsho Shinkeigaku*. 1976 Apr;16(4):326–32.
17. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1101–7.
18. Kuhn J, Weber M, Hedde JP, Bewermeyer H. Atypical headache and facial pain as a result of hypertrophic pachymeningitis in C-ANCA-positive Wegener's granulomatosis. *Med Klin (Munich)*. 2005 Apr 15;100(4):209–12.

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.

Замерград М.В.[1,2]
[1]Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; [2]АНО Гута Клиник, Москва, Россия
[1]119021, Москва, ул. Россолимо, 11; [2]127006, Москва, ул. Фадеева, 2

Головокружение при инсульте

Дифференциальная диагностика острого впервые возникшего вестибулярного головокружения, проводится прежде всего между вестибулярным нейронитом и инсультом. Головокружение при инсульте обычно сопровождается другими очаговыми неврологическими симптомами поражения ствола мозга и мозжечка. Однако в некоторых случаях инсульт может проявляться изолированным вестибулярным головокружением. Диагностировать инсульт у пациентов с острым изолированным головокружением позволяет анализ данных анамнеза, результатов нейровестибулярного исследования, магнитно-резонансной томографии головного мозга. Лечение пациентов с головокружением, вызванным инсультом, включает широкий спектр лекарственных препаратов, направленных на уменьшение выраженности головокружения и неустойчивости, а также вторичную профилактику инсульта. Важным компонентом лечения является вестибулярная реабилитация.
Представлено наблюдение пациента, страдающего плохо контролируемой артериальной гипертензией, у которого остро впервые в жизни развилось системное головокружение. Учитывая отсутствие дополнительной очевидной неврологической симптоматики (например, парезов, расстройств чувствительности, двоения и т. д.) и характер нистагма, можно было бы предположить периферический характер вестибулярных нарушений, например вследствие вестибулярного нейронита. Однако интенционный тремор при пальценосовой и пяточно-коленной пробах слева, отрицательная проба Хальмаги, результаты пробы Ромберга позволили предположить инсульт в качестве причины головокружения.

Ключевые слова: *головокружение; инсульт; проба Хальмаги; вестибулярная реабилитация.*
Контакты*: Максим Валерьевич Замерград;* ***zamergrad@hotmail.com***
Для ссылки: *Замерград МВ. Головокружение при инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):47–51.*

Dizziness in stroke

Zamergrad M.V.[1,2]
[1]A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]Guta Clinic, Moscow, Russia
[1]11, Rossolimo St., Moscow 119021;
[2]2, Fadeev St., Moscow 127006

Differential diagnosis of new-onset acute vestibular vertigo is chiefly made between vestibular neuronitis and stroke. Dizziness in stroke is usually accompanied by other focal neurological symptoms of brainstem and cerebellar involvement. However, stroke may appear as isolated vestibular vertigo in some cases. An analysis of history data and the results of neurovestibular examination and brain magnetic resonance imaging allows stroke to be diagnosed in patients with acute isolated dizziness. The treatment of patients with stroke-induced dizziness involves a wide range of medications for the reduction of the degree of dizziness and unsteadiness and for the secondary prevention of stroke. Vestibular rehabilitation is an important component of treatment.
The paper describes an observation of a patient with poorly controlled hypertension, who developed new-onset acute systemic dizziness. Vestibular neuronitis might be presumed to be a peripheral cause of vestibular disorders, by taking into account the absence of additional obvious neurological symptoms (such as pareses, defective sensation, diplopia, etc.) and the nature of nystagmus. However, intention tremor in finger-nose and heel-knee tests on the left side, a negative Halmagyi test, and results of Romberg's test could suggest that stroke was a cause of dizziness.

Key words: *dizziness; stroke; Halmagyi test; vestibular rehabilitation.*
Contact*: Maksim Valeryevich Zamergrad;* ***zamergrad@hotmail.com***
For reference: *Zamergrad MV. Dizziness in stroke. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):47–51.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-47-51*

Острое спонтанное головокружение может быть симптомом многочисленных и самых разнообразных заболеваний. Эти заболевание объединяет один общий признак – внезапное повреждение вестибулярной системы или ее связей с другими отделами головного мозга. Заболевания, приводящие к острому головокружению, могут затрагивать периферический отдел вестибулярного анализатора (например, лабиринт внутреннего уха или вестибулярный нерв) или те компоненты вестибулярной системы, которые находятся в ЦНС, прежде всего в стволе головного мозга, или имеют связи с мозжечком.

По данным исследования, проведенного в США [1], примерно 3–5% визитов к врачу, вызвано жалобами на головокружение, т. е. ежегодно в США по поводу головокру-

жения к врачу обращаются 10 млн человек. Из них 25% попадают к врачу по экстренным показаниям в связи с острым приступом головокружения. Около 3% госпитализаций по экстренным показаниям обусловлено именно головокружением.

С практической точки зрения наиболее сложной бывает дифференциальная диагностика острого впервые возникшего вестибулярного головокружения, поскольку рецидивирующее и обратимое головокружение в подавляющем большинстве случаев связано с более или менее доброкачественными заболеваниями периферического отдела вестибулярного анализатора и крайне редко бывает следствием повторных транзиторных ишемических атак или других заболеваний ЦНС. Среди наиболее распространенных причин острого впервые возникшего нерецидивирующего головокружения – вестибулярный нейронит и инсульт в вертебробазилярной системе.

Вестибулярный нейронит связывают с избирательным воспалением вестибулярного нерва [2]. Предполагается, что причиной воспаления является вирус простого герпеса 1-го типа [3]. Вестибулярный нейронит проявляется внезапным и продолжительным приступом системного головокружения, сопровождающегося тошнотой, рвотой и нарушением равновесия. Заболеванию может предшествовать респираторная вирусная инфекция. Иногда за несколько часов или дней до развития острого вестибулярного приступа больные испытывают кратковременные эпизоды головокружения или неустойчивости. Симптомы вестибулярного нейронита усиливаются при движениях головы или изменении положения тела, но в отличие от доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения не проходят и в покое. Головокружение может уменьшаться при фиксации взора. При неврологическом исследовании отсутствуют симптомы поражения ствола или других отделов головного мозга. Слух при вестибулярном нейроните не снижается. В тех случаях, когда одновременно с головокружением развивается нейросенсорная тугоухость, диагностируют лабиринтит [4].

Длительность головокружения колеблется от нескольких часов до нескольких суток. После прекращения головокружения больные на протяжении нескольких суток или недель продолжают испытывать неустойчивость. Затем благодаря механизмам центральной вестибулярной компенсации неустойчивость тоже регрессирует. Вестибулярный нейронит сравнительно редко рецидивирует: по разным данным, в 1,9–10,7% случаев [5, 6].

Другой, более редкой, но и значительно более грозной, причиной приступа впервые возникшего вестибулярного головокружения может быть инсульт в вертебробазилярной системе. На долю инсульта в вертебробазилярной системе приходится около 20% ишемических инсультов, и одним из основных проявлений такого инсульта оказывается головокружение [7].

Головокружение при инсульте может быть одним из симптомов заболевания или единственным его проявлением. В первом случае диагностировать инсульт для невролога (да зачастую и для врача другой специальности), как правило, не составляет труда. Среди инфарктов в вертебробазилярной системе, сопровождающихся головокружением в качестве одного из симптомов, чаще всего наблюдается инфаркт дорсолатерального отдела продолговатого мозга и нижней поверхности полушария мозжечка, возникающий вследствие окклюзии позвоночной или задней нижней мозжечковой артерии. Он проявляется синдромом Валленберга–Захарченко, который в классическом варианте включает в себя головокружение, тошноту, рвоту; на стороне очага – болевую и температурную гипестезию лица, мозжечковую атаксию, синдром Горнера, паралич глотки, гортани и нёба, приводящий к дисфагии и дисфонии; на противоположной стороне – болевую и температурную гемигипестезию. Нередко наблюдаются варианты этого синдрома, которые проявляются преимущественно головокружением, нистагмом и мозжечковой атаксией [8, 9].

Второй по частоте вариант ишемического инсульта в вертебробазилярном бассейне, проявляющийся неизолированным головокружением, обусловлен закупоркой передней нижней мозжечковой артерии. В этом случае, помимо головокружения, обычно наблюдаются следующие нарушения: ипсилатеральный парез лицевой мускулатуры и тугоухость, парез взора в сторону очага; контралатеральное снижение болевой и температурной чувствительности. Кроме того, характерны нистагм, шум в ушах, мозжечковая атаксия, синдром Горнера. Окклюзия начальной части артерии может сопровождаться поражением кортико-спинального пути и, следовательно, гемипарезом.

Изолированное головокружение как симптом инсульта встречается значительно реже. В недавнем крупном популяционном исследовании [10] было показано, что инсультом обусловлено лишь 0,7% случаев изолированного вестибулярного головокружения. Впрочем, согласно другим данным [11], у 62% пациентов с инсультом в вертебробазилярной системе ранее отмечался хотя бы один эпизод вестибулярного головокружения, а у 19% обследованных головокружение было первым симптомом инсульта, к которому в дальнейшем присоединились другие проявления ишемии ствола мозга или мозжечка. Другое недавнее исследование [12] показало, что у пациентов, госпитализированных по поводу острого головокружения, риск всех острых сердечно-сосудистых событий на протяжении следующих 3 лет в 2 раза выше, чем в целом в популяции. Отмечено, что у пациентов, госпитализированных с острым головокружением, в следующие 4 года риск инсульта будет в 3 раза выше, чем в популяции в целом [12]. Так что связь между сосудистой патологией головного мозга и головокружением пока недостаточно изучена и нуждается в дальнейших исследованиях, а изолированное головокружение может оказаться более частым проявлением ишемии головного мозга, особенно в группах высокого риска цереброваскулярных заболеваний.

В качестве анатомического субстрата изолированного головокружения при цереброваскулярных заболеваниях выделяют избирательное поражение узелка мозжечка (эта зона кровоснабжается медиальной ветвью задней нижней мозжечковой артерии), клочка мозжечка, участка ствола мозга в области входа корешка вестибулярного нерва и вестибулярных ядер. Существуют немногочисленные описания изолированного вестибулярного головокружения, возникающего при поражении структур головного мозга вне ствола и мозжечка. Так, острое изолированное головокружение описано при инфарктах в области островковой доли и левой теменной доли с распространением в область надкраевой извилины [13]. Причем в этих случаях головокружение могло сопровождаться горизонтальным нистагмом,

весьма напоминающим нистагм, вызванный периферическим вестибулярным расстройством. Несколько более многочисленны описания острого неизолированного головокружения, возникающего при полушарном инсульте [13]. В таких случаях головокружение могло сочетаться с гемипарезом, дизартрией, апраксией, гемианописей, гемигипестезией. При этом, несмотря на отсутствие клинических и нейровизуализационных признаков поражения периферического вестибулярного аппарата, ствола мозга и мозжечка, головокружение имело системный (вращательный) характер и могло сопровождаться нистагмом. Длительность такого головокружения составляла от нескольких минут до нескольких суток.

Дифференцировать изолированное головокружение, вызванное инсультом или вестибулярным нейронитом, сложно. Дифференциальная диагностика основывается на данных анамнеза, результатах клинического нейровестибулярного исследования и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Среди данных анамнеза, повышающих вероятность инсульта в качестве причины изолированного вестибулярного головокружения, выделяют возраст старше 50 лет, мужской пол, наличие факторов риска цереброваскулярных заболеваний, сочетание приступа головокружения с головной болью или болью в области шеи. В то же время полученные от больного сведения о рецидивирующем характере головокружения в течение более чем 2–6 мес значительно снижают вероятность инсульта [14, 15].

Нейровестибулярное исследование играет важную роль в дифференциальной диагностике центральной и периферической вестибулопатии. Так, выявление спонтанного нистагма у больного с острым впервые возникшим вестибулярным головокружением при отрицательной пробе Хальмаги (свидетельствующей о сохранности вестибулоокулярного рефлекса) почти всегда свидетельствует об инсульте [16].

Проба Хальмаги очень важна для дифференциальной диагностики центральной и периферической вестибулопатии у больного с острым головокружением. Цель пробы – оценить сохранность вестибулоокулярного рефлекса. Обследуемому предлагают зафиксировать взор на переносице расположившегося перед ним врача и быстро поворачивают голову больного поочередно в одну и другую сторону примерно на 15° от средней линии. В норме, при сохранном вестибулоокулярном рефлексе, благодаря очень быстрому непроизвольному компенсаторному движению в противоположном направлении глаза остаются фиксированными на переносице врача и не поворачиваются вслед за головой. При утрате функции одного из лабиринтов поворот головы в сторону пораженного уха не может быть компенсирован одномоментным быстрым переводом глаз в противоположном направлении. В результате глаза возвращаются в исходное положение с опозданием – уже после поворота головы возникает произвольная коррекционная саккада, позволяющая вернуть взор в исходное положение. В таких случаях говорят о положительной пробе Хальмаги. Положительная проба указывает на повреждение структур, входящих в состав дуги вестибулоокулярного рефлекса, например вестибулярной части преддверно-улиткового нерва (как у больных с вестибулярным нейронитом). Отрицательная проба Хальмаги указывает на то, что острое головокружение вызвано повреждением тех отделов ЦНС, которые находятся вне дуги вестибулоокулярного рефлекса, например мозжечка. Дифференциально-диагностическое значение у больных с острым головокружением в основном имеет лишь отрицательная проба Хальмаги, поскольку именно в этом случае велика вероятность того, что головокружение обусловлено повреждением мозжечка. Положительная же проба Хальмаги не исключает инсульта, так как встречается при поражении вестибулярных ядер или области ствола мозга в зоне входа вестибулярного нерва.

Характер нистагма также имеет дифференциально-диагностическое значение. Вестибулярный нейронит сопровождается горизонтальным нистагмом, имеющим в некоторых случаях небольшой торсионный компонент и не меняющим направление при изменении направления взора. Нистагм при инсульте может иметь любое направление, причем оно может изменяться в зависимости от направления взора. Фиксация взора обычно подавляет нистагм, вызванный периферическим вестибулярным расстройством, например вестибулярным нейронитом, и мало сказывается на выраженности нистагма при инсульте.

Несомненное дифференциально-диагностическое значение имеет и МРТ головного мозга. Именно это исследование помогает диагностировать те случаи инсульта, когда результаты клинического нейровестибулярного исследования не отличимы от таковых при периферической вестибулопатии (при изолированном повреждении вестибулярных ядер или ствола мозга в области входа вестибулярного нерва). Вместе с тем даже МРТ в диффузионно-взвешенном режиме в первые часы инсульта может не визуализировать участок поражения мозга. Так, согласно результатам недавнего исследования [17], чувствительность МРТ при ишемическом инсульте в первые часы заболевания не превышала 83%. Еще меньшей она оказалась при инфарктах в области ствола мозга и мозжечка [18].

В качестве примера дифференциальной диагностики синдрома острого вестибулярного головокружения приводим следующую историю болезни.

***Больной К.**, 50 лет, обратился за консультацией в связи с приступом остро возникшего головокружения вращательного характера, тошноты, рвоты и неустойчивости. Кроме того, при расспросе пациент отмечал незначительную головную боль и нечеткость зрения.*

Заболел около 3 ч назад, когда внезапно без видимых причин развились описанные симптомы. В это время находился за рулем и из-за выраженного головокружения вынужден был остановиться. Через 10–15 мин после начала головокружения появилась рвота. Такое состояние продолжалось около 40 мин, после чего головокружение стало уменьшаться, рвота прекратилась и еще через 1–1,5 ч пациент смог снова вести машину и самостоятельно обратился за консультацией.

Ранее подобных приступов головокружения не было. В течение последних 10 лет пациент страдал артериальной гипертензией (АГ), по поводу которой нерегулярно принимал эналаприл 10 мг/сут и метопролол 25 мг/сут. При этом, по-видимому, лечение было малоэффективным: пациент редко измерял артериальное давление (АД), но если измерял, то почти всегда регистрировал высокие цифры как систолического, так и диастолического АД (180–200/90–110). Однако к врачам не обращался, предпочитая лечиться «натуральными средствами».

При клиническом соматическом обследовании отклонений от нормы, за исключением подъема АД до 190/100 мм рт. ст., не выявлено (по дороге в поликлинику пациент принял 25 мг каптоприла). Неврологический статус: сознание ясное, менингеальных симптомов, глазодвигательных нарушений не выявлено. Отмечался слабый спонтанный правонаправленный горизонтальный нистагм. Нистагм выявлялся при взгляде прямо и усиливался при отведении взора вправо. При отведении глаз влево нистагм сохранял свое направление (т. е. оставался правонаправленным), но интенсивность его заметно снижалась. Проба Хальмаги была отрицательной. Слух при ориентировочном исследовании не нарушен. Чувствительность на лице также не нарушена. Мимическая мускулатура в норме. Бульбарных и псевдобульбарных изменений не выявлено.

При исследовании мышечной силы парезов не отмечено. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологических стопных знаков не обнаружено. Чувствительных нарушений не выявлено. При выполнении указательных проб отмечался легкий интенционный тремор при пальценосовой и пяточно-коленной пробах слева. Наблюдалась выраженная неустойчивость: пациент не мог без посторонней помощи стоять и ходить. При попытке провести пробу Ромберга падал вправо.

Таким образом, у пациента, страдающего плохо контролируемой АГ, остро впервые в жизни развилось системное головокружение. Поскольку головокружение регрессировало в течение часа, пациент не стал вызывать «скорую помощь», а обратился к неврологу на амбулаторный прием. Учитывая жалобы на головокружение, отсутствие дополнительной очевидной неврологической симптоматики (например, парезов, расстройств чувствительности, двоения и т. д.) и характер нистагма, можно было бы предположить периферический характер вестибулярных нарушений, например вследствие вестибулярного нейронита. Однако при клиническом обследовании обращали на себя внимание следующие особенности: интенционный тремор (хотя и минимальный) при пальценосовой и пяточно-коленной пробах слева, отрицательная проба Хальмаги (указывающая на отсутствие повреждения периферического отдела вестибулярного анализатора), результаты пробы Ромберга (отклонение и падение вправо, т. е. в сторону быстрой фазы нистагма, тогда как при классическом периферическом вестибулярном расстройстве должно быть наоборот). Эти обстоятельства позволили предположить инсульт в качестве причины головокружения. Пациент в экстренном порядке госпитализирован в стационар, где ему проведена МРТ головного мозга и выявлен ишемический инсульт в области левого полушария мозжечка.

Ведение больного инсультом с головокружением проводится согласно врачебной тактике при ишемическом инсульте или кровоизлиянии в мозг. В первые 3-6 ч ишемического инсульта может быть использован тромболизис, при кровоизлиянии в мозжечок возможно хирургическое вмешательство [19–22]. При выраженном головокружении, тошноте и рвоте применяют симптоматические средства: вестибулярные супрессанты (дименгидринат, метоклопрамид и др.).

В тех случаях, когда инсульт приводит к формированию стойкой вестибулярной дисфункции, проявляющейся нистагмом, используют симптоматические средства, уменьшающие осциллопсию и неустойчивость [23]. Так, при нистагме, направленном вниз, обусловленном ишемией нижних отделов ствола мозга или двусторонним повреждением клочковой зоны мозжечка, могут быть эффективными баклофен в дозе 5 мг 3 раза в сутки или клоназепам в дозе 0,5 мг 3 раза в сутки. При инсульте с повреждением медиальных отделов продолговатого мозга или понтомезенцефальной области возникает нистагм, направленный вверх. Такой нистагм редко бывает стойким, в связи с чем лечения, как правило, не требуется. Если он все же приводит к длительной осциллопсии, назначают баклофен в дозе 5–10 мг 3 раза в сутки. Инсульт с повреждением области варолиева моста и продолговатого мозга может приводить к формированию приобретенного маятникообразного нистагма. В таких случаях применяют мемантин по 10 мг 4 раза в сутки или габапентин по 300 мг 4 раза в сутки [24].

Целесообразность широкого использования вазоактивных и ноотропных препаратов при лечении пациентов с головокружением вследствие инсульта сомнительна. Тем не менее некоторые лекарственные средства, согласно результатам контролируемых исследований, способны уменьшать выраженность неустойчивости у этой категории больных. Одним из таких препаратов является ницерголин (сермион). Терапевтическая эффективность препарата обусловлена альфа-адреноблокирующим действием и прямым влиянием на нейротрансмиттерные системы – норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого, плацебоконтролируемого исследования [25], использование ницерголина в дозе 60 мг/сут в течение 3 мес у пациентов с неустойчивостью, вызванной повреждением центральных отделов вестибулярного анализатора, привело к достоверному улучшению состояния по результатам Шкалы оценки тяжести головокружения (DHI – Dizziness Handicap Inventory) и Рейтинговой шкалы оценки головокружения (DARS – Dizziness Assessment Rating Scale).

Важным компонентом лечения больного с головокружением, обусловленным инсультом, является вестибулярная реабилитация [26]. Вестибулярная реабилитация у пациентов, перенесших инсульт, менее эффективна, чем при периферических вестибулярных расстройствах. Это связано с тем, что для полноценной вестибулярной адаптации необходима сохранность мозжечка и его связей с вестибулярной системой, поскольку именно он обеспечивает модулирующее влияние на вестибулоокулярный рефлекс и способствует вестибулярной компенсации. Между тем именно мозжечок часто повреждается при инсульте, сопровождающемся головокружением. Но несмотря на это, вестибулярная реабилитация у пациентов, перенесших инсульт, снижает риск падений и повышает качество жизни [27].

Таким образом, обследование пациента с острым впервые возникшим головокружением всегда должно быть направлено на исключение инсульта в качестве возможной причины вестибулярной дисфункции. Головокружение при инсульте, как правило, сопровождается другими очаговыми неврологическими симптомами, но в некоторых случаях может быть изолированным. Дифференциальная диагностика с использованием данных анамнеза, клинического нейровестибулярного и неврологического обследования, МРТ головного мозга в большинстве случаев эффективна и позволяет своевременно отличить головокружение, вызванное инсультом, от головокружения при периферических вестибулярных расстройствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Newman-Toker DE, Hsieh YH, Camargo CA Jr, et al. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clin Proc*. 2008 Jul;83(7):765–75. doi: 10.4065/83.7.765.
2. Fetter M, Dichgans J. Vestibular neuritis spares the inferior division of the vestibular nerve. Brain. 1996 Jun;119(Pt 3):755–63.
3. Arbusow V, Schulz P, Strupp M, et al. Distribution of herpes simplex virus type I in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. *Ann Neurol*. 1999 Sep;46(3):416–9.
4. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer; 2000. 503 p.
5. Huppert D, Strupp M, Theil D, et al. Low recurrence rate of vestibular neuritis: a long-term follow-up. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1870–1.
6. Kim YH, Kim KS, Kim KJ, et al. Recurrence of vertigo in patients with vestibular neuritis. Acta Otolaryngol. 2011 Nov;131(11): 1172–7. doi: 10.3109/00016489.2011.593551. Epub 2011 Jul 5.
7. Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med*. 2005 Jun 23;352(25):2618–26.
8. Исакова ЕВ, Романова МВ, Котов СВ. Дифференциальная диагностика симптома «головокружения» у больных с церебральным инсультом. Русский медицинский журнал. 2014;22(16):1200–5. [Isakova EV, Romanova MV, Kotov SV. Differential diagnosis of the symptom of «dizziness» in patients with cerebral stroke. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;22(16):1200–5. (In Russ.)].
9. Камчатнов ПР, Чугунов АВ, Михайлова НА. Вертебрально-базилярная недостаточность: механизмы развития и методы терапии. Фарматека. 2010;(7):27–31. [Kamchatnov PR, Chugunov AV, Mikhailova NA. Vertebrobasilar insufficiency: mechanisms and therapies. *Farmateka*. 2010;(7):27–31. (In Russ.)].
10. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke*. 2006 Oct;37(10):2484–7. Epub 2006 Aug 31.
11. Grad A, Baloh RW. Vertigo of vascular origin. Clinical and electronystagmographic features in 84 cases. *Arch Neurol*. 1989 Mar;46(3):281–4.
12. Lee CC, Su YC, Ho HC, et al. Risk of stroke in patients hospitalized for isolated vertigo: a four-year follow-up study. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):48–52. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597070. Epub 2010 Dec 2.
13. von Brevern M, Sü βmilch S, Zeise D. Acute vertigo due to hemispheric stroke: a case report and comprehensive review of the literature. *J Neurol Sci*. 2014 Apr 15;339(1–2):153–6. doi: 10.1016/j.jns.2014.02.005. Epub 2014 Feb 14.
14. Kim AS, Fullerton HJ, Johnston SC. Risk of vascular events in emergency department patients discharged home with diagnosis of dizziness or vertigo. *Ann Emerg Med*. 2011 Jan;57(1):34–41. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.06.559. Epub 2010 Sep 19.
15. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, et al. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3504–10. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.551234. Epub 2009 Sep 17.
16. Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, Wang DZ. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology*. 2008 Jun 10;70(24 Pt 2):2378–85. doi: 10.1212/01.wnl.0000314685.01433.0d.
17. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):293–8.
18. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, et al. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Sep;21(8):1434–40.
19. Аптикеева НВ, Долгов АМ. Вестибулярное головокружение и атаксия в неотложной неврологии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(4):34–8. [Aptikeeva NV, Dolgov AM. Vestibular vertigo and ataxia in emergency neurology. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4):34–8. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-4.
20. 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.]
21. Суслина ЗА, Варакин ЮЯ, Верещагин НВ. Сосудистые заболевания головного мозга. Москва: МедПресс Информ; 2006. 255 с. [Suslina ZA, Varakin YuYa, Vereshchagin NV. *Sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga* [Vascular diseases of the brain]. Moscow: MedPress Inform; 2006. 255 p.]
22. Фейгин В, Виберс Д, Браун Р. Инсульт: Клиническое руководство. Москва: Бином; Санкт-Петербург: Диалект; 2005. 608 с. [Feigin V, Wiebers D, Brown R. Handbook of Stroke. Moscow: BINOM; Saint-Petersburg: Dialekt; 2005. 608 p.]
23. 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.
24. Thurtell MJ, Leigh RJ. Treatment of nystagmus. Curr Treat Options Neurol. 2012 Feb;14(1):60–72. doi: 10.1007/s11940-011-0154-5.
25. Felisati G, Battaglia, A, Papini MG, et al. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest*. 2002;22(11):731–40.
26. Balci BD, Akdal G, Yaka E, Angin S. Vestibular rehabilitation in acute central vestibulopathy: a randomized controlled trial. *J Vestib Res*. 2013;23(4–5):259–67. doi: 10.3233/VES-130491.
27. Brown KE, Whitney SL, Marchetti GF, et al. Physical therapy for central vestibular dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Jan;87(1):76–81.

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

Исайкин А.И., Головачева В.А., Кузнецов И.В.
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Ведение пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины

Представлено наблюдение пациентки с острой неспецифической болью в нижней части спины (БНЧС). Приведены современные рекомендации по лечению острой БНЧС, дана оценка клинической эффективности этих методов. Ведение пациентов с острой неспецифической БНЧС включает: 1) правильное информирование о характере и прогнозе заболевания; 2) рекомендации по поддержанию повседневной активности; 3) короткий курс рациональной фармакотерапии: парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или миорелаксанты. Обсуждается роль НПВП в лечении пациентов с острой неспецифической БНЧС.

Ключевые слова: *острая неспецифическая боль в нижней части спины; диагностика; лечение.*
Контакты*: Вероника Александровна Головачева;* ***xoxo.veronicka@gmail.com***
Для ссылки: *Исайкин АИ, Головачева ВА, Кузнецов ИВ. Ведение пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):52–55.*

Management of patients with acute nonspecific low back pain
Isaikin A.I., Golovacheva V.A., Kuznetsov I.V.
Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

The paper describes an observation of a female patient with acute non-specific low back pain (LBP). It gives current recommendations for the treatment of acute LBP and evaluates the clinical efficiency of these methods. The management of patients with acute nonspecific LBP encompasses: 1) correct information about the nature and prognosis of the disease; 2) recommendations for daily activities; 3) a short-term rational therapy with paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and/or myorelaxants. The role of NSAIDs, ketorol in particular, in treating patients with acute nonspecific LBP is discussed.

Key words: *acute non-specific low back pain; diagnosis; treatment.*
Contact*: Veronika Aleksandrovna Golovacheva;* ***xoxo.veronicka@gmail.com***
For reference: *Isaikin AI, Golovacheva VA, Kuznetsov IV. Management of patients with acute nonspecific low back pain. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):52–55.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-52-55*

Боль в нижней части спины (БНЧС) – ведущая причина нетрудоспособности взрослого населения во всех развитых странах мира [1]. По эпидемиологическим данным, БНЧС становится причиной нетрудоспособности у 11–12% пациентов. До 84% людей в течение жизни отмечают хотя бы один эпизод БНЧС [2]. В 60% случаев через несколько недель после возникновения БНЧС наблюдается выздоровление, но в 40% период восстановления затягивается, и возрастает риск хронизации боли [3]. Государство несет огромные экономические потери в связи нетрудоспособностью и оплатой медицинской помощи больным с БНЧС. Так, в Германии ежегодное экономическое бремя БНЧС среди лиц от 18 до 75 лет оценивается в 49 млрд евро [4].

Диагностика острой неспецифической БНСЧ. Неспецифическая БНЧС – скелетно-мышечная боль, которая локализуется между XII парой ребер и ягодичными складками. Боль, продолжающаяся менее 6 нед, считается острой, от 6 до 12 нед – подострой, а более 12 нед – хронической.

Неспецифическая боль в спине наблюдается в 80–90% случаев. Термин «неспецифическая» был введен для того, чтобы подчеркнуть отличие этой боли от боли в спине, связанной с более редкими причинами – дискогенной радикулопатии, фибромиалгии и специфической боли в спине. При неспецифической БНЧС выделяют мышечно-тонический и миофасциальный болевые синдромы. Мышечно-тонический болевой синдром возникает вследствие рефлекторного напряжения мышц в ответ на костно-связочную патологию [5]. При дегенеративных изменениях позвоночника боль вызвана раздражением болевых рецепторов измененных дисков, связок и суставов и рефлекторным мышечно-тоническим синдромом. Миофасциальный болевой синдром развивается вследствие локального формирования узловых болезненных уплотнений (миогилезов) [6]. Боль возникает из-за перерастяжения мышц вследствие неподготовленных движений, интенсивной физической активности и длительных нефизиологических поз, что приводит к травме и растяжению мышц спины, надрывам скелетно-мышечных и соединительнотканных волокон, особенно в местах прикрепления мышц [7].

Диагноз неспецифической БНЧС основывается на тщательном сборе жалоб и анамнеза, исключении специфических причин боли в спине. Типичная клиническая картина неспецифической БНЧС: ноющая боль в пояснично-крест-

цовом отделе позвоночника, которая может распространяться на ногу, усиливаться при движениях с участием заинтересованных мышц и в определенных позах. При обследовании пациента с неспецифической БНЧС выявляется ограничение подвижности пояснично-крестцового отдела позвоночника из-за боли и напряжения мышц, при пальпации определяются напряжение и болезненность мышц спины, возможна болезненность в области фасеточных суставов и крестцово-подвздошных сочленений. Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует. Дополнительные лабораторные или инструментальные методы обследования могут быть назначены врачом, если по данным анамнеза или осмотра были выявлены «красные флажки» – знаки и симптомы, настораживающие врача в отношении другой патологии [8, 9]:

1) нетипичная картина боли (ее усиление в горизонтальном положении и ослабление в вертикальном; отсутствие связи между болью и движениями позвоночника; необычная локализация боли – в промежности, прямой кишке, животе, влагалище; наличие связи между болью и дефекацией, мочеиспусканием, половым актом);

2) наличие онкологического заболевания или недавней травмы спины в анамнезе;

3) лихорадка, симптомы интоксикации;

4) очаговая неврологическая симптоматика (признаки поражения спинного мозга или корешков);

5) признаки психического заболевания, при котором боль может быть одним из его симптом (соматоформное болевое расстройство) [8].

Специфические причины при БНЧС редки и составляют менее 5–15% даже при хронической боли [2].

Проблема гипердиагностики грыж межпозвоночных дисков по данным компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии как причины БНЧС. Многие пациенты с неспецифической БНЧС выполняют КТ или МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника самостоятельно, еще до посещения невролога или терапевта. У многих пациентов среднего возраста и у большинства пожилых больных при КТ и МРТ выявляются протрузии и экструзии (грыжи) межпозвоночных дисков. На практике нередко переоценивается клиническое значение указанных изменений, которые зачастую ошибочно расцениваются как причина боли в спине. В результате врачи устанавливают неправильные диагнозы: «остеохондроз», «грыжа межпозвоночного диска» и ошибочно проводят лечение этих состояний вместо реально существующих у большинства пациентов скелетно-мышечных нарушений [8]. Все это способствует усугублению тяжести состояния в представлении пациента, катастрофизации боли, эмоциональным нарушениям (снижение настроения, повышение уровня тревоги), формированию ограничительного поведения из-за страха повреждения тканей, снижению социальной и профессиональной активности, а часто приводит и к инвалидности. Как следствие, такие пациенты «уходят в болезнь» и их восстановление становится трудной задачей.

Современные принципы лечения пациентов с острой неспецифической БНЧС. Лечение острой неспецифической БНЧС направлено на решение следующих задач: 1) уменьшение боли и как можно более быстрое возвращение пациента к привычной повседневной активности; 2) предупреждение рецидивов острой боли и хронизации болевого синдрома [7]. К так называемым желтым флажкам, т. е. факторам, способствующим хронизации боли, относятся: 1) неадекватное представление пациента о причинах боли в спине; 2) неадаптивные стратегии поведения по отношению к боли; 3) наличие сочетанных эмоциональных нарушений, психических расстройств и соматических заболеваний [10].

Тактика ведения пациентов с острой неспецифической БНЧС состоит из нескольких основных принципов [7, 9, 11]:

1) правильное информирование пациента о причинах заболевания, эффективных методах лечения и высокой вероятности быстрого разрешения боли;

2) исключение постельного режима, который может только замедлить процесс выздоровления и ухудшить прогноз заболевания;

3) исключение мышечного перенапряжения и чрезмерных физических нагрузок;

4) назначение лекарственных средств: нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), парацетамола и/или миорелаксантов;

5) поддержание привычной повседневной активности при ослаблении боли, что способствует более быстрому и полному разрешению болевого синдрома и восстановлению прежнего функционального статуса пациента.

При острой неспецифической БНЧС нецелесообразно ношение фиксационных или согревающих поясов, использование средств для опоры при передвижении (трости, костыля), назначение физиотерапии и массажа [11]. Лечебная гимнастика в этом случае не превосходит по эффективности такие методы лечения, как фармакотерапия НПВП, поддержание обычной активности и посещение «школы боли в спине» [11]. Однако после стихания болевого синдрома лечебная гимнастика имеет большое значение для предупреждения повторных обострений боли в спине. Не рекомендуется назначение вытяжения (тракции) позвоночника и чрескожной электростимуляции [11].

Лекарственная терапия острой неспецифической БНЧС включает НПВП, парацетамол и миорелаксанты.

Среди *НПВП* выделяют неселективные ингибиторы циклооксигеназы – ЦОГ (диклофенак, индометацин, кетопрофен, напроксен, ибупрофен и др.), селективные ингибиторы ЦОГ2 (нимесулид, мелоксикам) и высокоселективные ингибиторы ЦОГ2 (коксибы) [7]. По данным последнего кохрановского обзора, включавшего 65 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований и 11 237 пациентов, НПВП достоверно эффективно уменьшают острую неспецифическую БНЧС [12]. Прием неселективных НПВП может привести к развитию побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). НПВП противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Целесообразно принимать НПВП во время еды, а при риске осложнений со стороны ЖКТ использовать гастропротекторы. Длительность приема НПВП – не более 14 дней [9].

Кеторол® (кеторолак) – неселективный ингибитор ЦОГ с мощным обезболивающим действием. Кеторолак обладает высокой эффективностью в лечении острых болевых синдромов [13]. В купировании острой боли эффективность кеторолака при парентеральном введении схожа с эффективностью наркотического анальгетика меперидина [14]. По обезболивающему эффекту кеторолак сопоставим с морфином, при этом частота развития серьезных нежелательных реакций при терапии кеторолаком значимо ниже,

чем при лечении морфином [15]. Результаты сравнительного исследования эффективности кеторолака (90 мг/сут парентерально в течение 2 дней, затем 40 мг/сут 7 дней), диклофенака (150 мг/сут парентерально в течение 2 дней, затем 150 мг/сут 7 дней) и кетопрофена (200 мг/сут парентерально в течение 2 дней, затем 200 мг/сут 7 дней), включавшего 11 245 пациентов, продемонстрировали схожую эффективность и безопасность препаратов, при этом риск развития ЖКТ-кровотечений и аллергических реакций оказался достоверно ниже у пациентов, принимавших кеторолак [13].

Кеторол® (кеторолак) рекомендуется как средство для купирования острой боли, в том числе острой неспецифической БНЧС [16, 17]. Препарат выпускается в форме таблеток, раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций и геля для наружного применения. Для лечения неспецифической БНЧС назначают от 10 до 90 мг кеторолака в течение 5 дней (при использовании таблетированных и/или инъекционных форм), препарат в форме геля наносят 3–4 раза в день, до 10 дней [9]. Возможна комбинация различных форм: раствора для внутримышечных инъекций и таблеток, раствора для внутримышечных инъекций и геля, таблеток и геля. Благодаря выраженному обезболивающему эффекту препарат может применяться в качестве «стартовой» терапии острой неспецифической БНЧС, на этапе выраженного болевого синдрома, с последующим переходом на другой НПВП (например, селективный ингибитор ЦОГ2 – Найз® (нимесулид) [9].

Парацетамол обладает достоверной эффективностью в уменьшении острой неспецифической БНЧС [11, 12]. Риск развития побочных эффектов (агранулоцитоз, панцитопения, диспептические явления) при использовании этого препарата относительно невысок [11].

Миорелаксанты уменьшают боль, вызванную мышечным спазмом, улучшают двигательную функцию и облегчают выполнение физических упражнений [7, 18]. По заключению авторов кохрановского обзора, миорелаксанты достоверно эффективны в уменьшении острой неспецифической БНЧС по сравнению с плацебо [19]. Назначение миорелаксантов наиболее эффективно при наличии выраженного напряжения и болезненных точек при пальпации мышц [20]. По данным кохрановского обзора, включавшего сравнительные исследования 560 пациентов, комплексная терапия тизанидином в сочетании с НПВП или парацетамолом эффективнее уменьшала боль и мышечное напряжение, чем монотерапия НПВП или парацетамолом [19].

Приводим историю болезни пациентки с острой неспецифической БНЧС, которая проходила амбулаторное лечение в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

***Пациентка К.**, 48 лет, учительница, предъявляет жалобы на ноющую боль в поясничной области, до 7 балов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), распространяющуюся по задней поверхности левого бедра. В течение последних 20 дней находится на больничном листе. В течение 2 нед до развития болевого эпизода наблюдалась длительная стрессовая ситуация. Боль в поясничной области возникла остро, 3 нед назад, во время игры в боулинг. Была вынуждена прекратить игру, поехать домой и лечь, так как в положении лежа боль не беспокоила, а при попытке перейти в положение сидя или стоя резко усиливалась. В течение 5 дней пыталась лечиться самостоятельно, принимала парацетамол, без значимого эффекта. Обратилась в поликлинику по месту жительства, было рекомендовано проведение МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. По данным МРТ выявлена межпозвоночная грыжа $L_{IV–V}$, размером до 6 мм, срединной локализации. Состояние расценено как левосторонняя радикулопатия L_V, рекомендованы постельный режим, ношение фиксирующего пояса, терапия диклофенаком и витаминами группы В, консультация нейрохирурга для решения вопроса о хирургическом лечении. Соблюдение терапевтических рекомендаций в течение 7 дней не привело к улучшению состояния.*

За последний год пациентка отмечает 2 эпизода боли в спине. Первый эпизод в виде резкой простреливающей боли в пояснично-крестцовой области, до 7 баллов по ВАШ, возник 10 мес назад во время уборки на даче, когда пациентка переносила тяжелые пакеты со строительным мусором. Прием парацетамола в течение 5 дней привел к регрессу боли. Второй клинически схожий эпизод боли в спине наблюдался 2 мес назад, во время уборки квартиры, и также был успешно купирован самостоятельным лечением парацетамолом в течение 5 дней.

Соматический статус: избыточного питания (индекс массы тела – 27). Неврологический статус: очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Отмечаются сглаженность поясничного лордоза, ограничение сгибания и разгибания в поясничном отделе позвоночника до 30° из-за боли, при пальпации – болезненное напряжение мышцы, выпрямляющей позвоночник, на поясничном уровне, боль в проекции левого дугоотростчатого сустава на уровне $L_V–S_I$. С диагностической целью под рентгенологическим контролем проведена блокада левого дугоотростчатого сустава на уровне $L_V–S_I$ 0,5% раствором новокаина, которая привела к регрессу болевого синдрома до 1 сут.

Поставлен диагноз: люмбоишалгия; мышечно-тонический синдром мышцы, выпрямляющей позвоночник; фасеточный синдром на уровне $L_V–S_I$ слева.

Пациентке объяснены биомеханические причины развития заболевания, указано на отсутствие необходимости в хирургическом лечении и благоприятный прогноз. Пациентка информирована о влиянии негативного эмоционального фона на развитие и поддержание болевого синдрома. Рекомендовано поддержание повседневной активности, при уменьшении выраженности боли – выход на работу. Разъяснено, что постельный режим и ношение фиксирующего пояса не только не улучшат состояние, но и будут способствовать усилению и хронизации боли. Назначена терапия кеторолаком (Кеторол®) по схеме: 30 мг 2 раза в день в форме внутримышечных инъекций в течение 3 дней, далее – нанесение геля, содержащего кеторолак, на болезненную область, 3–4 раза в день, до 10 дней; тизанидин до 8 мг/сут; омепразол 20 мг/сут до окончания приема кеторолака. При повторном осмотре через 7 дней терапии болевой, мышечно-тонический и фасеточный синдромы полностью регрессировали. Пациентка сообщила, что на 3-й день лечения боль уменьшилась на 50–60%. 3 дня назад вышла на работу. Рекомендованы консультация диетолога с целью снижения массы тела, ограничение резких, неподготовленных движений и длительных позных нагрузок, лечебная гимнастика, плавание.

В описанном клиническом случае диагностика острой неспецифической БНЧС не вызывала затруднений. Тщательный сбор анамнеза, данные осмотра, результаты МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и проведение диагностической блокады позволили поставить правильный диагноз, провести рациональное лечение и помочь пациентке.

Таким образом, применение современных принципов ведения пациентов с острой неспецифической БНЧС в большинстве случаев дает хорошие результаты. Лечение острой неспецифической БНЧС должно быть направлено не только на уменьшение боли и улучшение функционального статуса, но и на предупреждение хронизации болевого синдрома и повторных обострений. Так, оптимальная тактика ведения пациентов с острой неспецифической БНЧС основывается на следующих принципах: 1) правильное информирование пациента о характере и прогнозе заболевания; 2) поддержание повседневной активности; 3) короткий курс рациональной фармакотерапии (НПВП, парацетамол и/или миорелаксанты).

ЛИТЕРАТУРА

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 disease and injuries 1990–2010: a systematic analysis for Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
2. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S192–300.
3. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ*. 2008 Jul 7;337:a171. doi: 10.1136/bmj.a171.
4. Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Cost of back pain in Germany. *Eur J Pain*. 2009 Mar;13(3):280–6. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.04.005. Epub 2008 Jun 3.
5. Парфенов ВА. Мышечный спазм при боли в спине – патогенез, диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2003;(10);590–4. [Parfenov VA. Muscle spasm in back pain – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(10);590–4. (In Russ.)].
6. Парфенов ВА, Яхно НН, Дамулин ИВ. Нервные болезни. Частная неврология и нейрохирургия. Москва: МИА; 2014. 280 с. [Parfenov VA, Yakhno NN, Damulin IV. Nervnye bolezni. *Chastnaya nevrologiya i neirokhirurgiya* [Nervous diseases. Partial neurology and neurosurgery]. Moscow: MIA; 2014. 280 p.]
7. Парфенов ВА. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(1):19–22. [Parfenov VA. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(1):19–22. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-17
8. Парфенов ВА. Диагноз и лечение при болях в спине. Русский медицинский журнал. 2004;(2):115–20. [Parfenov VA. Diagnosis and treatment for back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;(2):115–20. (In Russ.)].
9. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 368 p.]
10. Chou R, Shekelle P. Will this patient develop persistent disablinglow back pain? *JAMA*. 2010 Apr 7;303(13):1295–302. doi: 10.1001/jama.2010.344.
11. van Tulder MW, Becker A, Bekkering T, et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S169–91.
12. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
13. Forrest JB, Camu F, Greer IA, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth*. 2002 Feb;88(2):227–33.
14. Veenema KR, Leahey N, Schneider S. Ketorolac versus meperidine: ED treatment of severe musculoskeletal low back pain. *Am J Emerg Med*. 2000 Jul;18(4):404–7.
15. Jelinek GA. Ketorolac versus morphine for severe pain. Ketorolac is more effective, cheaper, and has fewer side effects. *BMJ*. 2000 Nov 18;321(7271):1236–7.
16. Алексеев ВВ. Ступенчатая терапия НПВП острого болевого синдрома в поясничнo-крестцовой области. Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии. 2010;(4):22–8. [Alekseev VV. Sequential therapy by NSAIDs for acute pain in lumbosacral region. *Effektivnaya farmakoterapiya v nevrologii i psikhiatrii*. 2010;(4):22–8. (In Russ.)].
17. Верткин АЛ, Тополянский АВ, Вовк ЕИ. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе. Consilium Medicum. 2006;8(2):86–90. [Vertkin AL, Topolyanskii AV, Vovk EI. Ketorolac in the treatment of acute pain in the prehospital phase. *Consilium Medicum*. 2006;8(2):86–90. (In Russ.)].
18. Парфенов ВА. Боли в спине и их лечение мидокалмом. Русский медицинский журнал. 2009;(4):267–72. [Parfenov VA. Back pain and their treatment by mydocalm. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;(4):267–72. (In Russ.)].
19. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004252.
20. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician*. 2008 Aug 1;78(3):365–70.

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., Антоненко Л.М.
Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением

Наиболее эффективным методом лечения вестибулярного головокружения при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении, болезни Меньера, вестибулярном нейроните является применение бетагистина гидрохлорида (Бетасерк®). Для лечения центрального вестибулярного головокружения при мигрень-ассоциированном головокружении, остром нарушении мозгового кровообращения разработаны эффективные схемы комплексной терапии, включающие наряду с препаратами других фармакологических групп бетагистина гидрохлорид, который улучшает кровообращение вестибулярных структур, способствует ускорению вестибулярной компенсации и профилактике повторных приступов головокружения. Большое значение имеет сочетание медикаментозной терапии с применением современных методов реабилитации заболеваний вестибулярной системы, которые способствуют более быстрому и полному восстановлению вестибулярной функции. Высокоэффективны методы аппаратной реабилитации на стабилографической платформе с биологической обратной связью. Успех лечения зависит от правильности поставленного диагноза. Диагностика периферического и центрального вестибулярного головокружения часто вызывает трудности. Существенная причина этого – неосведомленность врачей о методах диагностики основных вестибулярных заболеваний на амбулаторном приеме. Важным является соблюдение протокола исследования вестибулярной системы, поскольку использование и правильная оценка диагностических проб в большинстве случаев позволяют определить уровень поражения вестибулярного анализатора и поставить правильный диагноз.
В статье описаны заболевания, являющиеся наиболее частыми причинами вестибулярного головокружения. Обсуждаются наиболее эффективные методы их лечения и современные реабилитационные методики.

Ключевые слова: *доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; болезнь Меньера; вестибулярный нейронит; мигрень-ассоциированное головокружение; церебральный исульт; бетагистина гидрохлорид; вестибулярная реабилитация.*
Контакты*: Владимир Анатольевич Парфенов;* ***vladimirparfenov@mail.ru***
Для ссылки: *Парфенов ВА, Антоненко ЛМ. Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):56–60.*

Major diseases manifesting by vestibular vertigo: Treatment and rehabilitation

Parfenov V.A., Antonenko L.M.
A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Betahistine hydrochloride is the drug of choice for the treatment of vestibular vertigo in the presence of benign paroxysmal positional vertigo, Meniere's disease, and vestibular neuronitis. Effective combination therapy regimens that contain, along with drugs from other pharmacological groups, betahistine hydrochloride that improves blood circulation in the vestibular structures, accelerates vestibular compensation, and prevents recurrent dizzy spells, have been elaborated to treat central vestibular vertigo in migraine-associated dizziness and in acute cerebrovascular accident. Of great importance is a combination of drug therapy and the current rehabilitation methods for vestibular diseases, which contribute to prompter and complete recovery of vestibular function. Biofeedback instrumental rehabilitation techniques using a stabilographic platform are highly effective. Successful treatment depends on the correctness of the established diagnosis. The diagnosis of peripheral and central vestibular vertigo frequently poses challenges. The essential reason for this is physicians' unawareness about outpatient methods for the diagnosis of major vestibular diseases when the patient is at a doctor. It is important to follow a vestibular system study protocol since the use and correct assessment of diagnostic tests in most cases make it possible to estimate the degree of vestibular analyzer injury and to make an accurate diagnosis.
The paper describes the diseases that are the most common causes of vestibular vertigo. The most effective methods for their treatment and current rehabilitation methods are discussed.

Key words: *benign paroxysmal positional vertigo; Meniere's disease; vestibular neuronitis; migraine-associated dizziness; stroke; betahistine hydrochloride; vestibular rehabilitation.*
Contact*: Vladimir Anatolyevich Parfenov;* ***vladimirparfenov@mail.ru***
For reference: *Parfenov VA, Antonenko LM. Major diseases manifesting by vestibular vertigo: Treatment and rehabilitation. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):56–60.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-56-60*

Совершенствование методов лечения и реабилитации пациентов с жалобами на головокружение – одна из самых важных проблем современной амбулаторной практики, поскольку головокружение является клиническим проявлением более 80 заболеваний [1]. Причиной головокружения могут быть заболевания, различные по патофизиологии и анатомическому субстрату: дисфункция вестибулярной системы, тревожные расстройства, нарушения мозгового кровообращения, дегенеративные заболевания ЦНС, патология сердечно-сосудистой системы. Клинический и патогенетический полиморфизм головокружения определяет его широкую распространенность. По данным ряда авторов [2], более 30% людей старше 60 лет испытывали головокружение в течение жизни. Вестибулярное головокружение, которое клинически проявляется как ощущение вращения окружающих предметов или собственного тела в пространстве, встречается более чем у 5% взрослого населения [3, 4]. Наиболее часто вестибулярное головокружение наблюдается у женщин среднего возраста [3].

Основными причинами *центрального вестибулярного головокружения*, которое возникает при поражении структур ЦНС, являются сосудистые и демиелинизирующие заболевания головного мозга, такие как мигрень, нарушение мозгового кровообращения, рассеянный склероз [3–6]. При этих заболеваниях головокружение в подавляющем большинстве случаев сочетается с признаками поражения других отделов ЦНС за пределами вестибулярного анализатора. Центральное вестибулярное головокружение может сопровождаться различными формами центрального нистагма. Показано, что центральное вестибулярное головокружение являлось причиной обращения пациентов за амбулаторной помощью в 13% случаев [7].

Наиболее частой причиной *периферического вестибулярного головокружения*, связанного с поражением периферического отдела вестибулярного анализатора (лабиринта и вестибулярного нерва), являются доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера, вестибулярный нейронит [4–10].

Подбор эффективных методов лечения головокружения – сложная задача, учитывая патогенетический полиморфизм данного синдрома. На протяжении почти полувека для лечения вестибулярных расстройств, сопровождающихся головокружением, с успехом используется бетагистина гидрохлорид (Бетасерк®), который впервые зарегистрирован в 1968 г. в Канаде. Эффективность бетагистина гидрохлорида при головокружении связывают с влиянием на H_1-рецепторы сосудов внутреннего уха, а также с опосредованным воздействием на H_3-гистаминовые рецепторы вестибулярных ядер ЦНС [7–14]. Результатом этого являются улучшение микроциркуляции, снижение проницаемости капилляров, нормализация давления эндолимфы в вестибулярном лабиринте и улитке внутреннего уха, увеличение кровотока в основной артерии [13]. Бетагистина гидрохлорид ускоряет процесс восстановления вестибулярных нарушений, облегчает процесс центральной вестибулярной компенсации за счет снижения генерации потенциалов действия в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер [11, 14]. Этот эффект бетагистина гидрохлорида был подтвержден в экспериментальных исследованиях на животных и в клинических плацебоконтролируемых исследованиях [7, 11]. Бетагистина гидрохлорид имеет очень сильный аффинитет к гистаминовым H_3-рецепторам и слабый аффинитет к гистаминовым H_1-рецепторам [11, 12]. Взаимодействие с H_3-рецепторами может являться главным механизмом, посредством которого реализуются клинические эффекты бетагистина [12]. В экспериментах на животных выявлено отчетливое снижение электрической активности вестибулярных ядер после введения бетагистина гидрохлорида [14].

Основные эффекты бетагистина гидрохлорида, такие как нормализация давления эндолимфы в лабиринте, улучшение микроциркуляции в структурах внутреннего уха, улучшение вестибулярной компенсации за счет влияния на центральные вестибулярные структуры, позволяют применять препарат для лечения заболеваний, сопровождающихся и центральным, и периферическим вестибулярным головокружением.

Эффективность бетагистина гидрохлорида при вестибулярном головокружении различной этиологии была показана во многих исследованиях, проведенных в разных странах.

Одним из самых масштабных исследований влияния бетагистина гидрохлорида (Бетасерк®) в дозе 48 мг/сут при приеме в течение 3 мес на качество жизни и выраженность головокружения было международное многоцентровое открытое постмаркетинговое наблюдательное исследование OSVaLD [15]. В нем участвовали 2032 пациента старше 18 лет с рецидивирующим периферическим вестибулярным головокружением, которые наблюдались в 389 клинических центрах 13 стран мира. Для оценки эффективности лечения использовали шкалу снижения качества жизни вследствие головокружения (DHI), госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), опросник общего состояния здоровья (SF-36v2). Результаты исследования свидетельствовали об эффективности лечения бетагистином гидрохлоридом вестибулярного головокружения различной этиологии: за 3 мес лечения средний балл по шкале DHI снизился на 37%, что указывало на достоверное ($p<0,001$) улучшение качества жизни пациентов с вестибулярным головокружением. Также отмечены достоверное уменьшение тревоги и депрессии ($p<0,001$) по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и существенное улучшение общего состояния здоровья по опроснику SF-36v2. Улучшение эмоционального состояния пациентов в этом исследовании не позволяет, однако, ответить на вопрос о его причинно-следственной связи, но может быть поводом для более детального изучения этого вопроса в других исследованиях. В исследовании OSVaLD выявлено положительное влияние бетагистина гидрохлорида на восстановление вестибулярной функции в процессе вестибулярной реабилитации. Отмечены также хорошие переносимость и безопасность бетагистина гидрохлорида [15].

Проведенное в Италии многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, которое завершилось в 2003 г., показало на примере 144 пациентов с болезнью Меньера или ДППГ достоверное снижения частоты, интенсивности и длительности повторных приступов головокружения у больных, принимавших Бетасерк®, по сравнению с плацебо [16].

Самой частой причиной периферического вестибулярного головокружения, по данным разных авторов, является *ДППГ* [5]. Основной клинический признак ДППГ – приступы вращательного головокружения, длительностью до нескольких минут, в большинстве случаев сопровождающиеся

тошнотой, нередко рвотой, возникающие при изменении положения головы. Наиболее характерно появление головокружения, когда пациент поворачивается в постели с боку на бок, садится после сна, наклоняется или запрокидывает голову назад. Иногда пациент может проснуться ночью с ощущением головокружения, тошноты. ДППГ наиболее часто встречается у пациентов 50–70 лет, хотя может развиться в любом возрасте. Выделяют идиопатическую и симптоматическую формы ДППГ. Наиболее часто встречается идиопатическая, или дегенеративная, форма, которая в 2 раза чаще возникает у женщин. Симптоматическая форма может являться осложнением черепно-мозговой травмы, воспалительных заболеваний периферического отдела вестибулярного анализатора. Частота симптоматических форм ДППГ не зависит от пола и возраста, может встречаться также у детей. Симптомы ДППГ нередко возникают у пациентов, вынужденных длительное время соблюдать постельный режим из-за тяжелого заболевания [5, 17]. На симптоматическую форму приходится не более 10% всех случаев ДППГ [4, 5, 17].

Патогенетические механизмы развития ДППГ связаны с раздражением рецепторов вестибулярного аппарата отолитами (кристаллами карбоната кальция). Отолиты отделяются от отолитовой мембраны маточки вследствие травмы или дегенеративных процессов. Притягиваясь друг к другу, они могут образовывать отолитовый конгломерат, который, перемещаясь по каналу, вызывает смещение эндолимфы, что активирует рецепторные клетки. В результате в ствол головного мозга поступают различные импульсы от двух лабиринтов и возникают головокружение и нистагм [4, 5, 9, 10, 18, 19]. Приступ головокружения при ДППГ часто сопровождается вегетативными реакциями: тошнотой, рвотой, подъемом артериального давления. Диагностика ДППГ основывается на характерных жалобах, анамнезе и клинической картине заболевания. Подтверждением диагноза ДППГ является возникновение у пациента типичного эпизода головокружения с периферическим позиционным нистагмом при проведении провокационных проб. Широко используются проба Дикса–Холлпайка для диагностики отолитиаза заднего полукружного канала и проба МакКлюра–Пагнини для выявления поражения горизонтального полукружного канала [4, 5, 9, 10, 18, 19].

Наиболее эффективным методом лечения ДППГ является проведение лечебных маневров, которые выполняет врач. В ходе маневра происходят выведение отолитов из полукружных каналов лабиринта в область преддверия и более быстрое их растворение. Использование позиционных маневров Семонта и Эпли в 90% случаев позволяет добиться улучшения состояния пациентов с ДППГ в течение недели [4, 18, 19]. Методы медикаментозной терапии ДППГ используются для ускорения процесса восстановления вестибулярной функции. Препаратом выбора может являться бетагистина гидрохлорид (Бетасерк®), который уменьшает ощущение головокружения, ускоряет процесс вестибулярной реабилитации [15]. Бетагистина гидрохлорид рекомендуется в дозе 48 мг/сут в течение 2–3 мес, что позволяет уменьшить частоту рецидивов заболевания [16].

Второй по частоте причиной обращения пациентов с жалобами на повторяющиеся приступы головокружения вращательного характера является *болезнь Меньера* [4, 5, 20]. Болезнь обычно начинается в среднем возрасте (30–50 лет), мужчины и женщины болеют одинаково часто [4, 5, 20]. Патогенетические механизмы заболевания обусловлены развитием эндолимфатического гидропса (водянки). Приступы головокружения предположительно связаны с появлением дефекта рейснеровой мембраны перепончатого лабиринта в результате ее растяжения и смешиванием разных по электролитному составу эндолимфы и перилимфы [4, 5, 7, 9, 20]. Диагностика болезни Меньера основывается на характерной клинической картине: приступы вращательного головокружения, длительностью до нескольких часов, которые сопровождаются тошнотой, рвотой возникают независимо от времени суток и положения больного. Часто головокружение сопровождается нарастающим шумом и неприятными ощущениями заложенности, наполнения или давления в ухе. Течение заболевания хроническое, на фоне повторяющихся приступов вращательного головокружения прогрессирует снижение слуха [4, 5, 20].

Для лечения болезни Меньера назначают бессолевую диету (ограничение соли до 1–1,5 г в сутки). Показан курсовой прием диуретиков и бетагистина гидрохлорида [4, 5, 20]. Бетагистина гидрохлорид одобрен во многих странах мира для лечения болезни Меньера [11, 16]. Под влиянием бетагистина гидрохлорида происходит уменьшение количества приступов вестибулярного головокружения и их выраженности [11, 16]. Стандартная доза препарата составляет 48 мг/сут. В настоящее время в ряде европейских клиник при тяжелом течении болезни Меньера с хорошим эффектом применяются схемы лечения с более высокими дозами бетагистина гидрохлорида (144–480 мг/сут) [12, 21].

В комплексное лечение болезни Меньера целесообразно включать вестибулярную реабилитацию, которая способствует более быстрой и полной компенсации вестибулярной дисфункции. Современным методом реабилитации вестибулярных нарушений является реабилитация на стабилографической платформе с биологической обратной связью. Комплекс упражнений для вестибулярной гимнастики необходимо подбирать индивидуально, исходя из особенностей вестибулярной дисфункции при болезни Меньера [4, 5, 22].

Вестибулярный нейронит – 3-я по частоте причина периферического головокружения после ДППГ и болезни Меньера [4, 5, 9]. В литературе обсуждается вирусная и сосудистая этиология вестибулярного нейронита. В пользу вирусной этиологии свидетельствуют случаи возникновения заболевания после вирусной инфекции, обнаружение повышения титров антител к вирусу простого герпеса. Однако достоверных подтверждений ни одной из теорий до настоящего времени не получено [4, 5]. Заболевание проявляется приступом сильного вращательного головокружения, тошнотой, рвотой, неустойчивостью при ходьбе. Длительность приступа головокружения – от нескольких часов до нескольких суток. Затем оно прекращается, но остается нарушение равновесия, которое сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев. Диагностика вестибулярного нейронита базируется на основных клинических проявлениях: остро возникающий приступ сильного системного головокружения с тошнотой, рвотой, шаткостью и падением при ходьбе, длящийся от нескольких часов до нескольких дней, резко усиливающийся при движении, сопровождающийся спонтанным горизонтально-ротаторным нистагмом и иллюзией движения окружающих предметов (осциллопсией). При нейровестибулярном исследовании выявляются спонтанный горизонтально-ротаторный нистагм, направленный

в сторону здорового уха, снижение или отсутствие на стороне поражения горизонтального вестибулоокулярного рефлекса (положительная проба Хальмаги). При проведении калорической пробы на пораженной стороне снижена или отсутствует реакция на калорическую стимуляцию [4, 5].

Лечение вестибулярного нейронита в остром периоде носит симптоматический характер: назначают вестибулолитические и противорвотные средства. Использование бетагистина гидрохлорида в суточной дозе 48 мг способствует ускорению процессов вестибулярной компенсации и нейропластичности [4, 5, 9–11]. Бетагистина гидрохлорид ослабляет избыточную активацию вестибулярных рецепторов, уменьшая выраженность головокружения, не вызывая угнетения вестибулярной функции [4, 9, 11]. Для ускорения вестибулярной реабилитации целесообразно применять аппаратную реабилитацию на стабилографической платформе с биологической обратной связью. Важная роль в лечении вестибулярного нейронита принадлежит вестибулярной гимнастике, которую необходимо назначать уже через 3–4 дня после начала заболевания [4, 5, 22].

Причиной центрального вестибулярного головокружения может являться *мигрень-ассоциированное головокружение*. Приступ головокружения, длительностью от нескольких минут до нескольких часов, может возникать внезапно, не зависит от положения пациента, может сопровождаться тошнотой, иногда рвотой, фото- и фонофобией. Нередко приступ головокружения сочетается с головной болью, но иногда головная боль может отсутствовать. Для уменьшения выраженности головокружения в период приступа может быть рекомендовано применение бетагистина гидрохлорида в дозе 48 мг/сут. Для профилактики мигрень-ассоциированного головокружения используют препараты, эффективные для предупреждения приступов мигрени: бета-блокаторы, антидепрессанты, антагонисты кальция, антиконвульсанты [4, 5, 23, 24].

Одной из наиболее опасных причин центрального вестибулярного головокружения является *инсульт в вертебробазилярной системе* головного мозга. Однако изолированное вестибулярное головокружение может быть обусловлено инсультом крайне редко (около 0,7% случаев) [4, 25]. Значительно чаще оно сопровождается другими очаговыми неврологическими симптомами, связанными с *поражением ствола мозга и мозжечка* (синдром Валленберга–Захарченко). Согласно данным исследований, проведенных ранее на нашей кафедре [25], вестибулярное головокружение является редким неврологическим синдромом при острых нарушениях мозгового кровообращения. Среди пациентов с вестибулярным головокружением, госпитализированных в стационар с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения», инсульт был выявлен только в 22% случаев, у 66% пациентов причиной развития приступа вестибулярного головокружения было ДППГ.

Лечение и профилактика инсульта – сложная многоуровневая задача. Она включает в себя лечение гипертонической болезни, атеросклероза, кардиальной патологии, нарушения свертывающей системы крови, которые являются причиной развития церебрального инсульта. У больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, необходимо проводить длительную вторичную профилактику инсульта, включающую прием антиагрегантов или антикоагулянтов, гипотензивных и гиполипидемических препаратов. В качестве симптоматического средства для уменьшения выраженности головокружения и ускорения вестибулярной компенсации целесообразно назначать бетагистина гидрохлорид в дозе 48 мг/сут [26].

Современные методы лечения и реабилитации головокружения позволяют добиться полного регресса симптомов вестибулярных расстройств у большинства пациентов. Одним из наиболее эффективных медикаментозных средств для лечения вестибулярного головокружения является бетагистина гидрохлорид (Бетасерк®), который показал свою эффективность как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии вестибулярных расстройств. Сочетание медикаментозных методов лечения с вестибулярной реабилитацией, включающей аппаратные методы реабилитации на стабилографической платформе, способствует более быстрому и полному восстановлению вестибулярной функции.

Эффективность лечения вестибулярного головокружения зависит от своевременности и правильности диагностики его причин. По данным разных исследований, выявляется низкий уровень диагностики причин головокружения в амбулаторной практике [27, 28]. Наиболее значимыми причинами диагностических ошибок могут быть недостаточная осведомленность врачей о наиболее частых причинах вестибулярного головокружения, о клинических методах диагностики основных вестибулярных заболеваний [27, 28]. Проведение информативных клинических проб Хальмаги, Дикса–Холлпайка, МакКлюра–Пагнини при осмотре пациентов с жалобами на головокружение и грамотная их оценка в большинстве случаев позволяют определить уровень поражения вестибулярного анализатора и поставить правильный диагноз на амбулаторном приеме [4, 5, 27, 28].

Для улучшения диагностики вестибулярных расстройств целесообразно проведение образовательных лекций, обучающих циклов по диагностике и лечению причин головокружения в рамках циклов повышения квалификации терапевтов, неврологов, отоларингологов [27, 28].

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозова СВ, Зайцева ОВ, Налетова НА. Головокружение как медико-социальная проблема. Русский Медицинский Журнал. 2002;(4):164. [Morozova SV, Zaitseva OV, Naletova NA. Dizziness as a health and social problem. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2002;(4):164 (In Russ.)].
2. Colledge NR, Barr-Hamilton RM. Evaluation of investigations to diagnose the cause of dizziness in elderly people: a community based controlled study. *BMJ*. 1996 Sep 28;313(7060):788–92.
3. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):898–904.
4. 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* [Dizziness: diagnosis, treatment, common diagnostic errors]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 190 p.]
5. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004. 208 p.

6. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer; 2000. 504 p.
7. 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: 10.1177/00912700 10369241. Epub 2010 Oct 12.
8. 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.
9. Kanashiro AMK, Pereira CB, Melo AC, et al. Diagnosis and treatment of the most frequent vestibular syndromes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Mar;63(1):140–4. Epub 2005 Apr 13.
10. 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 dizziness. *Meditsinskii sovet*. 2014;(18):34–40. (In Russ.)].
11. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2001;15(11):853–70.
12. 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.
13. Meyer P, Schmidt R, Grutzmacher W, et al. Inner ear blood flow with betahistine – an animal experiment study. *Laryngorhinootologie*. 1994 Mar;73(3):153–6.
14. Tighilet B, Leonard J, Lacour M. Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat. *J Vestib Res*. 1995 Jan-Feb;5(1):53–66.
15. Benecke H, Herminio Perez-Garrigues MD, Dinsuhaimi bin Sidek MD, et al. Effects of Betahistine on Patient-Reported Outcomes in Routine Practice in Patients with Vestibular Vertigo and Appraisal of Tolerability: Experience in the OSVaLD Study. *Int Tinnitus J*. 2010;16(1):14–24.
16. Mira E, Guidetti G, Ghilardi L, et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003 Feb;260(2):73–7. Epub 2002 Sep 11.
17. Замерград МВ, Антоненко ЛМ. Посттравматическое головокружение. Неврологический журнал. 2012;(2):4-10. [Zamergrad MV, Antonenko LM. Posttraumatic vertigo. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012;(2):4–10. (In Russ.)].
18. 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.
19. Fife TD. Benign paroxysmal positional vertigo. *Semin Neurol*. 2009 Nov;29(5):500–8. doi: 10.1055/s-0029-1241041. Epub 2009 Oct 15.
20. Gates GA. Meniere's disease review 2005. *J Am Acad Audiol*. 2006 Jan;17(1):16–26.
21. 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.
22. 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.
23. Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol*. 1999 Oct;246(10):883–92.
24. Crevits L, Bosman T. Migraine-related vertigo towards a distinctive entity. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005 Feb;107(2):82–7.
25. 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 a stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;(6):28–32. (In Russ.).]
26. 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.]
27. Geser R, Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Front Neurol*. 2012 Nov 28;3:169. doi: 10.3389/fneur.2012. 00169. eCollection 2012.
28. Pollak L. Awareness of benign paroxysmal positional vertigo in central Israel. *BMC Neurol*. 2009 Apr 22;9:17. doi: 10.1186/1471-2377-9-17.

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.

Овезов А.М., Князев А.В., Пантелеева М.В., Лобов М.А., Борисова М.Н., Луговой А.В.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
129110, Москва, ул. Щепкина 61/2

Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании

В настоящее время в исследованиях in vitro и in vivo получено достаточно данных о нейротоксичности общих анестетиков и их способности вызывать послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД). ПОКД является одним из нежелательных феноменов, связанных с применением общей анестезии. Проблема профилактики послеоперационных когнитивных нарушений в последнее время приобрела особую актуальность в связи их высокой частотой, увеличением сроков госпитализации, осложнений, стоимости лечения, ухудшением качества жизни пациентов, а также отсутствием подходов к их медикаментозной коррекции и профилактике.

В обзоре представлены данные о негативных эффектах общей анестезии у пациентов разных возрастных групп, освещены патогенетические механизмы развития ПОКД, а также предложена возможная стратегия ее медикаментозной профилактики и лечения: выявление пациентов с высоким риском развития ПОКД и проведение нейропсихологического тестирования как до, так и после операции; интраоперационная профилактика ПОКД с помощью комплекса мероприятий и, при ее безуспешности, – медикаментозная коррекция выявленных когнитивных нарушений непосредственно в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: *общая анестезия; окислительный стресс; нейрональный апоптоз; послеоперационная когнитивная дисфункция; интраоперационная церебропротекция.*

Контакты*: Овезов Алексей Мурадович;* ***amolex@mail.ru***

Для ссылки: *Овезов АМ, Князев АВ, Пантелеева МВ и др. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):61–66.*

Postoperative encephalopathy: Pathophysiological and morphological bases of its prevention under general anesthesia

Ovezov A.M., Knyazev A.V., Panteleeva M.V., Lobov M.A., Borisova M.N., Lugovoy A.V.
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110

In vitro and in vivo studies have provided sufficient evidence of the neurotoxicity of general anesthetics and their ability to cause postoperative cognitive dysfunction (POCD). The latter is one of the undesirable phenomena associated with general anesthesia. Recently, the prevention of postoperative cognitive impairments has been of particular relevance because of their high incidence, longer length of hospital stay, higher cost of treatment, worse quality of life in patients, and no approaches to drug correction and prevention.

The review gives data on the negative effects of general anesthesia in patients of different age groups, highlights the pathogenetic mechanisms of POCD, and proposes its possible drug prevention and treatment strategies: identification of patients at high risk for POCD and both pre- and postoperative neuropsychological testing; intraoperative POCD prevention using a package of measures and, if inefficient, drug correction of found cognitive impairments just in the early postoperative period.

Key words: *general anesthesia; oxidative stress; neuronal apoptosis; postoperative cognitive dysfunction; intraoperative cerebral protection.*

Contact*: Aleksey Muradovich Ovezov;* ***amolex@mail.ru***

For reference: *Ovezov AM, Knyazev AV, Panteleeva MV, Lobov MA, Borisova MN, Lugovoy AV. Postoperative encephalopathy: Pathophysiological and morphological bases of its prevention under general anesthesia. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):61–66.*

DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-61-66*

Каждый год в мире миллионы пациентов разного возраста подвергаются воздействию общей анестезии при диагностических процедурах и хирургических вмешательствах. Реакция организма на наркоз, операционную травму представляет собой универсальный комплексный ответ биологической системы на стрессовое воздействие. Изменения во всех жизненно важных органах и системах, вызываемые гетерогенным классом химических соединений, реализуются через

множественные механизмы, которые полностью не изучены [1, 2]. Основная мишень действия анестетиков – ЦНС. Ранее считалось, что эффекты анестезии возникают быстро и так же быстро исчезают и головной мозг возвращается к предоперационному состоянию, как только анестетик удаляется из организма и пациент пробуждается. Однако в последние 10 лет, по мере накопления данных, способность общей анестезии оказывать нейротоксический эффект на головной мозг явилась объектом бурных дебатов в неврологическом и анестезиологическом сообществах. Стало очевидно, что общая анестезия, помимо основного анальгезирующего и гипногенного действия, может вызывать и ряд побочных эффектов [3].

Экспериментальные исследования нейротоксического влияния наркоза на развивающийся мозг животных

Первые исследования негативного действия общей анестезии на ЦНС были проведены более двух десятилетий назад, когда впервые было показано отрицательное влияние длительного воздействия галотана (начало воздействия внутриутробно и далее в течение нескольких дней – постнатально) на синаптогенез, миелинизацию нейронов и ряд нейрокогнитивных параметров у крыс [4]. В 2003 г. V. Jevtovic-Todorovic и соавт. [5] представили убедительные свидетельства негативного влияния комбинации анестетиков (мидазолам, закись азота и изофлуран) на развивающийся головной мозг крыс. При этом авторы отмечали снижение уровня синаптических протеинов (синаптофизин, синаптобревин, амфифизин и др.), прогрессивную потерю нейронов в ядрах таламуса, гиппокампе и коре, а также долгосрочный прогрессирующий дефицит определенных функций мозга как через 4 нед, так и спустя 4,5 мес после анестезии. Интересно, что наркоз-индуцированная апоптотическая нейродегенерация выявлялась только у 7-дневных особей (момент пика синаптогенеза для крыс), тогда как у 14-дневных животных признаков нейродегенерации не обнаружено. В дальнейшем способность общих анестетиков вызывать нейродегенерацию и нарушение поведенческих и когнитивных функций была подтверждена в многочисленных работах у различных видов животных, включая приматов [6–11]. Таким образом, сегодня имеются убедительные доказательства того, что широко применяемые внутривенные и ингаляционные анестетики как по отдельности, так и в комбинации могут вызывать в развивающемся мозге животных значительную апоптотическую нейродегенерацию, связанную с запуском митохондриально-зависимых и независимых механизмов наравне с путями, задействующими нейротрофический фактор головного мозга; причем само воздействие носит строго возраст-зависимый и отчасти дозозависимый характер [5, 12]. Проведенное нами экспериментальное исследование влияния тотальной внутрибрюшинной анестезии пропофолом на нейронную популяцию гиппокампа неполовозрелых крыс показало, что после 30-минутной экспозиции анестетика количество структурно измененных нейронов возрастало в 2 раза, однако необратимых изменений (гибели) нейронов не наблюдалось. По-видимому, это связано, во-первых, с возрастом исследуемых особей, а во-вторых, с дозой и временем экспозиции пропофола. Тем не менее обнаруженные изменения могут указывать на негативное влияние наркоза на головной мозг даже вне критического периода его развития [13].

Влияние общих анестетиков на когнитивное развитие детей разного возраста

Несмотря на многочисленные данные, неразрешенным оставался ключевой вопрос: можно ли результаты, полученные на моделях грызунов и других животных, экстраполировать на человеческую популяцию, даже учитывая схожесть гистологических изменений, выявленных у приматов [11, 14]. Действительно, максимальное развитие мозга у грызунов происходит только после рождения, тогда как у приматов и человека головной мозг крайне активно развивается уже во внутриутробном периоде. Немаловажны и видовые различия во времени формирования и развития головного мозга, когда он максимально подвержен нейротоксическому влиянию анестетиков. Исходя из этого, нейротоксический эффект анестетиков должен быть максимальным только в случаях незрелого мозга плода и быть незаметным у доношенных новорожденных или детей младшего возраста. При этом на моделях животных использовали намного большие дозы анестетиков, чем у человека, учитывая, что нейродегенеративный эффект в значительной степени зависит от длительности экспозиции и дозы агента. Например, в экспериментах на крысах кетамин и пропофол применяли в дозах, в 100 раз превышающих таковые в рутинной клинической практике [7]. И, напротив, малые дозы кетамина с концентрацией в плазме, сопоставимой с применяющейся в педиатрической анестезиологической практике, не приводили к нейрональной клеточной гибели [15]. Однако, даже если признать реальной способность анестетиков вызывать гибель нейронов в мозге человека (кстати, чрезвычайно сложно доказуемую), куда более важным является установление факта негативного влияния наркоза на когнитивные функции в раннем и отсроченном периодах.

Попытки оценки нейротоксического влияния общей анестезии в раннем детском возрасте были предпринятые в десятках ретроспективных и обсервационных исследований, которые имели методологические недостатки, что в некоторых из них привело к противоречивым результатам [12, 16–21]. Тем не менее на национальной конференции Американской академии педиатрии, проведенной в 2012 г. в Новом Орлеане, эксперты сформулировали единую точку зрения: безопасность применения общей анестезии в педиатрии не может быть установлена ни для одного из применяемых на сегодняшний день общих анестетиков; однократное хирургическое вмешательство под общей анестезией, скорее всего, не приводит к негативным последствиям; многократное воздействие наркоза вызывает трудности при обучении, речевые и языковые проблемы, однако не сопряжено с поведенческими расстройствами; негативные эффекты общих анестетиков проявляются независимо от наличия или отсутствия у пациента коморбидной патологии. Очевидно, что для определения долгосрочного негативного влияния наркоза на когнитивные функции в детском возрасте необходимо проведение крупных проспективных рандомизированных исследований. Это активно поддерживают Американское управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов и Международное общество анестезиологических исследований, совместной работой которых стало создание программы SmartTots (*www.smarttots.org*). В рамках этой программы в настоящее время проходят три крупных проспективных исследования,

в которых учтены предыдущие методологические ошибки и предполагается получить ценную информацию об отдаленных исходах воздействия наркоза на когнитивную сферу у детей разного возраста.

Послеоперационная когнитивная дисфункция

Несмотря на противоречивые результаты, полученные ранее в исследованиях у детей, изменения послеоперационного когнитивного статуса наблюдаются часто, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [22]. Одним из наиболее распространенных клинических синдромов послеоперационной энцефалопатии является послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД, postoperative cognitive dysfunction), которая возникает в раннем и сохраняется в позднем послеоперационном периоде, клинически проявляется в виде нарушения памяти, внимания и других высших корковых функций (мышления, речи и т. п.) и подтверждается данными нейропсихологического тестирования [23]. В отличие от послеоперационного делирия, который носит острый транзиторный характер и характеризуется обязательным флуктуирующим расстройством сознания и когнитивных функций, ПОКД развивается при сохраненном сознании в течение 1-й недели после вмешательства или отсрочено (спустя более 3 мес), манифестируя в виде стойкого нарушения когнитивных функций, имеющего тенденцию к прогрессированию [22, 24]. Распространенность ПОКД варьирует от 7% через 1 нед – 3 мес после малых операций до 41 и 17% через 1 нед и 3 мес соответственно при больших вмешательствах [22, 25–27]. При кардиохирургических операциях ПОКД развивается значительно чаще: от 81% к концу 1-й недели до 39% на 3-й месяц после вмешательства [28]. Помимо степени самой операционной агрессии, независимыми факторами риска ПОКД являются также возраст пациента (частота ПОКД значительно выше у лиц старше 65 лет), исходный когнитивный статус (наличие умеренных когнитивных нарушений или деменции), сопутствующие соматические заболевания, цереброваскулярные события в анамнезе, вид анестезиологического пособия и, наконец, низкий уровень образования пациента [27, 29].

Патогенез ПОКД

Исследователи сходятся во мнении, что патогенетические механизмы негативного действия наркоза, лежащие в основе формирования ПОКД, представляют собой совокупность различных процессов, среди которых нельзя выделить какой-то один ведущий. Наркоз вызывает повышение проницаемости мембран митохондрий и их дисфункцию, нарушает кальциевый гомеостаз в нейронах, угнетает энергетические процессы, что в итоге запускает процессы апоптотической гибели нейрона через активацию каспаз [30, 31]. Общие анестетики влияют на центральную холинергическую передачу, угнетая работу последней посредством снижения высвобождения ацетилхолина и играя тем самым важную роль в формировании когнитивного дефицита [32]. Влияние общих анестетиков не ограничивается только прямыми нейротоксическими эффектами. В ряде работ показано, что наркоз вызывает апоптоз в Т-лимфоцитах человека, внося, вероятно, негативный вклад в развитие ПОКД через нарушение работы иммунной системы [33, 34].

В данном обзоре мы приводим результаты собственных исследований, проведенных у детей с плановой хирургической патологией, не осложненной сопутствующими соматическими или неврологическими заболеваниями, а также у детей с кардиохирургической патологией, у которых операция выполнялась в условиях искусственного кровообращения [35, 36]. Для изучения патогенетических механизмов развития ПОКД у детей обеих групп оценивали показатели свободнорадикального процесса (СРП) и антиоксидантной защиты (АОЗ), а также уровень антител к глиофибриллярному кислому белку и белку S-100 в периоперационном периоде. Установлено, что в период вводного наркоза отмечаются достоверное увеличение хемилюминисцентных (базального и стимулированного) показателей генерации активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами, незначительное возрастание уровня малонового диальдегида (МДА) и антиперекисной активности (АПА) плазмы. По мере увеличения концентрации основного анестетика в крови и в дальнейшем на максимуме глубины угнетения происходят резкое увеличение показателей АФК лейкоцитами и последующее возрастание содержания МДА. После окончания операции и прекращения введения анестетика наблюдалось умеренное снижение показателей генерации АФК лейкоцитами наряду с активацией системы АОЗ (увеличение АПА плазмы) и дальнейшим ростом уровня МДА в плазме. Через 1 сут после операции выявлены повторное увеличение показателей генерации АФК лейкоцитами, прогрессирующее увеличение содержания МДА и падение АПА плазмы ниже исходного уровня. Иммунологические показатели отражали снижение уровня свободных антител к глиофибриллярному кислому белку и белку S-100 на 3-и сутки после операции с последующей их нормализацией на 7-е сутки. Описанные изменения имели одинаковую направленность у пациентов как при малых хирургических вмешательствах, так и при длительных кардиологических операциях в условиях искусственного кровообращения. При сопоставлении показателей церебрального кровотока, СРП и АОЗ в периоперационном периоде отмечено, что «первая волна» генерации свободных форм кислорода соответствовала максимальной интраоперационной гипоперфузии мозга, вторая – реперфузии через 1 сут после операции. Описанная динамика показателей напоминала таковую при экспериментальном моделировании ишемического инсульта и его стадий, а именно – синдром «ишемии – реперфузии». Можно предположить, что во время операции под общим обезболиванием происходит транзиторная ишемия мозга. Диссоциация между параметрами СРП и АОЗ через 1 сут после операции, активация специфических маркеров церебрального повреждения свидетельствуют о запуске оксидантного стресса и апоптоза, что приводит к установленным ранее другими авторами повреждению и гибели нейронов, которые, вероятно, и обусловливают в совокупности с другими факторами когнитивный дефицит после операции.

Общие анестетики и риск деменции

В последнее время активно обсуждаются результаты исследований, в которых оценивали негативный вклад общих анестетиков в развитие болезни Альцгеймера и деменции у пожилых пациентов. При этом открытыми остаются вопросы: является ли наличие ПОКД одним из факторов риска развития деменции или ее прогрессирования и суще-

ствует ли связь между наличием у пациента деменции или предрасположенности к болезни Альцгеймера и выраженностью ПОКД [37]. Так, в экспериментах на животных показано, что ингаляционные анестетики наряду с описанными выше эффектами также увеличивают образование и агрегацию белка бета-амилоида и индуцируют гиперфосфорилирование и накопление тау-протеина, это указывает на общие патогенетические механизмы с болезнью Альцгеймера [38–40]. Однако в очередной раз в обсервационных и ретроспективных исследованиях, в которых выясняли, увеличивает ли общая анестезия риск развития деменции у пожилых пациентов, получены неоднозначные, а порой и противоречивые результаты [41–44]. Тем не менее накопленные с годами свидетельства влияния общей анестезии на головной мозг позволяют с уверенностью сказать, что наркоз оказывает нейротоксическое действие на головной мозг во всех стадиях его развития. В развивающемся мозге наркоз угнетает процессы синапто- и нейрогенеза, что впоследствии может проявляться нарушениями нейрокогнитивного развития; в стареющем мозге на фоне снижения функционального резерва, влияния длительно существующей хронической и сопутствующей патологии, физиологического неуклонного снижения количества нейронов общие анестетики могут проводить к возникновению когнитивного дефицита и, вероятно, к ускорению уже запущенных нейродегенеративных процессов.

Профилактика и лечение ПОКД

До настоящего времени вопрос о возможностях предотвращения развития ПОКД остается дискуссионным. Данные о профилактике либо медикаментозной коррекции ПОКД (фармакологическое прекондиционирование, вазоактивные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы) неоднородны и в основном носят экспериментальный характер. Так, в обзоре результатов 24 рандомизированных клинических исследований, в которых оценивали влияние различных фармакологических средств (лидокаин, сульфат магния, эритропоэтин, аторвастатин, пирацетам, ривастигмин, 17β-эстрадиол и др.) отмечено значительное методологическое несоответствие ряда исследований и, как следствие – противоречивость полученных результатов [45]. Несмотря на это, авторы единодушно отмечают необходимость дальнейшего изучения методов фармакологической нейропротекции в клинических исследованиях, а также консенсуса в методологии их проведения. Однако, помимо разработки методологии, на наш взгляд, существует острая необходимость внедрения мультидисциплинарного подхода к решению проблемы ПОКД с привлечением специалистов разного профиля — анестезиологов, неврологов, клинических нейрофизиологов, патофизиологов, фармакологов, медицинских психологов. Наименее изученным остается патогенетическое обоснование схемы профилактики и лечения ПОКД. На основании данных литературы и собственного 14-летнего опыта изучения проблемы ПОКД нами предложены следующие **принципы периоперационной церебропротекции**:

1. Идентификация пациентов с высоким риском развития ПОКД с учетом возможных и доказанных факторов риска и проведение нейропсихологического тестирования как до, так и после операции (на 7–10-й день).

2. Интраоперационная профилактика ПОКД с помощью комплекса мероприятий, включающих поддержание оптимальной перфузии и метаболизма мозга с предотвращением его ишемии путем стабилизации системной и органной гемодинамики; тщательный контроль интраоперационной глубины угнетения сознания и неврологического статуса пациентов в течение всего периоперационного периода; назначение церебральных нейропротекторов.

3. В случае безуспешности профилактики – проведение медикаментозной коррекции выявленных когнитивных нарушений непосредственно в раннем послеоперационном периоде, что, вероятно, позволит уменьшить частоту промежуточной и стойкой ПОКД у пациентов групп риска.

Несмотря на отсутствие однозначных рекомендаций в отношении интраоперационного назначения нейропротекторов, мы располагаем некоторым опытом применения ряда препаратов для профилактики и терапии когнитивных нарушений, в том числе в периоперационном периоде. Проведенные нами пилотные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования ряда нейропротективных препаратов (гопантеновая кислота, цитиколин, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) показали, что в интраоперационном периоде они не увеличивают потребности в анестетике, а в раннем послеоперационном периоде в некоторой степени нивелируют проявления ПОКД [46–48]. Учитывая множественные патогенетические механизмы и мультифакторность ПОКД, применение фармакологических средств, обладающих плейотропными свойствами, а также их комбинации, на наш взгляд, представляется оправданным.

Таким образом, ПОКД является одним из нежелательных феноменов, связанных с применением общей анестезии. Проблема профилактики послеоперационных когнитивных нарушений в последнее время приобрела особую актуальность в связи с их высокой частотой, увеличением сроков госпитализации, осложнений, стоимости лечения, ухудшением качества жизни пациентов, а также отсутствием подходов к их медикаментозной коррекции и предотвращению [49]. Мы находимся только в начале пути, однако, на наш взгляд, пока не будет создан «идеальный» анестетик, применение фармакологической нейропротекции должно стать частью рутинной анестезиологической практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эйткенхед АР, Смит Г. Руководство по анестезиологии. Том 2. Москва: Медицина; 1999. 552 с. [Eitkenkhed AR, Smit G. *Rukovodstvo po anesteziologii* [Guide in anesthesiology]. Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1999. 552 p.].

2. Chong KY, Gelb AW. Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of commonly used anaesthetics. *Ann Acad Med Singapore*. 1994 Nov;23(6 Suppl):145–9.

3. Hudson AE, Hemmings HC Jr. Are anaesthetics toxic to the brain? Br *J Anaesth*. 2011 Jul;107(1):30–7. doi: 10.1093/bja/aer122. Epub 2011 May 26.

4. Levin ED, Uemura E, Bowman RE. Neurobehavioral toxicology of halothane in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1991 Jul-Aug;13(4):461–70.

5. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing ratbrain and persistent learning deficits. *J Neurosci.* 2003 Feb 1;23(3):876–82.
6. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain. *Anesthesiology*. 2010 Apr;112(4):834–41. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d049cd.
7. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology*. 2007 Sep;107(3):427–36.
8. Johnson SA, Young C, Olney JW. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the developing brain of non-hypoglycemic mice. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2008 Jan;20(1):21–8.
9. Paule MG, Li M, Allen RR, et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol.* 2011 Mar-Apr;33(2):220–30. doi: 10.1016/j.ntt.2011.01.001. Epub 2011 Jan 15.
10. Slikker W Jr, Zou X, Hotchkiss CE, et al. Ketamine induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol Sci.* 2007 Jul;98(1):145–58. Epub 2007 Apr 10.
11. Zou X, Patterson TA, Divine RL, et al. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *Int J Dev Neurosci.* 2009 Nov;27(7):727–31. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2009.06.010. Epub 2009 Jul 4.
12. Block RI, Thomas JJ, Bayman EO, et al. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):494–503.
13. Лобов МА, Болевич СБ, Дубовая ТК и др. Патофизиологические и морфологические основы периоперационной церебропротекции. Новости анестезиологии и реаниматологии. 2011;(3):10–3. [Lobov MA, Bolevich SB, Dubovaya TK, et al. Pathophysiological and morphological basis of perioperative cerebral protection. *Novosti anesteziologii i reanimatologii*.2011;(3):10–3. (In Russ.)].
14. Soriano SG, Anand KJ, Rovnaghi CR, Hickey PR. Of mice and men: should we extrapolate rodent experimental data to the care of human neonates? *Anesthesiology*. 2005 Apr;102(4):866–8; author reply 868-9.
15. Scallet AC, Schmued LC, Slikker W Jr, et al. Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. *Toxicol Sci.* 2004 Oct;81(2):364–70. Epub 2004 Jul 14.
16. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet*. 2009 Jun;12(3):246–53. doi: 10.1375/twin.12.3.246.
17. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg.* 2011 Nov;113(5):1143–51. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182147f42. Epub 2011 Mar 17.
18. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology*. 2011 May;114(5):1076–85. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820e77a0.
19. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*. 2009 Apr;110(4):805–12. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819c7124.
20. Sprung J, Flick RP, Wilder RT, et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009 Aug;111(2):302–10. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181adf481.
21. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009 Apr;110(4):796–804. doi: 10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d.
22. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998 Mar 21;351(9106):857–61.
23. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Mar;45(3):275-89.
24. Demeure MJ, Fain MJ. The elderly surgical patient and postoperative delirium. *J Am Coll Surg.* 2006 Nov;203(5):752–7. Epub 2006 Sep 26.
25. Большедворов РВ, Кичин ВВ, Федоров СА, Лихванцев ВВ. Эпидемиология послеоперационных когнитивных расстройств. Анестезиология и реаниматология. 2009;(3):20–4. [Bol'shedvorov RV, Kichin VV, Fedorov SA, Likhvantsev VV. Epidemiology of postoperative cognitive disorders. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2009;(3):20–4. (In Russ.)].
26. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg.* 2011 May;112(5):1179–85. doi: 10.1213/ANE.0b013e318215217e. Epub 2011 Apr 7.
27. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008 Jan;108(1):18–30.
28. Burkhart CS, Steiner LA. Can Postoperative Cognitive Dysfunction Be Avoided? *Hosp Pract (1995)*. 2012 Feb;40(1):214–23. doi: 10.3810/hp.2012.02.962.
29. Федоров СА, Большедворов РВ, Лихванцев ВВ. Причины ранних расстройств психики больного после операций, выполненных в условиях общей анестезии. Вестник интенсивной терапии. 2007;(4):17–25. [Fedorov SA, Bol'shedvorov RV, Likhvantsev VV. Causes of early disorders of the psyche of the patient after operations performed under general anesthesia. *Vestnik intensivnoi terapii*. 2007;(4):17–25. (In Russ.)].
30. Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull*. 2013;106:161–78. doi: 10.1093/bmb/ldt006. Epub 2013 Apr 4.
31. Yin C, Gou LS, Liu Y, et al. Repeated administration of propofol upregulated the expression of c-Fos and cleaved-caspase-3 proteins in the developing mouse brain. *Indian J Pharmacol.* 2011 Nov;43(6):648–51. doi: 10.4103/0253-7613.89819.
32. Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses.* 2005;65(5):972–82.
33. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol.* 2010 Sep;68(3):360–8. doi: 10.1002/ana.22082.
34. Loop T, Dovi-Akue D, Frick M, et al. Volatile anesthetics induce caspase-dependent, mitochondria-mediated apoptosis in human T lymphocytes in vitro. *Anesthesiology*. 2005 Jun;102(6):1147–57.
35. Князев АВ, Пантелеева МВ. Неврологические осложнения у детей с врожденными пороками сердца в предоперационном, интраоперационном и постоперационном периодах. Альманах клинической медицины. 2001;(4):254–9. [Knyazev AV, Panteleeva MV. Neurologic complications in children with congenital heart disease in the preoperative, intraoperative and postoperative periods. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2001;(4):254–9. (In Russ.)].
36. Лобов МА, Болевич СБ, Гринько АН и др. Церебральные и метаболические нарушения при оперативных вмешательствах под общим обезболиванием у детей. Альманах клинической медицины. 2006;(8):170–2. [Lobov MA, Bolevich SB, Grin'ko AN, et al. Cerebral and metabolic disorders during surgery under general anesthesia in children. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2006;(8):170–2].
37. Arora SS, Gooch JL, Garcia PS. Postoperative cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, and anesthesia. *Int J Neurosci*. 2014;124(4):236–42.
38. Perucho J, Rubio I, Casarejos MJ, et al. Anesthesia with isoflurane increases amyloid pathology in mice models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(4):1245–57. doi: 10.3233/JAD-2010-1318.
39. Run X, Liang Z, Zhang L, et al. Anesthesia induces phosphorylation of tau. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(3):619–26. doi: 10.3233/JAD-2009-1003.
40. Zhang B, Dong Y, Zhang G, et al. The inhalation anesthetic desflurane induces caspase

activation and increases amyloid betaprotein levels under hypoxic conditions. *J Biol Chem*. 2008 May 2;283(18):11866–75. doi: 10.1074/jbc.M800199200. Epub 2008 Mar 6.
41. Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(2):201–16. doi: 10.3233/JAD-2011-101680.
42. Chen PL, Yang CW, Tseng YK, et al. Risk of dementia after anaesthesia and surgery. *Br J Psychiatry*. 2014 Mar;204(3):188–93. doi: 10.1192/bjp.bp.112.119610. Epub 2013 Jul 25.
43. Gasparini M, Vanacore N, Schiaffini C, et al. A case-control study on Alzheimer's disease and exposure to anesthesia. *Neurol Sci*. 2002 Apr;23(1):11–4.
44. Steinmetz J, Siersma V, Kessing LV, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110 Suppl 1:i92–7. doi: 10.1093/bja/aes466. Epub 2012 Dec 28.
45. Bilotta F, Gelb WA, Stazi E, et al. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110 Suppl 1:i113–20. doi: 10.1093/bja/aet059. Epub 2013 Apr 5.
46. Овезов АМ, Брагина СВ, Прокошев ПВ. Цитофлавин при тотальной внутривенной анестезии. Вестник хирургии. 2010;169(2):64–7. [Ovezov AM, Bragina SV, Prokoshev PV. Cytoflavin in total intravenous anaesthesia. *Vestnik khirurgii*. 2010;169(2):64–7. (In Russ.)].
47. Овезов АМ, Лобов МА, Машков АЕ и др. Частота развития и возможность коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у детей школьного возраста при современных вариантах анестезиологического обеспечения. Consilium Medicum. 2013;(2):50–4. [Ovezov AM, Lobov MA, Mashkov AE, et al. The incidence and the possibility of correction of postoperative cognitive dysfunction in school-age children in modern versions of anesthetic management. *Consilium Medicum*. 2013;(2):50–4. (In Russ.)].
48. Овезов АМ, Лобов МА, Надькина ЕД и др. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013;7(2):27–34. [Ovezov AM, Lobov MA, Nad'kina ED i dr. Citicoline in the prevention of postoperative cognitive dysfunction during total intravenous anaesthesia. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2013;7(2):27–34. (In Russ.)].
49. Thomas J, Crosby G, Drummond JC, Todd M. Anesthetic Neurotoxicity: A Difficult Dragon to Slay. *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):969–71. doi: 10.1213/ANE.0b013e318227740b.

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.

Шавловская О.А.
Отдел неврологии, Научно-исследовательский центр ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Нарушение функции нейромоторного аппарата верхних конечностей, вызванное локальной вибрацией

Вибрационная болезнь (ВБ) занимает ведущее место среди профессиональных заболеваний. Длительное применение вибрирующих инструментов представляет высокий профессиональный риск для здоровья. Клиническая картина ВБ, обусловленная локальной вибрацией, включает нейросенсорные расстройства и нарушения опорно-двигательного аппарата верхних конечностей, которые характеризуются полиморфностью, полисиндромностью и не всегда специфичны. В Международном списке профессиональных болезней (2010) для определения ВБ используются термины «синдром белого пальца» (vibration indused white finger – VWF) и «синдром воздействия локальной вибрации на кисти рук» (hand-arm vibration syndrome – HAVS). VWF как проявление вторичного синдрома Рейно является наиболее заметным сосудистым поражением при HAVS. Согласно рекомендациям Международной организации труда (2011) и приказу Минздрава России (2012), к клиническим проявлениям локальной вибрации относятся полиневропатия верхних конечностей, вторичный феномен Рейно, синдром карпального канала (СКК).
Рассматриваются подходы к дифференциальной диагностике СКК и HAVS, первичного и вторичного синдрома Рейно, а также клинические, лабораторные и электродиагностические методы исследования. При длительном воздействии вибрации происходит поражение толстых (Ab) миелинизированных волокон, отвечающих за тактильное прикосновение, давление и вибрацию. У пациентов с VWF нередко выявляется гиперреактивность симпатической нервной системы, что отражается на дистальном сосудистом тонусе и проявляется снижением температуры кожи кончиков пальцев.
Обсуждаются некоторые возможные механизмы патогенеза вибрационной невропатии (например, демиелинизация периферического нервного волокна), участие плазменного эндотелина 1 в сосудистой реакции на холод как одного из звеньев патогенеза сосудистых нарушений. Высказывается мнение о заинтересованности ЦНС (корковая реорганизация, феномен пластичности) в формировании и поддержании вибрационной невропатии.

Ключевые слова: *профессиональные заболевания; вибрационная болезнь; вибрационные нарушения; локальная вибрация; полиневропатия; сенсомоторная полиневропатия; туннельные невропатии; синдром карпального канала.*
Контакты*: Ольга Александровна Шавловская;* ***shavlovskaya@mma.ru***
Для ссылки: *Шавловская ОА. Нарушение функции нейромоторного аппарата верхних конечностей, вызванное локальной вибрацией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):67–74.*

Upper extremity neuromotor dysfunction caused by local vibration

Shavlovskaya O.A.
Department of Neurology, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Vibration disease (VD) (pneumatic hammer disease) is a leader among occupational diseases. The prolonged use of vibrating tools is a high occupational health risk. The clinical picture of VD caused by local vibration includes sensorineural and upper extremity locomotor impairments that are polymorphic, polysyndromic, and not always specific. The International List of Occupational Diseases (2010) defines VD using the terms «vibration-induced white finger» (VWF) and «hand-arm vibration syndrome» (HAVS). VWF as a manifestation of secondary Raynaud's syndrome is the most noticeable vascular injury in HAVS. According to the recommendations of the International Labor Organization (2011) and the order of the Ministry of Health of Russia (2012), the clinical manifestations of local vibration include upper extremity polyneuropathy, secondary Raynaud's phenomenon, and carpal tunnel syndrome (CTS). The paper considers approaches to differentially diagnosing CTS and HAVS, primary and secondary Raynaud's syndrome, as well as clinical, laboratory, and electrodiagnostic studies. Prolonged exposure to vibration may affect the large myelinated (Ab) fibers responsible for tactile touch, pressure, and vibration. Patients with VWF are frequently found to have hyperresponsiveness of the sympathetic nervous system, which affects digital vascular tone and appears as lower fingertip skin temperature. The paper discusses some possible mechanisms for the pathogenesis of vibration neuropathy (e.g. demyelination of peripheral nerve fiber), as well as the involvement of plasma endothelin-1 in vascular response to cold as one of the components of the pathogenesis of vascular disorders. The central nervous system (cortical reorganization, plasticity phenomenon) is believed to be implicated in the development and maintenance of vibration neuropathy.

Key words: *occupational diseases; vibration disease; vibration disturbances; local vibration; polyneuropathy; sensorimotor polyneuropathy; tunnel neuropathies; carpal tunnel syndrome.*
Contact*: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya;* ***shavlovskaya@mma.ru***
For reference: *Shavlovskaya OA. Upper extremity neuromotor dysfunction caused by local vibration. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):67–74.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-67-74*

Вибрационная болезнь (ВБ) занимает ведущее место среди профессиональных заболеваний. В настоящее время в России в условиях вибрации работают 579 тыс. человек [1]. Различают локальную (от ручных инструментов) и общую (от станков, оборудования, движущихся машин) вибрацию. Продолжительному воздействию локальной вибрации, оказывающей влияние преимущественно на руки, подвергаются лица, работающие с ручными механизированными инструментами ударного или вращательного действия [1]. Длительное применение вибрирующих инструментов представляет высокий профессиональный риск для здоровья, способствуя развитию различных неврологических заболеваний, которые проявляются сенсорными расстройствами (боль, снижение тактильной чувствительности), сопровождающимися угасанием ловкости рук, уменьшением силы сжатия кисти, непереносимостью холода [2]. К группе риска возникновения ВБ относятся лица, имеющие стаж работы в условиях локальной и общей вибрации более 10 лет [3]. Основные параметры вибрации: частота колебаний (в Гц), скорость (в м/с) и уровень (в дБ). В производственных условиях вибрация представляет собой колебательный процесс с широким диапазоном частот, ее оценка проводится в 8–10 октавах; локальная вибрация может быть низкочастотной (8–16 Гц), среднечастотной (31,5–63 Гц) и высокочастотной (125–1000 Гц). Наибольшая опасность развития ВБ возникает при работе вибрационной техники с частотой 16–200 Гц [4].

Сегодня используется несколько классификаций и определений ВБ и ее клинических проявлений. В отечественной и зарубежной медицине имеются различия в трактовке проявлений ВБ. Согласно определению МКБ-10 (Т.75.2), ВБ – профессиональное заболевание, характеризующееся полиморфностью клинической картины (поражение опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и нервной системы) и особенностями течения, обусловленное продолжительным (3–5 лет) регулярным вибрационным воздействием на организм человека [5]. В соответствии с приказом Минздрава России от 27.04 2012 г. №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» [6] был сформирован новый перечень профессиональных заболеваний. В группу II «заболевания, их последствия, связанные с воздействием производственных физических факторов» включены «заболевания, связанные с воздействием производственной вибрации» (п. 2.6). В приложении к этому приказу значится «вибрационная болезнь вследствие локальной вибрации» (п. 2.6.1). Ее проявления: полиневропатия верхних конечностей, в том числе с сенсорными и вегетативно-трофическими нарушениями, периферический ангиодистонический синдром верхних конечностей, в том числе синдром Рейно), синдром карпального канала – СКК (компрессионная невропатия срединного нерва), миофиброз предплечий и плечевого пояса, артрозы и периартрозы лучезапястных и локтевых суставов. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, диагноз вибрационной полиневропатии является достоверным при наличии сенсорных нарушений дистальной локализации в сочетании с двигательными расстройствами [7]. Отсюда следует, что клинические проявления ВБ, обусловленные локальной вибрацией, включают в себя нейрососудистые расстройства и трофические нарушения в мышцах и костях верхних конечностей, которые характеризуются полиморфностью, полисиндромностью и не всегда специфичны.

В последние 30 лет установлена последовательность вовлечения в патологический процесс периферической нервной системы при воздействии локальной вибрации – формирование на начальном этапе мононевропатии верхних конечностей [8] по типу СКК с поражением срединного нерва. Для создания единых требований и подходов к оценке вибрационных нарушений, согласно рекомендациям Международной организации труда, Г.Н. Лагутиной [9] предложена классификация клинических проявлений вследствие воздействия локальной вибрации (табл. 1).

Чувствительные нарушения при ВБ в виде гиперестезии (в ранних стадиях) и гипестезии локализуются в области пальцев, кисти, нижней трети предплечья по типу «длинных перчаток». Трофические нарушения проявляются в виде гиперкератоза на ладонной поверхности кистей, боковых поверхностях пальцев, а также в виде округлых бледных гладких образований на тыле межфаланговых суставов (пахидермия); нередко наблюдается стертость кожного рисунка на дистальных фалангах, ногти, как правило, утолщены, деформированы. В редких случаях может определяться гипотрофия мелких мышц кисти. Перечисленные симптомы могут расцениваться как проявления полиневропатии, сопровождающейся сосудистыми и трофическими нарушениями. Таким образом, клиническая картина неврологических нарушений вследствие локальной вибрации неспецифична.

В Международном списке профессиональных болезней (2010) используется термин «синдром белого пальца» (vibration-induced white finger – VWF) [10, 11], обусловленный вибрацией. Распространенность этого синдрома в северных странах, по мнению некоторых исследователей [12], достигает 100%. В последнее время в зарубежной литературе широко используется термин «синдром воздействия локальной вибрации на кисти рук» (hand-arm vibration syndrome – HAVS) [13, 14]. Под HAVS подразумевают последствия вибрационного воздействия, которые включают в себя сосудистые изменения, дистальную невропатию и наруше-

Таблица 1. *Классификация клинических проявлений ВБ вследствие воздействия локальной вибрации (2011) [9]*

Степень выраженности ВБ	Клинические проявления
I	Полиневропатия верхних конечностей нерезко выраженная, сенсорная форма Вторичный феномен Рейно (VWF – редкие приступы) СКК (компрессионная невропатия срединного нерва – ирритативная стадия)
II	Полиневропатия верхних конечностей умеренно выраженная, сенсорная форма Вторичный феномен Рейно (VWF – частые приступы) СКК (компрессионная невропатия срединного нерва – дефицитарная стадия)

ния опорно-двигательного аппарата [13]. Локальное воздействие низкочастотной вибрации передается через верхние конечности и проявляется нарушениями функции плечевого пояса, высокочастотное воздействие характеризуется периферическими симптомами в области запястья. Периодическое воздействие вибрации на руки приводит к ухудшению тактильного восприятия в пальцах, при этом между развитием нейросенсорных симптомов и степенью кумулятивного влияния вибрации имеется прямая зависимость. Описывается связь между уровнем вибрационного воздействия на кисти рук и развитием VWF, нейросенсорных проявлений и СКК [14]. Формированию HAVS способствует воздействие вибрации в течение не менее 25% рабочего времени [15]. Локальную вибрацию также рассматривают как одну из причин травмы периферических нервов по типу сегментарной демиелинизации [15], аксональной атрофии, дегенерации и первичных нарушений клеточных тел, также могут иметь место фиброз, пролиферация шванновских клеток и повреждение чувствительных рецепторов [13].

На основании клинических и лабораторных исследований были предложены основные тесты для оценки синдрома HAVS [13]: 1) количественное сенсорное тестирование (Quantitative Sensory Testing – QST), включающее в себя оценку функционального состояния нескольких сенсорных модальностей (прикосновение, вибрация, ощущения тепла – холода и боли) и позволяющее определить наличие гипералгезии и гипестезии; 2) исследование скорости проведения возбуждения (СПВ) по толстым миелинизированным волокнам для оценки степени выраженности повреждения периферического нерва. Поскольку исследование СПВ не позволяет определить степень нарушения вибрационной чувствительности, то QST-тест остается наиболее чувствительным методом оценки функции толстых, тонких и немиелинизированных волокон. Основным показателем QST-теста является индекс чувствительности.

Нарушение температурной чувствительности может быть связано с кумулятивным эффектом вследствие локальной вибрации. Однако важно учитывать и возрастные изменения в восприятии как температурой, так и вибротактильной чувствительности. Снижение теплового восприятия может выявляться у молодых работников после короткого периода воздействия вибрации [16]. При длительном воздействии вибрации происходит поражение толстых миелинизированных волокон, отвечающих за тактильное прикосновение, давление и вибрацию. Кроме того, длительное воздействие вибрации может привести к мышечной дисфункции, которая является следствием нарушения чувствительности, изменениям в мышцах или сосудах [17]. Мышцы кисти рук вовлекаются в патологический процесс раньше, чем мышцы предплечья, поэтому оценка силы хвата (сжатия) кисти может использоваться для ранней диагностики мышечной дисфункции, вызванной вибрацией.

Патофизиологические механизмы сосудистого поражения при HAVS до конца не изучены [18]. У пациентов с VWF нередко выявляется гиперреактивность симпатической нервной системы, что отражается на дистальном сосудистом тонусе и проявляется снижением температуры кожи кончиков пальцев. Для диагностики сосудистых изменений в кисти применяют следующие методы [18]: 1) оценку времени восстановления кровотока после сдавления ногтя в течение 10 с или после погружения пальцев в холодную воду (10 °С) на 10 мин; чувствительность метода >70%, специфичность >90%; 2) капиллярную микроскопию ногтевого валика *in vivo*, которую осуществляют с помощью офтальмоскопа, стереоскопа, фотомикрографии и компьютерного анализа изображения. При первичном феномене Рейно показатели в норме, при вторичном отмечаются снижение упругости капилляров, ишемия, расширение капилляров и микрогеморрагии, а также уменьшение количества капиллярных петель; 3) термометрию и термографию кожи всех пальцев кисти, которую проводят после изучения холодовой стресс-реакции, при этом наиболее достоверным тестом считается погружение пальцев рук на 1 мин в холодную воду (5 °С); чувствительность метода >60%, специфичность – 100%; 4) лазерную допплерометрию – постоянный мониторинг микрососудистого кровотока (перемещение эритроцитов в лазерном луче); чувствительность метода – 81%, специфичность – 100%; 5) плетизмографию – измерение систолического давления в пальцах рук после местной холодовой провокации; отмечается падение давления на 75%; чувствительность метода – 44–61%, специфичность – 91–95%.

Распространенность сосудистых симптомов при HAVS может превышать 70%. VWF как проявление вторичного синдрома Рейно – наиболее заметный признак сосудистого поражения при HAVS. Рассматриваются несколько механизмов формирования сосудистого поражения, одним из которых является увеличение симпатической активности с сосудосуживающей реакцией на холод, участие плазменного эндотелина 1 (ЭТ1) и др. Y. Kawano и соавт. [11] изучали образцы плазмы крови пациентов с VWF. Оценивали потенциальные биомаркеры этого синдрома, в том числе ЭТ1. Обследовано две группы пациентов, подвергавшихся вибрационному воздействию не менее 16 лет: у пациентов 1-й группы (n=86) имелись проявления VWF, у пациентов 2-й группы (n=97) таких проявлений не было; 84 обследованных, не подвергавшихся воздействию вибрации, составили контрольную группу. Плазму крови получали до и после проведения холодовой пробы при температуре 7 °С в течение 25 мин, далее ее замораживали при температуре -80 °С. Проводили иммуноферментный анализ ЭТ1. У пациентов 2-й группы концентрация ЭТ1 до и после выполнения пробы была выше, чем в группе контроля, в то время как у пациентов 1-й группы она не отличалась от нормы. Изменение уровня ЭТ1 определялось у большего процента больных в 1-й группе, чем во 2-й и контрольной группах, максимальный прирост уровня ЭТ1 отмечен также в 1-й группе. Авторы пришли к выводу, что ЭТ1, по-видимому, играет роль в патофизиологии VWF.

Многочисленные исследования, в которых оценивали последствия локальной вибрации, свидетельствуют о преимущественном поражении периферических нервов рук, проявляющемся нарушением тактильной, температурной, вибрационной чувствительности, что ведет к изменению функции мелкой моторики кисти и затрудняет профессиональную деятельность. В ряде исследований применялись новые методы обследования и предлагались способы восстановления функции кисти.

L. Gerhardsson и соавт. [13] с 2005 г. наблюдали 71 рабочего, подвергавшегося воздействию вибрации. Из этой группы было отобрано 47 рабочих (средний возраст

50,4±12,4 года), которые находились под влиянием вибрации около 16 лет и имели клинические симптомы заболевания в кисти (онемение, покалывание). Целью исследования была оценка восстановления функции кисти по результатам проведения повторных тестов. Состояние мелкой моторики кисти оценивали с помощью количественного сенсорного тестирования: сила сжатия кисти (динамометрия), сложение пальцев кисти «в щепотку» (захват ключа), самозахват и растяжение тремя пальцами на обеих руках по типу «сцепление» (оценка мышечной силы пальцев), определение теплового и вибрационного порога восприятия. Вибротест включал в себя последовательные вибропробы с частотой 8, 16, 32, 64, 128, 256 и 512 Гц, которые выполняли на кончиках указательного пальца и мизинца на обеих кистях, при этом температура кожи пальца была выше +28 °С. Порог восприятия холод/тепло определяли с помощью температурного тактильного теста с постепенным снижением температуры на 1 °С начиная от +32 °С, пробы проводили на кончике указательного пальца и мизинца (тест работоспособности указательного пальца). Ни у кого из обследованных не выявлено признаков СКК (симптомы Фалена и Тинеля). При вибрационной невропатии у пациентов снижается порог восприимчивости к холоду, но не изменяется восприимчивость к тепловому воздействию. Нарушение тепловой и холодовой чувствительности выявлено в указательных пальцах обеих рук и в мизинце левой кисти, в мизинце правой кисти определялось только нарушение восприятия тепла. Установлено увеличение порога вибрационной чувствительности у рабочих. Результаты исследования показали высокую чувствительность и специфичность QST-теста для диагностики вибрационной невропатии (в частности, СКК) и оценки тяжести заболевания.

Для клинической оценки нейросенсорных компонентов HAVS применяют рутинные методы диагностики функционального состояния кисти (иглы, камертон, монофиламент).

Боль в кисти, нарушение чувствительности вследствие вибрации являются мощнейшим стрессовым фактором, который ведет к снижению производительности труда и нарушению работоспособности. При обследовании рабочих, подвергавшихся воздействию вибрации, L.Gerhardsson и M. Hagberg [17] выявили повышение порогов температурной и вибрационной чувствительности по сравнению с таковыми у рабочих, которые не испытывали действия вибрирации. Увеличение порога вибротактильной чувствительности существенно ухудшает профессиональные навыки, так как снижаются сила сжатия и функция рук. При исследовании больных с вибрационной полиневропатией Н.П. Яньшин и соавт. [19], Е.Н. Яньшина [20] также выявили повышение порога тактильной чувствительности на кистях на 23,9%, а болевого порога на 67,5%.

B. Rosen и соавт. [21] представили результаты длительного наблюдения 9 пациентов с вибрационной невропатией верхних конечностей по типу СКК, обусловленной длительной работой с ручными вибрирующими инструментами: 4 обследованных постоянно подвергались воздействию высокочастотной вибрации от стоматологических инструментов (стоматолог-гигиенист, зубной техник), а 5 – низкочастотной вибрации от механического устройства (водитель грузовика, механик дорожно-строительной техники). Основные жалобы были связаны с проявлениями локальной вибрации и сопровождались сенсорными нарушениями в кисти, вследствие чего произошла утрата трудоспособности. У пациентов в верхних конечностях выявлены сенсорные (изменения поверхностной чувствительности и тактильного гнозиса, ночное онемение кистей) и моторные (утрата ловкости мелкой моторики кисти, уменьшение силы хвата) нарушения. Авторы использовали в качестве терапии метод временной селективной кожной анестезии с неоднократным нанесением на предплечье лидокаин-содержащего крема. Принцип лечения основан на концепции пластичности мозга: кожная деафферентация приводит к улучшению сенсорной функции в области проекции представленности смежных полей кожи в головном мозге. Данный метод способствует улучшению функции кисти посредством восстановления тактильной чувствительности.

По данным отечественных исследователей [22], распространенность вегетативно-сенсорной полиневропатии (ВСП), вызванной воздействием локальной вибрации, составляет более 70%. Она проявляется болевой гипестезией по полиневропатическому типу в дистальных участках верхних конечностей (100%), трофическими нарушениями в кистях в виде изменения ногтей, кожного рисунка, гиперкератоза (93,3%), симптомами нарушения периферического кровотока (симптом белого пятна, проба Боголепова – 86,7%), дистрофическими нарушениями в скелетно-мышечной системе по типу миофиброза предплечий, эпикондилезом плечевых костей, плечелопаточным периартрозом (73,3%).

В другом исследовании [23] проанализировано развитие заболеваний периферической нервной системы, в том числе ВСП, и опорно-двигательного аппарата у рабочих горно-обогатительных комбинатов с 2006 по 2010 г. Анализ 653 историй болезни пациентов, наблюдавшихся в клинике Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана в 1999–2010 гг., показал, что в структуре профессиональных заболеваний наиболее часто встречается ВБ, в клинической картине доминирует ВСП (94,8%), которая характеризуются наличием периферических нейрососудистых нарушений в верхних конечностях, сопровождающихся стойким болевым синдромом (96,1%), парестезиями/онемением (67,3%), ощущением зябкости (45,7%), трофическими расстройствами [23].

При анализе профессиональной заболеваемости в Самарской области за 1980–2010 гг. отмечена стабильно высокая распространенность ВБ [3]. В исследовании проанализирован клинический статус больных ВБ, отмечены неспецифичность жалоб при данной патологии и, соответственно, невозможность ее ранней и дифференциальной диагностики. Клинические проявления ВБ в верхних конечностях, обусловленные воздействием локальной вибрации, представлены в табл. 2.

На сегодняшний день не существует объективных методов диагностики ВБ, принятых в качестве «золотого стандарта» [24]. Используемые методы имеют вариабельную чувствительность и специфичность, диагностика в значительной степени опирается на результаты обследования и мнение врача, а не на точный количественный анализ [24]. Вызванная вибрацией невропатия иногда проявляется СКК, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику таких нарушений [25].

R.M. van Rijn и соавт. [25] провели сравнительный анализ исследований, в которых изучалось влияние про-

Таблица 2. *Клинические проявления ВБ I и II степени в верхних конечностях, обусловленные воздействием локальной вибрации [3]*

Показатель	ВБ I степени (n=54)	ВБ II степени (n=22)
Возраст, годы	39,8±2,4	46,4±2,1
Гипалгезия в верхних конечностях по полиневритическому типу (по типу «перчаток»)	88,9	100,0
Снижение вибрационной чувствительности	85,2	100,0
Положительная холодовая проба	74,1	95,5
Положительный симптом белого пятна	72,2	95,5
Трофические нарушения (гиперкератоз, гипотрофия мышц)	–	63,6
Снижение мышечной силы (по данным динамометрии)	11,1	68,2

Примечание. Показатели представлены как процент больных.

фессиональных факторов риска на развитие СКК. Необходимость проведения сравнительного анализа связана с тем, что 57% всех расходов на лечение профессиональных нарушений функции верхних конечностей обусловлены в первую очередь СКК. Для анализа отобраны 985 статей, содержащих сведения о развитии СКК вследствие воздействия профессиональных факторов. В 19 исследованиях диагноз СКК включал в себя типичные клинические проявления (онемение, покалывание, жжение, боль в пальцах, иннервируемых срединным нервом), изменения, выявленные при электронейромиографии – ЭНМГ (нарушение функции срединного нерва на запястье). В 3 статьях сообщается о достоверном воздействии вибрации на проявления СКК. Повышенный риск возникновения СКК выявлен у лиц, работающих с виброинструментами (менее и более 20 лет) и при интенсивной нагрузке (6–11 ч в день). Так 8-часовое воздействие вибрации с ускорением >3,9 м/с^2 вызывает развитие СКК. Распространенность СКК, по данным проведенных исследований, составляет 14%, HAVS – 17%. В качестве факторов риска СКК рассматриваются сила воздействия и повторяемость выполнения задания. Таким образом, высокоточные повторяющиеся движения с усилением или без такого ведут к формированию HAVS, а профессиональные моторные движения, связанные с постоянной флексией – экстензией, – к СКК.

Среди туннельных синдромов СКК является наиболее распространенным, он отмечается у 3–4% населения. Неврологические проявления HAVS схожи с симптомами СКК, в то же время обнаруживается четкая связь между воздействием локальной вибрации и развитием СКК, что затрудняет диагностику этих заболеваний. Дополнительные сложности в диагностику вносит поражение локтевого нерва, нередко выявляемое при СКК. При проведении стандартных клинических тестов (например, тактильной перцепции) СКК и HAVS имеют близкие показатели, однако при электрофизиологическом исследовании и измерении тактильной чувствительности могут определяться различия между поражением срединного и/или локтевого нерва в рамках СКК и HAVS.

L.B. Dahlin и соавт. [15] провели дифференциальную диагностику СКК и HAVS на основании ряда показателей: 1) связи между воздействием вибрации и формированием HAVS; 2) компрессии нерва и HAVS; 3) компрессии нерва и невропатии; 4) сопоставления электрофизиологических данных при СКК и HAVS; 5) церебральных изменений в ответ на повреждение нерва. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы: 1) воздействие локальной вибрации на кисти рук увеличивает риск формирования СКК; 2) локальная вибрация, по-видимому, вызывает диффузную демиелинизацию нервов в кисти/запястье и ведет к снижению содержания миелина в нервных волокнах; 3) структурные изменения затрагивают в основном тонкие миелинизированные волокна, что проявляется симптомами ущемления нерва, в частности СКК. Снижение содержания миелина в нервных волокнах наблюдается и у здоровых, и у больных сахарным диабетом с СКК и может выявляться при HAVS. Авторы полагают, что уменьшение количества миелина в волокне периферического нерва – ключевой фактор риска развития HAVS и СКК. Также они рассматривают как один из возможных патофизиологических механизмов воздействие невропатии (СКК и HAVS) на ЦНС, что ведет к церебральной реорганизации. Таким образом, сделан вывод, что клинические симптомы, наблюдаемые у больных, обусловлены изменениями как в периферической нервной системе, так и в ЦНС.

Обязательным и наиболее информативным методом диагностики нарушения функции периферических нервов верхних конечностей, обусловленного локальной вибрацией, является ЭНМГ [1]. При анализе данных ЭНМГ у пациентов с вибрационной полиневропатией установлено преобладание (70%) сенсорных нарушений, при наличии фактора перенапряжения выявляется сочетание чувствительных и двигательных изменений [23]. Л.А. Коневских и соавт. [26] выполняли ЭНМГ у больных с ВБ I и II степени тяжести, а также у лиц группы риска в отношении развития ВБ. У всех пациентов с ВБ диагностирована ВСП верхних конечностей. У больных с ВБ I степени выявлены снижение СПВ по сенсорным и моторным волокнам срединного и локтевого нервов, увеличение терминальной латентности (табл. 3).

Анализ данных, представленных в табл. 3, позволяет констатировать наличие у больных с ВБ поражения не только сенсорных, но и моторных волокон периферических нервов верхних конечностей. Иными словами, уже в ранних стадиях формирования симптомокомплекса пора-

Таблица 3. *Данные ЭНМГ у больных с ВБ I и II степени [26]*

Показатель	Группа риска (n=58)	Пациенты с ВБ I степени (n=47)	Пациенты с ВБ II степени (n=62)	Контрольная группа (n=28)
Стаж работы с виброинструментами, годы	6,0±0,5	23,0±0,6	23,9±0,5	–
ЭНМГ срединного нерва:				
СПВ по моторным волокнам,м/с	56,4±0,55*	53,0±0,75**	53,2±1,27***	56,4±0,56
СПВ по сенсорным волокнам, м/с	54,7±0,9*	48,5±0,93**	46,1±1,91***	57,3±1,6
ТЛ, мс	2,8±0,2*	3,5±0,09**	3,7±0,16***	2,2±0,25
ЭНМГ локтевого нерва:				
СПВ по моторным волокнам,м/с	62,2±0,17*	54,7±0,6**	57,0±1,40***	60,0±0,50
СПВ по сенсорным волокнам, м/с	56,5±0,63*	50,0±0,9**	46,7±1,37***	56,5±0,62
ТЛ, мс	2,38±0,21*	3,25±0,3**	3,56±0,26***	2,2±0,09

Примечание. ТЛ – терминальная лабильность. * – достоверные различия между группой риска и группой пациентов с ВБ I степени; ** – достоверные различия между контрольной группой и группой пациентов с ВБ I степени; *** – достоверные различия между контрольной группой и группой пациентов с ВБ II степени; p<0,001.

жения нейромоторного аппарата верхних конечностей уместно говорить не о сенсорной или ВСП, а о смешанной (сенсомоторной) форме поражения периферических нервов с нарушением вегетативной иннервации в зоне пораженного нерва. Вегетативные нарушения при полиневропатии наиболее ярко выражены при аксональном повреждении, так как вегетативные волокна являются немиелинизированными; часто наблюдаются симптомы выпадения (поражение симпатических волокон, идущих в составе периферических нервов, проявляется сухостью кожных покровов, нарушением регуляции сосудистого тонуса) и раздражения (гипергидроз, нарушение сосудистого тонуса).

Результаты ЭНМГ показали, что вибрационное воздействие изменяет функциональное состояние мотонейронов, снижает их возбудимость, приводит к нарушению нервно-мышечного аппарата конечностей, при этом степень выраженности и локализация изменений зависят от характера вибрации, степени тяжести ВБ [3]. Анализ данных ЭНМГ у пациентов, подвергавшихся влиянию локальной вибрации, по сравнению с пациентами контрольной группы выявил достоверное (p<0,001) снижение СПВ по двигательным волокнам правого срединного нерва на отрезке «запястье – локтевой сгиб» при ВБ I степени (p<0,001) и его прогрессирующее снижение при ВБ II степени (p=0,012); также отмечено снижение СВП по двигательным волокнам правого срединного нерва на отрезке «локтевой сгиб – нижняя треть плеча» при ВБ I и II степени, более выраженное в последнем случае (p<0,001); по правому локтевому нерву на отрезке «запястье – локтевой сгиб» при ВБ I и II степени, более выраженное при последней (p<0,001); по правому локтевому нерву на отрезке «локтевой сгиб – нижняя треть плеча». При оценке резидуальной латенции (РЛ) правого локтевого нерва определялось увеличение СПВ при ВБ как I (p=0,007), так и II (p=0,002) степени. Можно заключить, что увеличение РЛ отражает наличие туннельных синдромов при ВСП под воздействием вибрации.

Оценка показателей ЭНМГ в зависимости от стажа работы, связанной с влиянием локальной вибрации, выявила: 1) прямую корреляцию (r=0,252) с РЛ срединного нерва независимо от степени ВБ; 2) корреляцию с увеличением стажа работы и показателем СПВ по срединному нерву на отрезке «локтевой сгиб – нижняя треть плеча» (r=-0,261); 3) зависимость от стажа работы показателей СПВ по правому локтевому нерву на отрезке «запястье – локтевой сгиб» (r=-0,359) и СПВ по правому локтевому нерву на отрезке «локтевой сгиб – нижняя треть плеча» (r=-0,338) [3].

Объективными показателями оценки нарушения функционального состояния нейромоторного аппарата верхней конечности вследствие локальной вибрации являются изменения проводящей функции периферических нервов: снижение амплитуды М-ответа (до 3,5±0,2 мВ; на 28,5%) и СПВ по двигательным аксонам (до 44,3±0,4 м/с; на 24,2%), СПВ по сенсорным аксонам (до 38,4±0,5 м/с; на 19,7%), увеличение РЛ в 1,4 раза (до 2,75±0,2 мс) [23].

Таким образом, представленность нарушений мелкой моторики кисти вследствие локальной вибрации достаточно высока. Проведенные исследования демонстрируют неспецифичность клинических проявлений, обусловленных воздействием локальной вибрации. Кроме того, авторы исследований обращают внимание на дифференциально-диагностические проблемы, связанные с наличием наряду с минус-симптомами (онемение, нарушение тактильной чувствительности, снижение СПВ по сенсорным волокнам, уменьшение моторной ловкости рук) плюс-симптомов (боль, увеличение порога вибрационной чувствительности и РЛ); неоднозначностью трактовки выявленных признаков невропатии (проявления СКК или невропатии в рамках синдрома HAVS); наличием сосудистых нарушений по типу синдрома Рейно, механизм которых до конца неясен; изменением СПВ по моторным волокнам периферических нервов руки.

Представляет интерес обсуждение возможных механизмов патогенеза вибрационной невропатии, таких как демиелинизация периферического нервного волокна, и участия ЭТ1 в сосудистой реакции на холод у больных с ВБ. Высказывается мнение о вовлечении ЦНС (корковая реорганизация, феномен пластичности) в формирование и поддержание вибрационной невропатии, а также о возможности опосредованного (через центральные механизмы) терапевтического воздействия на проявления HAVS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабанов СА, Вакурова НВ, Азовскова ТА. Вибрационная болезнь. Оптимизация лечебных и диагностических мероприятий: Монография. Самара: Офорт; 2012. 158 с. [Babanov SA, Vakurova NV, Azovskova TA. *Vibratsionnaya bolezn'. Optimizatsiya lechebnykh i diagnosticheskikh meropriyatii: Monografiya* [Vibration disease. Optimization of therapeutic and diagnostic measures: Monograph]. Samara: Ofort; 2012. 158 p.]
2. House R, Wills M, Liss G, et al. Upper extremity disability in workers with hand-arm vibration syndrome. *Occup Med (Lond)*. 2009 May;59(3):167–73. doi: 10.1093/occmed/kqp016. Epub 2009 Mar 4.
3. Воробьева ЕВ. Клинико-функциональные особенности и оптимизация диагностических мероприятий при вибрационной болезни от воздействия локальной и общей вибрации. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Самара, 2011. [Vorob'eva EV. *Kliniko-funktsional'nye osobennosti i optimizatsiya diagnosticheskikh meropriyatii pri vibratsionnoi bolezni ot vozdeistviya lokal'noi i obshchei vibratsii*. Avtoref. diss... kand. med. nauk. [Clinical and functional characteristics and optimization of diagnostic measures in vibration disease from exposure to local and general vibration. Diss. ... cand. med. sci.] Samara; 2011. (In Russ.)].
4. ГОСТ 31192.1-2004 (ИСО 5349-1:2001). Вибрация. Измерение локальной вибрации и оценка ее воздействия на человека. Часть 1. Общие требования. Москва: Стандартинформ; 2009. [GOST 31192.1-2004 (ISO 5349-1:2001). *Vibratsiya. Izmerenie lokal'noi vibratsii i otsenka ee vozdeistviya na cheloveka. Chast' 1. Obshchie trebovaniya* [Vibration. The local vibration measurement and assessment of its effects on humans. Part 1. General requirements]. Moscow: Standartinform; 2009.]
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). МКБ-10. [*Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em (desyatyi peresmotr)*. МКВ-10. (In Russ.)].
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний». [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii ot 27 aprelya 2012g. № 417n *«Ob utverzhdenii perechnya professional'nykh zabolevanii»*. (In Russ.)].
7. Катаманова ЕВ, Лахман ОЛ, Русанова ДВ. и др. Способ диагностики степени выраженности полиневропатии конечностей от воздействия общей и локальной вибрации. Патент на изобретение РФ 2486863 от 10.07.2013 г. [Katamanova EV, Lakhman OL, Rusanova DV, et al. *Sposob diagnostiki stepeni vyrazhennosti polinevropatii konechnostei ot vozdeistviya obshchei i lokal'noi vibratsii*. Patent na izobretenie RF 2486863 ot 10.07.2013. (In Russ.)].
8. Азовскова ТА, Вакурова НВ, Лаврентьева НЕ. О современных аспектах диагностики и классификации вибрационной болезни. Русский Медицинский Журнал. 2014;(16):1206–1209. [Azovskova TA, Vakurova NV, Lavrent'eva NE. Modern aspects of diagnosis and classification of vibration disease. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;(16):1206–09. (In Russ.)].
9. Лагутина ГН. Классификация вибрационной болезни в современных условиях с точки зрения доказательной медицины. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Связь заболевания с профессией с позиции доказательной медицины». Казань; 2011. С. 107–10. [Lagutina GN. Classification of vibration disease in modern conditions from the point of view of evidence-based medicine. Materials of all-Russian scientific-practical conference «Communication of the disease to the profession with evidence-based medicine». Kazan; 2011. P. 107–10. (In Russ.)].
10. Brammer AJ, Pitts PM. Frequency weighting for vibration-induced white finger compatible with exposure-response models. *Ind Health*. 2012;50(5):397–411.
11. Kawano Y, Mahbub H, Hase R, et al. Analysis of long-term stored plasma samples for investigation into the pathophysiology of vibration-induced white finger: preliminary results. *Ind Health*. 2014;52(6):548–51. Epub 2014 Sep 13.
12. Bovenzi M, Griffin MJ, Hagberg M. New understanding of the diagnosis of injuries caused by hand-transmitted vibration. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008 Apr;81(5):505.
13. Gerhardsson L, Gillstrom L, Hagberg M. Test-retest reliability of neurophysiological tests of hand-arm vibration syndrome in vibration exposed workers and unexposed referents. *J Occup Med Toxicol*. 2014 Nov 11;9(1):38. doi: 10.1186/s12995-014-0038-1. eCollection 2014.
14. Sauni R, Paakkonen R, Virtema P, et al. Dose-response relationship between exposure to hand-arm vibration and health effects among metalworkers. *Ann Occup Hyg*. 2009 Jan;53(1):55–62. doi: 10.1093/annhyg/men075. Epub 2008 Nov 14.
15. Dahlin LB, Sanden H, Dahlin E, et al. Low myelinated nerve-fibre density may lead to symptoms associated with nerve entrapment in vibration-induced neuropathy. *J Occup Med Toxicol*. 2014 Mar 8;9(1):7. doi: 10.1186/1745-6673-9-7.
16. Nilsson T, Burstrom L, Hagberg M, et al. Thermal perception thresholds among young adults exposed to hand-transmitted vibration. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008 Apr;81(5):519–33. doi: 10.1007/s00420-007-0258-0. Epub 2008 Jan 5.
17. Gerhardsson L, Hagberg M. Work ability in vibration-exposed workers. *Occup Med (Lond)*. 2014 Dec;64(8):629–34. doi: 10.1093/occmed/kqu121. Epub 2014 Aug 21.
18. Mahbub M, Harada N. Review of different quantification methods for the diagnosis of digital vascular abnormalities in hand-arm vibration syndrome. *J Occup Health*. 2011;53(4):241–9. Epub 2011 May 18.
19. Яньшин НП, Агафонов БВ, Массарыгин ВВ и др. Способ диагностики вегетативно-сенсорной полиневропатии при профессиональных заболеваниях от функционального перенапряжения и вибрационной болезни. Патент на изобретение РФ №2192163 от 10.11.2002 г. [Yan'shin NP, Agafonov BV, Massarygin VV, et al. *Sposob diagnostiki vegetativno-sensornoi polinevropatii pri professional'nykh zabolevaniyakh ot funktsional'nogo perenapryazheniya i vibratsionnoi bolezni*. Patent na izobretenie RF №2192163 ot 10.11.2002. (in Russ.)].
20. Яньшина ЕН. Профессиональные вегетативно-сенсорные полиневропатии рук от воздействия локальной вибрации и физического напряжения у рабочих в условиях современного производства (клинико-физиологические исследование). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2005. [Yan'shina EN. *Professional'nye vegetativno-sensornye polinevropatii ruk ot vozdeistviya lokal'noi vibratsii i fizicheskogo napryazheniya u rabochikh v usloviyakh sovremennogo proizvodstva (kliniko-fiziologicheskie issledovanie)* Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Professional vegetative-sensory polyneuropathy of the hands from exposure to local vibration and physical stress in workers in the conditions of modern production (clinical and physiological study) Diss. ... cand. med. sci.] Moscow; 2005. (In Russ.)].
21. Rosen B, Bjorkman A, Lundborg G. Improving hand sensibility in vibration induced neuropathy: A case-series. *J Occup Med Toxicol*. 2011 Apr 27;6(1):13. doi: 10.1186/1745-6673-6-13.
22. Ганиева РГ, Иштерякова ОА. Клинико-диагностические аспекты вегетативно-сенсорной полинейропатии профессиональной этиологии. Материалы Всероссийской конференции с Международным участием «Профилактическая медицина-2011». Санкт-Петербург: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2011. С. 78–80. [Ganieva RG, Ishteryakova OA. Clinical and diagnostic aspects of autonomic-sensory polyneuropathy with professional etiology. Materials of all-Russian conference with International participation «Preventive medicine-2011». Saint-Petersburg: I.I. Mechnikov North-West State Medical University; 2001. P. 78–80. (In Russ.)].
23. Сухова АВ. Профессиональный риск заболеваний периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата у рабочих горно-обогатительных комбинатов. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2011. [Sukhova AV. *Professional'nyi risk zabole-*

vanii perifericheskoi nervnoi sistemy i oporno-dvigatel'nogo apparata u rabochikh gorno-obogatitel'nykh kombinatov. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Occupational risk of diseases of the peripheral nervous system and musculoskeletal disorders in workers of mining and processing plants. Diss. ... cand. med. sci.] Moscow; 2011. (In Russ.)].
24. Четукова ДХ. Основные методы диагностики вибрационной болезни в клинико-экспертной оценке. Современные проблемы науки и образования. 2012;(3):75. 7[Chetukova DKh. The main methods of diagnosis of vibration disease in clinical and expert assessment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012;(3):75. (In Russ.)].
25. van Rijn RM, Huisstede BM, Koes BW, Burdorf A. Associations between work-related factors and the carpal tunnel syndrome. A systematic review. *Scand J Work Environ Health*. 2009 Jan;35(1):19–36. doi:10.5271/sjweh.1306
26. Коневских ЛА, Макогон ИС, Бушуева ТВ. Способ диагностики вибрационной болезни. Патент на изобретение РФ № 2423708 от 10.07.2011г. [Konevskikh LA, Makogon IS, Bushueva TV. *Sposob diagnostiki vibratsionnoi bolezni*. Patent na izobretenie RF № 2423708 ot 10.07.2011. (In Russ.)].

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

Тювина Н.А., Балабанова В.В., Воронина Е.О.
Кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин

Представлены данные литературы и результаты собственных исследований гендерных особенностей депрессивных расстройств у женщин. Проанализированы результаты исследований, касающихся половых различий в нейрогормональной системе, начиная с периода эмбриогенеза, а также гендерных различий в латерализации нейроморфофункционального обеспечения эмоций. На основании собственных клинических наблюдений обсуждается различная роль климактерия в этиопатогенезе климактерической, психогенной и эндогенной депрессии; при этих формах депрессии климактерий может являться причиной, почвой или триггером, соответственно. Обсуждается влияние эндокринных и социально-психологических факторов на развитие послеродовой депрессии. Раскрывается диагностическое и прогностическое значение предменструального синдрома с депрессивными расстройствами на различных этапах депрессивного приступа: предикция развития депрессии при появлении депрессивной симптоматики в предменструальном периоде, а также редукция депрессивных расстройств в предменструальном периоде как свидетельство становления интермиссии. На основании данных литературы рассматриваются особенности клинической картины депрессии у женщин: более раннее начало, большая частота депрессивных приступов, большая представленность атипичных симптомов (тревога, усталость, повышение аппетита, увеличение массы тела, гиперсомния, признаки соматизации), а также более редкая встречаемость суицидальных тенденций по сравнению с мужчинами.
Сделан вывод о том, что гендерные особенности депрессии у женщин обусловлены целым комплексом факторов гендера – нейрофизиологических, нейроэндокринных, социально-психологических.

Ключевые слова: *женский пол; гендер; депрессия; клиническая картина; диагностика; прогноз.*
Контакты*: Нина Аркадьевна Тювина;* ***natuvina@yandex.ru***
Для ссылки: *Тювина НА, Балабанова ВВ, Воронина ЕО. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):75–79.*

Gender features of depressive disorders in women

Tyuvina N.A., Balabanova V.V., Voronina E.O.
Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021

The authors give the data available in the literature and the results of their investigations of the gender features of depressive disorders in women. They analyze the results of studies relating to gender differences in the neurohormonal system from the embryonic period, as well as those in the lateralization of neuromorphofunctional provision of emotions. Based on their clinical observations, the authors discuss the varying roles of menopause in the etiopathogenesis of climacteric, psychogenic, and endogenous depression; in these forms of depression, menopause may be a cause, ground, or trigger, respectively. The influence of endocrine and sociopsychological factors on the development of postpartum depression is considered. The authors unveil the diagnostic and predictive value of premenopausal syndrome with depressive disorders at different stages of a depressive episode: the prediction of depression when depressive symptoms appear in the premenopausal period, as well as the reduction of premenopausal depressive disorders as evidence of intermission. Based on the data available in the literature, the authors consider the clinical features of depression in women: earlier onset; more frequent depressive episodes; greater presentation of atypical symptoms (anxiety, fatigue, increased appetite, weight gain, hypersomnia, and signs of somatization), as well as rarer suicidal tendencies as compared to men.
It is concluded that the gender features of depression in women are due to the whole complex of gender factors, such as neurophysiological, neuroendocrine, and sociopsychological ones.

Key words: *female sex; gender; depression; clinical picture; diagnosis; prognosis.*
Contact*: Nina Arkadyevna Tyuvina;* ***natuvina@yandex.ru***
For reference: *Tyuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Gender features of depressive disorders in women. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):75–79.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-75-79*

Пол определяется как совокупность биологических генетически детерминированных половых признаков организма и характеризует биологические различия между мужчиной и женщиной. Гендер (род, социальный пол) несет более широкую смысловую нагрузку и подразумевает половую принадлежность не только на биологическом, но и на личном, социальном, психологическом уровне. Совокупность половых (биологических) и гендерных признаков определяет мужественность (маскулинность) и женственность (феминность). Эмоции человека также обусловлены биологическими (генетическими, нейроморфофизиологическими, гормональными) и социально-психологическими половыми различиями, что отражается и на патологических эмоциональных реакциях, в частности депрессивных.

Различия понятий «пол» и «гендер» были введены сексологом Д. Мани в 1955 г. До этого времени термин «ген-

дер» применялся в основном для определения мужского и женского рода.

Половые различия в нейрогормональной системе

Установление половых различий начинается уже в развивающемся эмбрионе. У плода с генотипом XY в коротком плече хромосомы Y находится ген *SRY*, который обусловливает развитие гонад в яички. Яички начинают продуцировать андрогены на 6-й неделе гестации, оказывая влияние на все системы организма, в том числе и на нервную систему. В экспериментах на грызунах установлено, что эстроген, синтезируемый из тестостерона, раньше начинает оказывать влияние на развитие нейрональных связей в мозге плода с генотипом XY, которые отличают его от мозга плода с генотипом XX, особенно в областях, отвечающих за репродукцию [1]. Плод с генотипом XX не имеет гена *SRY*, поэтому гонады под влиянием фолликулостимулирующего гормона начинают развиваться в яичники, однако они гораздо дольше, чем яички, не секретируют эстрогены. Таким образом, влияние тестостерона и эстрогена на мужской мозг проявляется раньше, чем на женский, в то время как женский мозг развивается вне такого влияния. В последующем как эстрогены, так и андрогены воздействуют на нервную систему на протяжении всей жизни, являясь факторами роста дендритов и аксонов, а также влияя на формирование синапсов и нейрональную передачу [2, 3].

Нейроанатомические различия организации эмоций

Хотя соотношение серого и белого вещества у обоих полов одинаковое [4], у мужчин общий объем мозга в среднем на 10% больше, чем у женщин [5]. Морфометрические исследования показали некоторое преобладание у мужчин объема серого вещества в амигдале, гиппокампе и парагиппокампальной коре, а также увеличение объема белого вещества в передних отделах височных долей, которые прочно связаны с амигдалой [6]. У женщин определяется несколько больший объем серого вещества в вентролатеральной и латеральной орбитофронтальной коре [4], что важно для оценки эмоциональных стимулов [7], а также в верхней височной борозде, что влияет на восприятие социальных ситуаций [8].

При функциональной позитронно-эмиссионной томографии установлена более высокая метаболическая активность в передней височной доле, а также в амигдале, гиппокампе и орбитофронтальной коре у мужчин, что соответствует данным об относительном объеме серого вещества. У женщин показана более низкая по сравнению с мужчинами метаболическая активность в задней и средней цингулярных областях [9]. Однако результаты различных исследований остаются противоречивыми в отношении как отдельных областей мозга [10–12], так и базальной метаболической активности мозга в целом [13, 14].

Между тем имеются отчетливые половые различия в нейроанатомии эмоций, в частности в их структурной и функциональной латерализации. Так, при фоновой функциональной магнитно-резонансной томографии у женщин левая амигдала гораздо сильнее и шире функционально связана с другими областями мозга; наоборот, у мужчин более сильную связь с остальными участками мозга имеет правая амигдала [15]. У женщин отрицательные стимулы активируют левую амигдалу, гиппокамп, гипоталамус, вентромедиальную префронтальную кору и передний цингулярный кортекс [16], в то время как у мужчин при созерцании печальных лиц [17], а также при субъективно переживаемой печали [18] отмечается большая активация в правой амигдале. С ней же у мужчин связана лучшая эмоциональная память на события прошлого. Эмоциональная память у женщин, напротив, связана с левой амигдалой [19, 20].

Взаимосвязь депрессии с менструально-генеративной функцией

Женщин отличает от мужчин наличие менструально-генеративной функции, обусловленной циклическим высвобождением гормонов. Этот факт является одним из основных источников в объяснении различий в настроении у женщин и мужчин. Действительно, существует множество исследований, свидетельствующих о влиянии периодов гормональной перестройки у женщин (пубертат, климактерий, роды и послеродовый период), фаз менструального цикла (предменструальный период) на возникновение и течение психических расстройств, в первую очередь депрессивных. Однако многочисленные исследования, посвященные выявлению непосредственных корреляций между уровнем того или иного гормона и настроением, дают противоречивые результаты. Так, в рандомизированных исследованиях у женщин с предменструальным синдромом не установлено прямой связи между уровнем овариальных гормонов, фазой цикла и настроением [21, 22]. Мало того, проведенные исследования опровергли предположение о том, что уровень стероидов у женщин с предменструальным напряжением выходит за пределы нормы. Значит, причина колебаний настроения, видимо, не в общем уровне гормонов, а в индивидуальных изменениях показателей. Кроме того, в ряде исследований отмечена более высокая корреляция между колебаниями настроения и психосоциальными факторами (стресс, состояние физического и психического здоровья) [23].

Наличие депрессивных расстройств в период климактерия большинство авторов [24–26] объясняют снижением уровня моноаминов, моноаминоксидазы, эндорфинов, что может быть следствием возрастного уменьшения содержания эстрогенов, вызванного в свою очередь нарушением регуляции в системе гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников. Однако течение климактерия, а, соответственно, и возникновение эмоциональных расстройств зависят не только от биологических, но и от психологических и социальных факторов. В условиях естественного процесса нейроэндокринной перестройки, вызывающей напряжение адаптационных механизмов, воздействие дополнительных факторов может приводить к срыву адаптации и появлению как соматовегетативных, так и психических нарушений, о чем свидетельствует рост соматических и психических заболеваний в период перименопаузы [27]. В этот период могут возникать различные депрессивные расстройства в зависимости от преобладания в их генезе роли того или иного фактора (генетического, эндокринного, психогенного). Соответственно, и роль гормонов в терапии этих депрессий будет различной. При климактерической депрессии, развивающейся в рамках климактерического синдрома по типу «домино-эффекта» вследствие снижения уровня эстрогенов, назначение заместительной гормональной терапии в пременопаузе будет действенным в отношении аффективных

нарушений. При психогенной депрессии климактерий является лишь почвой, ослабляющей защитные силы организма и психического аппарата и повышающей чувствительность к воздействию психогенного фактора, поэтому тяжесть депрессии не зависит от выраженности климактерических соматовегетативных проявлений (приливов, потливости и др.) и применение гормональных препаратов оправдано только при наличии последних. Эндогенная депрессия возникает в результате реализации генетической предрасположенности в условиях триггерного воздействия климактерия с его бурной нейрогормональной перестройкой, и в этом случае заместительная гормональная терапия, особенно гестаген-содержащая, может провоцировать обострение психопатологической симптоматики и углубление депрессии [27]. Многочисленные исследования влияния экзогенных гормонов на настроение женщин в менопаузе дали противоречивые результаты, так как проводились без учета генеза депрессивных симптомов. Назначение, в частности, эстрогенов показало их разнонаправленное влияние на настроение или отсутствие такого влияния [22, 28], что подтверждает приведенную выше точку зрения.

Гормональные изменения во время беременности и после родов также могут сопровождаться эмоциональными нарушениями, особенно депрессией и тревогой. Влияние беременности на эмоциональное состояние женщины неоднозначно. О благоприятном воздействии беременности на психику женщины писал еще Гиппократ: «Истерическим девушкам я предписываю замужество, чтобы они излечились беременностью». К. Бонгеффер (1912) отрицал провоцирующую роль беременности в развитии психозов, а Д.Н. Молохов (1962) считал, что состояние больных неврозами во время беременности улучшается. Незначительные эмоциональные нарушения (плаксивость, раздражительность, обидчивость) обычно наблюдаются при токсикозе первой половины беременности и обычно исчезают на 4-м месяце беременности. Послеродовый период рассматривается как период повышенного риска манифестации депрессии или психоза. По данным некоторых авторов, от 50 до 80% женщин испытывают «послеродовую печаль», длящуюся от 2 нед [29] до 1 мес [30] и представленную мягкими депрессивными симптомами, такими как эмоциональная лабильность, плаксивость, тревога, нарушения сна. В течение первого месяца после родов от 10 до 22% женщин переживают депрессию той или иной тяжести, а 0,1–0,2% – тяжелую послеродовую депрессию [31], которая может быть резистентна к психофармакотерапии [32]. Было высказано предположение, что такая частота депрессивных расстройств послеродового периода обусловлена резким падением уровня эстрогенов [32, 33], которое играет триггерную роль в развитии депрессии. Особенно чувствительны к дестабилизирующему влиянию половых гормонов на эмоции женщины с депрессией в анамнезе [34]. Остается открытым вопрос о том, какую роль в развитии послеродовых эмоциональных расстройств играют психосоциальные факторы – окончание состояния беременности, приобретение роли матери, изменение в системе отношений с супругом, депривация сна. Послеродовый период – это время, когда переоцениваются семейные роли и на женщину возлагается большая психологическая и физическая нагрузка, связанная с сохранением семьи и заботой о ребенке. Изменение социальных ролей и депривация сна могут быть существенными факторами нарушения настроения [35]. По мнению некоторых авторов, эти обстоятельства могут оказывать влияние и на психическое состояние мужей, которые также бывают подвержены послеродовой депрессии. Таких уязвимых мужчин, по разным данным, – от 10,4 до 20,6% [36]: когда женщины страдают послеродовой депрессией, у их мужей также развивается депрессивное состояние [37]. В свою очередь, влияние депрессии матери или отца распространяется и на детей.

Особенности клинических проявлений и течения депрессии у женщин

Женщины страдают депрессией в 2 раза чаще, чем мужчины [38]. Этот факт в литературе объясняется по-разному. Во-первых, считается, что женщины чаще обращаются за помощью к врачу, и у них выше выявляемость депрессивных расстройств. Мужчины же чаще скрывают свои эмоциональные проблемы не только от врачей, но и от окружающих, считая их проявлением слабости, и пытаются облегчить депрессивное состояние употреблением алкоголя и психоактивных веществ. Депрессия у мужчин часто маскируется увлечением экстремальными видами спорта, азартными играми, уходом в работу. Тем самым они пытаются возбудить в себе утраченный интерес к жизни и способность к получению удовлетворения и удовольствия. Во-вторых, более высокая частота депрессии у женщин объясняется их особым положением в семье, обществе, негативным влиянием социально-экономических, религиозных, культуральных факторов на полоролевой и социальный статус. В-третьих, депрессия у женщин может быть связана с сугубо женскими социально-психологическими и семейными проблемами: одиночество, бесплодие, развод, болезни и неприятности у детей являются предрасполагающими факторами для развития депрессии, особенно в период климактерия, когда женщина становится наиболее уязвимой по отношению к психогенным ситуациям. И наконец, особенно важным этиопатогенетическим аспектом в развитии депрессии у женщин является связь эмоционального состояния с нейроэндокринной системой, обеспечивающей цикличность реализации менструально-генеративной функции [39].

Женщины имеют вдвое более высокий риск заболевания депрессией по сравнению с мужчинами уже с подросткового возраста [38], т. е. с момента становления менструации. Однако взаимосвязь и взаимовлияние психического состояния женщины и менструальной функции неоднозначны. С одной стороны, в пубертатном периоде с появлением менструации в организме женщины начинают происходить циклические процессы, обусловленные нейроэндокринной регуляцией, которые способствуют возникновению колебаний настроения, связанных с менструальным циклом. С другой стороны, возникновение депрессивных расстройств отражается на менструальной функции. У девочек с колебаниями настроения менструация устанавливается в более поздние сроки (15–17 лет), чем в популяции, и с самого начала может быть нерегулярной. При тяжелой депрессии менструация может исчезать на весь период приступа [39]. Таким образом, регулярная полноценная менструация является показателем психического здоровья женщины и возможности деторождения.

Соматическое и психическое состояние женщины в той или иной степени зависит от фазы менструального цикла. В первую половину цикла большинство женщин чувству-

ют себя лучше, а в день овуляции и перед менструацией – хуже. Предменструальный синдром (ПМС) в популяции встречается, по разным данным, у 30–70% женщин (в молодости – реже, ближе к климактерию – чаще). У женщин с психическими заболеваниями частота ПМС значительно возрастает и составляет, по нашим данным, от 70 до 100% в зависимости от характера психического заболевания. При маниакально-депрессивном психозе ПМС встречается в 86%случаев [40].

ПМС – симптомокомплекс вегетативно-сосудистых, обменно-эндокринных и психических нарушений, возникающих за 2–14 дней до менструации и исчезающих с ее началом. Психопатологические симптомы всегда присутствуют в клинической картине синдрома и часто являются доминирующими.

ПМС у женщин с психическими расстройствами имеет особое значение как для ранней диагностики заболеваний, так и для оценки его течения и прогноза. Первые симптомы, «предвестники», эндогенных депрессивных расстройств (большая депрессия) появляются сначала в рамках ПМС, иногда задолго до манифестации заболевания. Этот факт имеет большое значение для ранней диагностики и профилактики депрессивных расстройств. Сама по себе менструация, естественно, не является причиной депрессии, а только способствует выявлению предрасположенности к ней или обострению уже имеющегося заболевания. Циклические колебания настроения особенно заметны при циклотимии, в начале депрессивной фазы и при выходе из нее. Если на время депрессивного эпизода прекращаются месячные, то исчезает и ПМС. При выходе из депрессии и восстановлении менструальной функции снова появляются депрессивные симптомы в рамках ПМС. Восстановление менструации свидетельствует о становлении ремиссии, а предменструальные колебания состояния – о неполном выздоровлении [39].

Различия в клинической картине депрессии

Хотя симптомы депрессии в целом одинаковы у мужчин и женщин, тем не менее, в ряде исследований обнаружены определенные особенности. У женщин депрессивные эпизоды более длительные и повторяются чаще, чем у мужчин [41]. Атипичная депрессия, соматические проявления депрессии у них также наблюдаются чаще [42], что подтверждено при исследовании близнецов и сестер.

При оценке 94 пар женщин-близнецов были выделены типичные и атипичные депрессии [43]. Типичная депрессия сопровождалась тревожным и паническим симптомам, большей продолжительностью эпизода, атипичная – повышением аппетита, гиперсомнией, более частыми, но короткими эпизодами. Однако отсутствие сравнения с мужскими парами близнецов ограничивает возможность выводов об очевидности различий депрессивных симптомов у женщин и мужчин. Подобное исследование было проведено Канадским эпидемиологическим сообществом: проанализированы симптомы рекуррентной депрессии у 650 пациентов. Авторы сообщили о существовании атипичных симптомов в 11% случаев, в остальных случаях отмечалась типичная депрессия или депрессия, которая не принадлежала ни к одной из выделенных групп. И в группе типичной, и в группе атипичной депрессии женщины составляли большинство – 77 и 75% соответственно [44].

При исследовании близнецовых пар установлена большая частота атипичных симптомов (усталость, повышение аппетита, увеличение массы тела, гиперсомния) у женщин. У этих пациенток также отмечались плаксивость, идеи виновности, суточные колебания самочувствия с наиболее тягостным переживанием в утренние часы, заторможенность. У сестер по сравнению с братьями наблюдались более раннее начало болезни и более длительный депрессивный эпизод [45].

Исследование 146 тайваньских пациентов показало, что у женщин выявлялась большая частота нарушений сна (трудности засыпания, измененная продолжительность сна), соматических жалоб (боль в груди, головная боль, потеря аппетита), тоски и тревоги. Женщины охотнее мужчин сообщали о снижении полового влечения и удовлетворения. При тревожной депрессии у женщин повышался аппетит, отмечались гиперсомния, потеря чувствительности. Женщин реже посещали суицидальные мысли, а мужчины сообщали о большем количестве эпизодов, сопровождавшихся злоупотреблением алкоголем и наркотиками [46].

В исследовании B. Silverstein и соавт. [47] в отличие от предыдущих исследований показано, что если классическая депрессия сопоставима по частоте у мужчин и женщин, то тревожная депрессия с соматическими симптомами встречалась в 2 раза чаще у женщин. При оценке симптомов депрессии у 200 пар разнополых дизиготных близнецов, у которых на протяжении жизни отмечался депрессивный эпизод, установлено, что усталость, гиперсомния и психомоторная заторможенность превалируют у женщин, а бессонница и возбуждение – у мужчин.

Неоднозначные выводы и разнообразие полученных данных о симптоматике депрессии у женщин и мужчин объясняются различием выборок и диагностических критериев депрессии.

Таким образом, большая частота депрессии у женщин, особенности ее манифестации, течения, диагностических и прогностических подходов обусловлены не только генотипическими, нейроморфофункциональными и гормональными отличиями от таковых у мужчин, но и влиянием социальных, психологических, культурально-религиозных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Einstein G. Sex and the Brain: A Reader. Cambridge, MA: MIT Press; 2007.
2. Toran-Allerand CD, Singh M, Setalo G Jr. Novel mechanisms of estrogen action in the brain: new players in an old story. *Front Neuroendocrinol.* 1999 Apr;20(2):97–121.
3. Woolley CS. Effects of estrogen in the CNS. *Curr Opin Neurobiol.* 1999 Jun;9(3):349–54.
4. Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, et al. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001 Sep;14(3):685–700.
5. Peters M. Sex differences in human brain size and the general meaning of differences in brain size. *Can J Psychol.* 1991 Dec;45(4):507–22.
6. Bach DR, Behrens TE, Garrido L, et al. Deep and superficial amygdala nuclei projections revealed in vivo by probabilistic tractography. *J Neurosci.* 2011 Jan 12;31(2):618–23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2744-10.2011.
7. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, et al. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci.* 2007 Aug 15;27(33):8877–84.

8. Pelphrey KA, Carter EJ. Brain mechanisms for social perception: lessons from autism and typical development. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Dec;1145:283–99. doi: 10.1196/annals.1416.007.
9. Gur RC, Mozley LH, Mozley PD, et al. Sex differences in regional cerebral glucose metabolism during a resting state. *Science*. 1995 Jan 27;267(5197):528–31.
10. Li ZJ, Matsuda H, Asada T, et al. Gender difference in brain perfusion 99mTc-ECD SPECT in aged healthy volunteers after correction for partial volume effects. *Nucl Med Commun*. 2004 Oct;25(10):999–1005.
11. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Gender differences in cerebellar metabolism: test-retest reproducibility. *Am J Psychiatry*. 1997 Jan;154(1):119–21.
12. Jones K, Johnson KA, Becker JA, et al. Use of singular value decomposition to characterize age and gender differences in SPECT cerebral perfusion. *J Nucl Med*. 1998 Jun;39(6):965–73.
13. Miura SA, Schapiro MB, Grady CL, et al. Effect of gender on glucose utilization rates in healthy humans: a positron emission tomography study. *J Neurosci Res*. 1990 Dec;27(4):500–4.
14. Azari NP, Rapoport SI, Salerno JA, et al. Interregional correlations of resting cerebral glucose metabolism in old and young women. *Brain Res*. 1992 Sep 4;589(2):279–90.
15. Kilpatrick LA, Zald DH, Pardo JV, Cahill LF. Sex-related differences in amygdala functional connectivity during resting conditions. *Neuroimage*. 2006 Apr 1;30(2):452–61. Epub 2005 Dec 2.
16. Stevens JS, Hamann S. Sex differences in brain activation to emotional stimuli: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuropsychologia*. 2012 Jun;50(7):1578–93. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.011. Epub 2012 Mar 17.
17. Schienle A, Schafer A, Stark R, et al. Gender differences in the processing of disgust- and fear-inducing pictures: an fMRI study. *Neuroreport*. 2005 Feb 28;16(3):277–80.
18. Schneider F, Habel U, Kessler C, et al. Gender differences in regional cerebral activity during sadness. *Hum Brain Mapp*. 2000 Apr;9(4):226–38.
19. Cahill L, Haier RJ, White NS, et al. Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol Learn Mem*. 2001 Jan;75(1):1–9.
20. Cahill L, Uncapher M, Kilpatrick L, et al. Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an FMRI investigation. *Learn Mem*. 2004 May-Jun;11(3):261–6.
21. Rubinow DR, Schmidt PJ. Gonadal steroid regulation of mood: the lessons of premenstrual syndrome. *Front Neuroendocrinol*. 2006 Jul;27(2):210–6. Epub 2006 May 2.
22. Romans S, Kreindler D, Asllani E, et al. Mood and the menstrual cycle. *Psychother Psychosom*. 2013;82(1):53–60. doi: 10.1159/000339370. Epub 2012 Nov 6.
23. Romans S, Clarkson R, Einstein G, et al. Mood and the menstrual cycle: a review of prospective data studies. *Gend Med*. 2012 Oct;9(5):361–84. doi: 10.1016/j.genm.2012.07.003.
24. Fioretti P, Martini L, Melis GB,Yen SS, editors. The Menopause: Clinical, Endocrinological and Pathophysiological Aspects. London-New York: Academic Press; 1982. P. 507–15.
25. Сметник ВП, Ткаченко НМ, Глезер ГА и др. Климактерический синдром. Москва: Медицина; 1988. 288 с. [Smetnik VP, Tkachenko NM, Glezer GA, et al. *Klimaktericheskii sindrom* [Climacteric syndrome]. Moscow: Meditsina; 1988. 288 p.]
26. Сметник ВП, Кулаков ВИ. Руководство по климактерию. Москва: Медицинское информационное агенство; 2001. 685 с. [Smetnik VP, Kulakov VI. *Rukovodstvo po klimakteriyu* [A guide to menopause]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo; 2001. 685 p.]
27. Тювина НА. Дифференциальная диагностика и лечение депрессивных расстройств у женщин в период климактерия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):66–71. [Tyuvina NA. The differential diagnosis and treatment of depressive disorders in menopausal women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(1):66–71. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-137
28. Schwartz DH, Romans SE, Meiyappan S, et al. The role of ovarian steroid hormones in mood. *Horm Behav*. 2012 Sep;62(4):448–54. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.08.001. Epub 2012 Aug 8.
29. Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, Alto M. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual hisiologic 17beta-estradiol: a preliminary study. *J Clin Psychiatry*. 2001 May;62(5):332–6.
30. Payne JL. The role of estrogen in mood disorders in women. *Int Rev Psychiatry*. 2003 Aug;15(3):280–90.
31. Sherwin BB. Estrogenic effects on the central nervous system: clinical aspects. In: Estrogens and Antiestrogens. Lindsay R, Dempster DW, Jordan VC, editors. Philadelpfia: Lippincott-Raven; 1997. P. 75–87.
32. Wieck A, Kumar R, Hirst AD, et al. Increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth. *BMJ*. 1991 Sep 14;303(6803):613–6.
33. Deakin JF. Relevance of hormone CNS interactions to psychological changes in the puerperum. In: Motherhood and Mental Illness: Causes and Cosequences. Kuma R, Brockington IF, editors. London: Butterworth; 1989. P. 113–32.
34. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Jun;157(6):924–30.
35. Robinson GE, Stewart DE. Postpartum disorders. In: Psychological Aspects of Women's Healthcare: The Interface Between Psychiatry and Obstetrics and Gynecology. Stotland NL, Steward DE, editors. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2001. P. 117–39.
36. Paulson JF, Bazemore SD. Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 May 19;303(19):1961–9. doi: 10.1001/jama.2010.605.
37. Beardslee WR, Versage EM, Gladstone TR. Children of affectively ill parents: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998 Nov;37(11):1134–41.
38. Silverstein B, Edwards T, Gamma A, et al. The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013 Feb;48(2):257–63. doi: 10.1007/s00127-012-0540-7. Epub 2012 Jul 3.
39. Тювина НА. Депрессии у женщин. Москва: Издательство «Сервье»; 2006. 32 с. [Tyuvina NA. *Depressii u zhenshchin* [Depressions in Women]. Moscow: Izdatel'stvo «Serv'e»; 2006. 32 p.]
40. Тювина НА. Клинические особенности предменструального синдрома при основных психических заболеваниях. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1983. 231 с. [Tyuvina NA. *Klinicheskie osobennosti predmenstrual'nogo sindroma pri osnovnykh psikhicheskikh zabolevaniyakh*. Diss. ... kand. med. nauk. [Clinical features of premenstrual syndrome with major mental illness. Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 1983. 231 p. (In Russ.)].
41. Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry*. 1997 Dec;154(12):1641–7.
42. Halbreich U, Kahn LS. Atypical depression, somatic depression and anxious depression in women: are they gender-preferred phenotypes? *J Affect Disord*. 2007 Sep;102(1–3):245–58. Epub 2006 Nov 7.
43. Khan AA, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Gender differences in the symptoms of major depression in opposite-sex dizygotic twin pairs. *Am J Psychiatry*. 2002 Aug;159(8):1427–9.
44. Levitan RD, Lesage A, Parikh SV, et al. Reversed neurovegetative symptoms of depression: a community study of Ontario. *Am J Psychiatry*. 1997 Jul;154(7):934–40.
45. Moskvina V, Farmer A, Jones IR, et al. Sex differences in symptom patterns of recurrent major depression in siblings. *Depress Anxiety*. 2008;25(6):527–34.
46. Lai CH. Major depressive disorder: gender differences in symptoms, life quality, and sexual function. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;31(1):39–44. doi: 10.1097/JCP.0b013e318205a670.
47. Silverstein B. Gender difference in the prevalence of clinical depression: the role played by depression associated with somatic symptoms. *Am J Psychiatry*. 1999 Mar;156(3):480–2.

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.

Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е., Самхаева Н.Д., Щеглова Н.С.
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Нервно-мышечные нарушения при хронической алкогольной интоксикации

Представлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, посвященный нервно-мышечным нарушениям при хронической алкогольной интоксикации. К наиболее частым проявлениям алкогольной болезни относятся алкогольная полиневропатия (ПНП) и алкоголь-индуцированное поражение скелетных мышц. Обсуждается клинический полиморфизм алкогольной ПНП. Рассматривается хроническая сенсорно-вегетативная форма, обусловленная прямым токсическим действием этанола и его метаболитов при длительной алкогольной интоксикации, а также остро-подострая моторно-сенсорная невропатия, основу патогенеза которой составляет дефицит витаминов группы В, преимущественно тиамина, развивающийся на фоне запоев в сочетании с нарушением питания и/или заболеваниями желудочно-кишечного тракта алкогольного генеза. В качестве патогенетического лечения невропатии, помимо отмены алкоголя и восстановления сбалансированного питания, рассматривается антиоксидантная терапия препаратами альфа-липоевой кислоты и нейротропными витаминами группы В. Наиболее часто встречающейся и при этом наименее изученной клинической формой алкоголь-индуцированного поражения скелетных мышц является хроническая алкогольная миопатия (АМ), стандартом диагностики которой является морфометрическое и иммуногистохимическое исследование мышечного биоптата. Морфологической основой данной формы миопатии является преимущественная атрофия мышечных волокон 2-го типа вследствие нарушения белкового синтеза и уменьшения регенераторного потенциала мышечного волокна. Обсуждается эффективность антиоксидантов и лейцин-содержащих аминокислотных смесей в лечении хронической АМ.

Ключевые слова: *хроническая алкогольная интоксикация; алкогольная полиневропатия; алкоголь-индуцированное поражение мышц; патогенез; диагностика, лечение.*
Контакты*: Ольга Евгеньевна Зиновьева;* ***zinovyevaolga@yandex.ru***
Для ссылки: *Емельянова АЮ, Зиновьева ОЕ, Самхаева НД, Щеглова НС. Нервно-мышечные нарушения при хронической алкогольной интоксикации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):80–85.*

Neuromuscular disorders in chronic alcohol intoxication

Emelyanova A.Yu., Zinovyeva O.E., Samkhaeva N.D., Shcheglova N.S.
Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

The paper reviews the present-day Russian and foreign literature on neuromuscular disorders in chronic alcohol intoxication. The most common manifestations of alcohol disease include alcoholic polyneuropathy (PNP) and alcohol-induced skeletal muscle injury. The clinical polymorphism of alcoholic PNP is discussed. The paper considers a chronic sensory automatic form due to the direct toxic effects of ethanol and its metabolites during long-term alcohol intoxication, as well as acute/subacute sensorimotor neuropathy, the basis for the pathogenesis of which is B group vitamins, predominantly thiamine, deficiency that develops in the presence of drinking bouts concurrent with malnutrition and/or alcohol-related gastrointestinal tract diseases. In addition to nonuse of alcohol and a properly balanced diet, antioxidant therapy with alpha-lipoic acid and neurotropic B group vitamins is considered to be pathogenetic therapy for neuropathy. The most common and least studied clinical form of alcohol-induced musculoskeletal injury is chronic alcoholic myopathy (AM), the diagnostic standard for which is morphometric and immunohistochemical examination of a muscle biopsy specimen. The morphological base for this form of myopathy is predominantly type 2 muscle fiber atrophy caused by impaired protein synthesis and a decreased regenerative potential of muscle fiber. The efficacy of antioxidants and leucine-containing amino acid mixtures in the treatment of chronic AM is discussed.

Key words: *chronic alcohol intoxication; alcoholic polyneuropathy; alcohol-induced muscle injury; pathogenesis; diagnosis; treatment.*
Contact*: Olga Evgenyevna Zinovyeva;* ***zinovyevaolga@yandex.ru***
For reference: *Emelyanova AYu, Zinovyeva OE, Samkhaeva ND, Shcheglova NS. Neuromuscular disorders in chronic alcohol intoxication. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):80–85.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-80-85*

Около 2 млрд человек во мире употребляют спиртные напитки, а более 76 млн страдают от алкогольной зависимости. В настоящее время смертность от алкоголизма и непосредственно связанных с ним заболеваний стоит на 3-м месте, уступая лишь смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований. Согласно данным ВОЗ, в результате употребления алкоголя в мире ежегодно умирает 3,3 млн человек, что составляет 5,9% всех случаев смерти [1]. Россия занимает 4-е место в мире по показателю потребления алкоголя на душу населения в возрасте старше 15 лет – 15,1 л алкоголя в год [1].

Хроническая алкогольная интоксикация лежит в основе алкогольной болезни, при которой длительная интоксикация этанолом приводит к возникновению характерных структурных изменений в органах и системах организма [2]. Наиболее частыми проявлениями алкогольной болезни являются алкогольная полиневропатия (ПНП) и миопатия, которые встречаются чаще, чем цирроз печени (диагностируется у 15–20% больных), поражение желудочно-кишечного тракта (у 30–50%), кардиомиопатия (у 15–35%), энцефалопатия (у 1%) [1, 3–5].

Алкогольная ПНП

Частота клинических форм алкогольной ПНП составляет 9–30%, а субклинических – 67–70%. В настоящее время выделяют две основные формы алкогольной ПНП: хроническую и остро-подострую, которые имеют различные клинические проявления и механизмы развития, но могут сочетаться друг с другом [6]. Морфологической основой поражения периферических нервов при хронической алкогольной интоксикации является аксональная дегенерация, сопровождающаяся вторичной миелинопатией в виде сегментарной де- и ремиелинизации.

Более часто встречается хроническая алкогольная ПНП, обусловленная прямым токсическим действием этанола и его метаболитов и сопровождающаяся преимущественным поражением тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность и обеспечивающих вегетативно-трофические функции. В клинических исследованиях доказано, что алкоголь оказывает прямое дозозависимое действие на вегетативные и соматические нервные волокна. Средняя суточная доза алкоголя, превышающая 100 г, значительно увеличивает риск развития ПНП, а тяжесть ее клинических проявлений напрямую зависит от суммарной дозы этанола [6]. Механизмы повреждающего действия алкоголя на периферические нервы изучены недостаточно. Предполагается токсическое влияние этанола и его метаболитов на нейроны посредством активации рецепторов глутамата в спинном мозге, ииндуцирования глутаматной нейротоксичности, активации процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов, повышения продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, этанол приводит к снижению синтеза и нарушению нормальной конфигурации (мисфолдинг) белков цитоскелета нервного волокна и замедлению аксонального транспорта [7]. Ацетальдегид способен образовывать комплексы с нормальными белками клетки, превращая их в цитотоксические белки, которые в свою очередь поражают нейроны, миоциты, гепатоциты, приводя к развитию цирроза печени, что еще более усугубляет тяжесть токсической алкогольной ПНП. В клинической картине данной формы заболевания доминируют сенсорные и вегетативные расстройства. У большинства пациентов наиболее ранними клиническими проявлениями являются парестезии (ощущение «покалывания», «ползания мурашек»), а также онемение в дистальных отделах ног. Одновременно или несколько позднее могут присоединиться чувство «жжения», невропатическая боль в конечностях, возможно развитие синдрома «беспокойных ног».

Токсическая форма алкогольной ПНП прогрессирует медленно – в течение нескольких месяцев или лет. Симптомы появляются в дистальных отделах нижних конечностей, затем распространяются на проксимальные отделы ног, нижние отделы туловища, а в более тяжелых случаях – и на верхние конечности. Сенсорный дефект преобладает над моторным, а у половины пациентов даже при длительном течении заболевания двигательные нарушения отсутствуют. В большинстве случаев отмечается вегетативная дисфункция, проявляющаяся гипергидрозом ладоней и стоп, трофическими нарушениями, изменениями окраски кожных покровов, отеками, а также ортостатической гипотензией, тахикардией покоя, запором, гастропарезом.

При объективном неврологическом исследовании чаще выявляются нарушения болевой и температурной чувствительности по полиневропатическому типу в виде гипестезии или гиперестезии, в некоторых случаях могут развиться симптомы аллодинии. При прогрессировании патологического процесса наблюдаются снижение или выпадение сухожильных рефлексов, присоединение слабости и гипотрофии дистальных групп мышц конечностей.

Наряду с хронической алкогольной ПНП, отмечаются также случаи острого или подострого развития симптомов [8, 9]. В патогенезе данной формы алкогольной ПНП ведущая роль отводится дефициту витамина B_1 (тиамина) и, возможно, других витаминов группы В. Этанол уменьшает всасывание тиамина в тонком кишечнике, сокращает запас тиамина в печени, снижает его внутриклеточное фосфорилирование, что приводит к уменьшению образования активной формы витамина – тиаминдифосфата [10]. Тиаминдифосфат служит кофактором нескольких ферментов, участвующих в катаболизме углеводов, биосинтезе ряда составных элементов клетки, компонентов эндогенной антиоксидантной системы, синтезе пентоз, являющихся предшественниками нуклеиновых кислот. В результате дефицита витамина B_1 снижается встраивание липидов в миелин, нарушается биосинтез и метаболизм нейромедиаторов, в нейронах образуются зоны с лактат-ацидозом и внутриклеточным накоплением кальция, которые потенцируют нейротоксический эффект алкоголя [11].

В большинстве случаев развитию острой или подострой алкогольной ПНП предшествуют разной продолжительности период запоя, отсутствие полноценного питания, потеря массы тела. У многих пациентов имеются и другие проявления дефицита тиамина – энцефалопатия Верника–Корсакова, дилатационная кардиомиопатия.

При тиамин-дефицитной ПНП в отличие от токсической, как правило, отмечается острое или подострое развитие симптомов, хотя возможно и медленное прогрессирование. Начальным проявлением заболевания может быть ощущение онемения в дистальных отделах ног, однако у большинства пациентов вследствие поражения толстых миелинизированных волокон периферических нервов разви-

ваются выраженные нарушения глубокой чувствительности, проявляющиеся синдромом сенситивной атаксии (ощущением «подушки» под ногами, неустойчивостью при ходьбе, усиливающейся при закрывании глаз). Нарушения различных видов чувствительности отмечаются и в дистальных отделах рук.

Особенностью тиамин-дефицитной ПНП являются также раннее развитие и доминирование в клинической картине двигательных нарушений. Слабость мышц конечностей и сенситивная атаксия могут быть значительно выражены, ограничивая способность больных к самостоятельному передвижению. Болевой синдром и вегетативная дисфункция при данной форме ПНП встречаются реже и менее выражены, чем при хронической токсической АПН.

При неврологическом исследовании в случаях тиамин-дефицитной ПНП выявляются периферический нижний, преимущественно дистальный, парапарез или тетрапарез, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности по полиневропатическому типу, сенситивная атаксия. Характерно снижение или выпадение сухожильных и периостальных рефлексов. У части больных могут поражаться черепные нервы, что проявляется легкими бульбарными и глазодвигательными нарушениями.

Наиболее распространенной является смешанная форма алкогольной ПНП, при которой сочетаются признаки токсической и тиамин-дефицитной ПНП.

Клинические проявления алкогольной ПНП неспецифичны, поэтому при установлении диагноза важна оценка наркологического статуса и характера питания пациента. Лабораторные показатели, как правило, отражают степень поражения печеночной ткани вследствие алкогольной интоксикации. Ранними признаками поражения печени являются повышенный уровень печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) и гамма-глутаматтранспептидазы. Для выявления дефицита тиамина и других витаминов группы В проводится исследование их концентрации в сыворотке крови. При дефиците витаминов группы В отмечается также снижение транскетолазной активности эритроцитов, коррелирующее с уровнем тиамина в крови [12].

Основным инструментальным методом диагностики алкогольной ПНП является электронейромиография (ЭНМГ), которая позволяет определить уровень, характер и степень поражения периферических нервов. Для алкогольной ПНП характерна симметричная сенсорно-моторная, преимущественно дистальная, аксонопатия с признаками вторичной миелинопатии. При ЭНМГ выявляется снижение амплитуды моторных и сенсорных ответов при стимуляции нервов, что указывает на поражение осевых цилиндров нервных волокон – аксонопатию. Также отмечается уменьшение скорости распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей, являющееся признаком миелинопатии. Указанные изменения могут быть выявлены и у пациентов, не имеющих клинических проявлений алкогольной ПНП, т. е. в субклинической стадии заболевания [13–15].

В диагностике различных клинических форм алкогольной ПНП используется также игольчатая миография (ЭМГ), которая позволяет количественно оценить параметры потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ) и выявить признаки денервационной спонтанной активности в скелетной мышце (положительные острые волны и потенциалы фибрилляций), обусловленные поражением аксона.

Однако отсутствие патологических изменений по данным ЭНМГ не означает отсутствия поражения периферических нервов. ЭНМГ позволяет оценить функциональное состояние толстых миелинизированных волокон периферических нервов, в то время как у пациентов с хронической токсической алкогольной ПНП преимущественно страдают тонкие слабо миелинизированные или немиелинизированные волокна. В этих случаях ЭНМГ-показатели могут оставаться в пределах нормы. Для диагностики поражения тонких волокон периферических нервов используются следующие методики – количественное сенсорное тестирование, лазерные вызванные потенциалы, вызванные потенциалы на термическую стимуляцию, исследование интраэпидермальных нервных волокон.

Учитывая многофакторность патогенеза алкогольной ПНП, а также сочетанное поражение печени и желудочно-кишечного тракта, терапия во всех случаях требует комплексного подхода.

Обязательным условием эффективного лечения алкогольной ПНП, как и других проявлений алкогольной болезни, являются отказ от употребления алкоголя, восстановление полноценного сбалансированного питания.

Учитывая доказанную роль оксидантного стресса в патогенезе алкоголь-индуцированного поражения периферических нервов, обоснованным является использование антиоксидантов. Широко применяются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. У многих пациентов, страдающих хронической токсической алкогольной ПНП, отмечается невропатический болевой синдром. Для лечения невропатической боли используются препараты из группы антидепрессантов и антиконвульсантов, а также их комбинации.

Основу патогенетической терапии алкогольной ПНП составляют витамины группы В, так как доказано, что снижение концентрации тиамина (и в ряде случаев и других витаминов группы В) в крови отмечается у 40–80% лиц с хроническим алкоголизмом. Перед началом терапии рекомендуется определение уровня тиамина в крови или активности транскетолазы эритроцитов [16]. В клинической практике для лечении алкогольной ПНП наиболее часто используют комбинированные препараты витаминов группы В. Помимо тиамина, в их состав входит пиридоксин (витамин B_6) и цианокобаламин (витамин B_{12}). В контролируемых исследованиях доказана эффективность комплекса витаминов группы В в терапии позитивных и негативных симптомов алкогольной ПНП [16]. Целесообразно использовать жирорастворимое производное тиамина – бенфотиамин, который значительно лучше, чем водорастворимый витамин B_1, всасывается в кишечнике и проникает через гематоневральный барьер, создавая тем самым более высокую внутриклеточную концентрацию его активных метаболитов. Учитывая, что дефицит тиамина при алкогольной ПНП во многих случаях развивается вследствие нарушенного всасывания в кишечнике, лечение тяжелых форм заболевания следует начинать с парентерального введения витамина B_1 с последующим переходом на прием пероральных форм тиамина.

Алкогольная миопатия

Вторым наиболее частым осложнением хронической алкогольной интоксикации является алкогольная миопатия

(АМ). В настоящее время АМ рассматривают как самостоятельную нозологическую форму, которая развивается независимо от других проявлений алкогольной болезни, таких как поражение печени, сердечной мышцы, синдром мальабсорбции, а также алкогольная ПНП, но может с ними сочетаться. В МКБ-10 АМ отведена отдельная рубрика, однако единых диагностических критериев до настоящего времени не разработано.

Различают несколько клинических форм АМ, объединенных собирательным термином – «алкоголь-индуцированное поражение мышц» (АИПМ). Выделяют три основные формы поражения мышечной ткани вследствие интоксикации этанолом – острую (1–5% больных), хроническую АМ и алкогольную кардиомиопатию (15–35%). [17].

Наиболее частой формой АИПМ является хроническая АМ, которая встречается у 40–60% пациентов. Несмотря на распространенность, патогенез хронической АМ изучен недостаточно.

Клинически хроническая АМ характеризуется прогрессирующей слабостью и гипотрофией проксимальных групп мышц конечностей, затруднениями при ходьбе, болезненными судорогами мышц ног.

Диагностика хронической АМ сопряжена с рядом проблем. Во-первых, хроническая форма АМ не сопровождается повышением уровня креатинфосфокиназы в плазме крови, во-вторых, при проведении ЭМГ не выявляются характерные для мышечного уровня поражения изменения (уменьшение амплитуды и длительности ПДДЕ, увеличение числа полифазных ПДДЕ). Все это отличает ее от острой АМ и других форм прогрессирующих миодистрофий. «Золотым стандартом» диагностики хронической АМ является биопсия проксимальных мышц конечностей (дельтовидная, четырехглавая мышцы бедра) с последующим иммуногистохимическим и морфометрическим исследованием. С помощью специфических моноклональных антител проводят типирование различных изоформ тяжелых цепей миозина в мышечных волокнах с последующей количественной оценкой площади их поперечного сечения [18].

В ряде экспериментальных исследований показано, что морфологической основой хронической АМ является атрофия мышечных волокон при отсутствии признаков фиброза, некроза и воспалительной инфильтрации. Преимущественно страдают волокна II типа (быстрые гликолитические и окислительно-гликолитические) и в меньшей степени – волокна I типа (медленные с аэробным типом метаболизма). Доказано, что степень мышечной атрофии у мужчин пропорциональна длительности злоупотребления алкоголем и не зависит от дозы [19]. При более длительном употреблении алкоголя степень вовлечения в патологический процесс мышечных волокон I типа увеличивается.

Установлено, что поражение мышечной ткани носит прогредиентный характер и при тяжелой хронической АМ даже через 5 лет после отмены алкоголя не происходит регресса клинических и морфологических признаков заболевания.

Результаты многочисленных исследований показали, что основной причиной атрофии мышечных волокон при хроническом употреблении алкоголя является снижение синтеза белка, в то время как активность протеолиза не меняется или повышается незначительно. В то же время ряд авторов предполагает большую роль процессов протеолиза в генезе хронической АМ у женщин, что, возможно, приводит к более раннему развитию атрофии мышечных волокон [20, 21]. В ряде исследований установлено, что в случаях хронической АМ происходит снижение синтеза не только основного сократительного белка миозина, но и белков цитоскелета, таких как актин, десмин, тропонин, небулин, а также белков саркомерного цитоскелета титина и небулина, обеспечивающих условия для взаимодействия актина и миозина [22].

Известно, что снижение синтеза белка при АМ обусловлено главным образом уменьшением интенсивности трансляционных процессов на рибосомах. Кроме того, снижение синтеза белка в скелетной мышце происходит вследствие нарушения процессов его системной регуляции. К основным системным регуляторам синтеза белка в мышце относят соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста I (IGFI) и его основной связывающий белок. В экспериментальных исследованиях установлено, что хроническое употребление алкоголя снижает уровень циркулирующего в крови IGFI в основном из-за снижения скорости синтеза и секреции его печенью [23, 24]. IGFI – важный системный регулятор анаболических процессов в мышце, поэтому уменьшение его содержания в системном кровотоке может вызывать снижение синтеза белка и, как следствие – атрофию мышечных волокон. Действие IGFI в мышечном волокне реализуется посредством сложного каскада сигнальных молекул, ведущей из которых является фермент mTOR (mammalian target of rapamycin) – протеинкиназа, играющая важную роль в передаче сигнала о синтезе белка в скелетной мышце. Показано, что хроническое употребление алкоголя обусловливает токсическое поражение ряда ключевых звеньев сигнальной системы mTOR [25]. Наиболее изученной мишенью mTOR-системы является рибосомальная киназа P70 S6K, которая индуцирует синтез белка на рибосомах. Еще одним маркером белкового синтеза с альтернативным путем передачи сигнала от IGFI является киназа P90 RSK. В экспериментальных исследованиях показано, что при острой и хронической алкогольной интоксикации снижаются как общее количество, так и уровень фосфорилирования и содержание активной формы киназ P70 S6K и P90 RSK [26]. Особого внимания заслуживает то, что указанные биохимические изменения выявляются и у пациентов без морфологически подтвержденной атрофии мышечных волокон [25]. В дальнейшем возможно использование определения уровня IGFI в плазме крови для ранней скрининговой диагностики хронической АМ. Помимо IGFI, mTOR-комплекс может быть активирован аминокислотой лейцин. В эксперименте у предварительно алкоголизированных лабораторных животных применение лейцин-содержащей аминокислотной смеси приводило к ускорению процессов восстановления размеров быстрых мышечных волокон [27]. Необходимо дальнейшее изучение эффективности лейцина в отношении восстановления атрофированных мышечных волокон у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией и возможности использования лейцин-содержащих аминокислотных смесей в терапевтических целях.

В настоящее время обсуждается прямое токсическое действие этанола и его основного метаболита ацетальдегида на сократительные белки скелетных мышц и миокарда, на различные структуры и органеллы мышечной клетки [18, 28]. В ряде исследований показаны изменение нормального

строения, укрупнение и дезорганизация структуры крист митохондрий, ведущие к нарушению их функций, угнетению антиоксидантной защиты клетки на фоне хронической алкогольной интоксикации [29]. Этанол и особенно ацетальдегид способны непосредственно повреждать мембраны мышечной клетки и саркоплазматического ретикулума за счет образования комплексов с белками.

В многочисленных исследованиях выявлено нарушение внутриклеточного обмена кальция в миоцитах при хронической алкогольной интоксикации. В экспериментах на лабораторных животных было показано, что образуемые ацетальдегидом стабильные комплексы с белками локализуются внутри или около сарколеммы, что вызывает повышение ферментной активности Ca^{2+}-АТФ-азы саркоэндоплазматического ретикулума (SERCA), нарушение функционирования Na^{+}-, K^{+}-насоса и потенциал-зависимых кальциевых каналов, приводящее к снижению сократительной функции мышечного волокна или его гибели. Выявлена существенная роль провоспалительных цитокинов и оксидантного стресса в патогенезе многих проявлений алкогольной болезни, в том числе хронической АМ. Установлено, что системная воспалительная реакция в организме может быть вызвана как непосредственно этанолом, так и активацией свободных радикалов, вырабатываемых в процессе его метаболизма. Ацетальдегид подавляет активность внутриклеточных антиоксидантных систем путем ингибирования супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, результатом чего является повышение уровня токсичного малондиальдегида. Одним из основных нейротрансмиттеров в мышечной ткани является ацетилхолин. Доказано, что оксидантный стресс ингибирует активность и уменьшает продукцию ацетилхолинэстеразы в клетке, что само по себе вызывает развитие атрофического процесса в мышце. Ряд исследователей связывает большую подверженность атрофии мышечных волокон II типа при хронической АМ с более низким уровнем их эндогенной антиоксидантной защиты по сравнению с волокнами I типа, что объясняется различиями основного пути метаболизма этих двух типов волокон [18, 28]. С учетом полученных данных возможно использование в лечении хронической АМ антиоксидантов, в частности препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты.

В 2009 г. в США проведено исследование, целью которого была попытка уменьшить выраженность оксидантного стресса и степени мышечной атрофии путем обогащения рациона алкоголизированных крыс предшественником глутатиона процистеином. В результате установлено, что выраженность мышечной атрофии у крыс, получавших добавку к пище в виде процистеина, меньше, чем у крыс, получавших только алкоголь. Кроме того, процистеин стимулировал экспрессию анаболических факторов, таких как IGFI, цилиарный нейротрофический фактор роста, кардиотропин 1 [30]. Полученные данные открывают новые возможности для применения предшественников глутатиона (процистеина, N-ацетилцистеина, S-аденозилметионина) в лечении хронической АМ.

Уменьшение концентрации витамина D в сыворотке крови у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией также может иметь значение в развитии АМ [31]. Однако конкретные механизмы действия витамина D в случаях хронической АМ и, следовательно, возможность применения его в терапевтических целях остаются неясными.

Установлено, что при хронической алкогольной интоксикации наблюдается уменьшение количества миоядер, на матрице ДНК которых синтезируется мРНК, содержащая информацию о структуре синтезируемых белковых молекул [18, 19, 32]. Увеличение числа миоядер возможно только на фоне пролиферации клеток-миосателлитов – одноядерных клеток, которые прилегают к мышечным волокнам и до определенного момента остаются неактивными. Активация таких покоящихся стволовых клеток, их дифференцировка в миобласты, пролиферация с последующим слиянием с мышечным волокном и увеличением его ядерного пула рассматриваются как возможный механизм увеличения интенсивности синтеза белка. В ряде исследований выявлено не только уменьшение количества клеток-миосателлитов у больных с признаками атрофии мышечных волокон, но и нарушение процессов их дифференцировки в миобласты и слияния с мышечным волокном, что приводит к уменьшению регенераторного потенциала мышечного волокна под воздействием хронической алкогольной интоксикации. Кроме того, доказано уменьшение под влиянием алкоголя экспрессии мышечно-специфических транскрипционных факторов, таких как миогенин, MyoD, MRF4, и усиление активности Notch-сигнального пути, который ингибирует дифференцировку клеток-миосателлитов [18, 19, 32]. M.A. Arya и соавт. [33] установили, что использование ингибиторов Notch-сигнального пути, в частности ингибитора гамма-секретазы, уменьшает выраженность нарушений дифференцировки клеток-миосателлитов и морфологических изменений в миофибриллах, вызванных действием алкоголя, что в дальнейшем также может быть использовано в терапевтических целях.

Несомненный интерес представляет исследование A.M. Pruznak и соавт. [34], в котором были выявлены уменьшение синтеза белка и усиление процессов протеолиза в икроножной мышце крыс при продолжительной инфузии алкоголя в желудочковую систему головного мозга при отсутствии алкоголя в системном кровотоке. Полученные результаты позволяют предположить наличие ранее не известного механизма развития мышечной атрофии при хроническом алкоголизме, опосредуемого ЦНС.

В настоящее время основу лечения хронической АМ составляет отказ от алкоголя. Обсуждается возможный терапевтический эффект антиоксидантов, лейцин-содержащих аминокислотных смесей, предшественников глутатиона. Однако патогенез хронической АМ изучен недостаточно. Дальнейшие клинические и экспериментальные исследования механизмов развития атрофического процесса в скелетных мышцах при хронической алкогольной интоксикации позволят разработать новые патогенетически обоснованные методы лечения.

Таким образом, алкогольная болезнь и ее наиболее частые проявления – алкогольная ПНП и АМ – представляют собой значительную социальную и медицинскую проблему ввиду высокой распространенности, в том числе у лиц молодого возраста, и существенного ухудшения качества жизни пациентов. Особую актуальность в последние годы приобретает изучение роли гендерного фактора в развитии нервно-мышечных нарушений на фоне хронической алкогольной интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. www.who.int// Global status report on alcohol and health 2014.
2. Пауков ВС, Беляева НЮ, Воронина ТМ. Алкоголизм и алкогольная болезнь. Терапевтический архив. 2001;73(2):65–7. [Paukov VS, Belyaeva NYu, Voronina TM. Alcoholism and alcoholic disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2001;73(2):65–7. (In Russ.)].
3. Ангельчева ОИ, Зиновьева ОЕ, Яхно НН. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме. Учебное пособие. Москва: МЕДпресс-Информ; 2009. 70 с. [Angel'cheva OI, Zinov'eva OE, Yakhno NN. *Nervno-myshechnye narusheniya pri khronicheskom alkogolizme. Uchebnoe posobie* [Neuromuscular disorders in chronic alcoholism. Tutorial]. Moscow: MEDpress-Inform; 2009. 70 p.]
4. Зиновьева ОЕ, Шенкман БС. Алкогольная миопатия. Неврологический журнал. 2007;(5):4–8. [Zinov'eva OE, Shenkman BS. Alcoholic myopathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;(5):4–8. (In Russ.)].
5. Hillbom M, Wennberg A. Prognosis of alcoholic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 Jul;47(7):699–703.
6. Левин ОС. Полинейропатии. Клиническое руководство. Москва: Медицинское информационное агентство; 2005. 496 с. [Levin OS. *Polineiropatii. Klinicheskoe rukovodstvo* [Polyneuropathy. Clinical guidelines]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005. 496 p.]
7. Guru SC, Shetty KT, Shankar SK. Effect of chronic ethanol ingestion on phosphate content of neurofilament proteins and neurofilament associated protein phosphatase in rat spinal cord. *Neurochem Res*. 1991 Nov;16(11):1193–7.
8. Строков ИА, Алексеев ВВ, Айзенберг ИВ, Володина АВ. Острая алкогольная полиневропатия. Неврологический журнал. 2004;9(1):45–50. [Strokov IA, Alekseev VV, Aizenberg IV, Volodina AV. Acute alcoholic polyneuropathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004;9(1):45–50. (In Russ.)].
9. Vittadini G, Buonocore M, Colli G, et al. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol*. 2001 Sep-Oct;36(5):393–400.
10. Kucera P, Balaz M, Varsik P, Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. *Bratisl Lek Listy*. 2002;103(1):26–9.
11. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Mar;73(3):348–62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x.
12. Windebank AJ. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. In: Periferal Neuropathy. 3rd ed. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, editors. Philadelphia: WB Saunders Co; 1993. P. 1310–21.
13. Ходулев ВИ, Нечипуренко НИ, Марченко СВ. Электронейромиографическая характеристика алкогольной полиневропатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999:(12):47–9. [Khodulev VI, Nechipurenko NI, Marchenko SV. EMG characteristics of alcoholic polyneuropathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999:(12):47–9. (In Russ.)].
14. Behse F, Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological, and biopsy findings. *Ann Neurol*. 1977; 2:95–110.
15. Blackstock E, Rushworth G, Gath D. Electophysiological studies in alcoholism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972 Jun;35(3):326–34.
16. Казанцева ЮВ, Зиновьева ОЕ. Алкогольная полиневропатия: патогенез, клиника, лечение. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012;(1):26–30. [Kazantseva YuV, Zinov'eva OE. Alcoholic polyneuropathy: pathogenesis, clinic, treatment. *Effective pharmacotherapy. Nevrologiya i psikhiatriya*. 2012;(1):26–30. (In Russ.)].
17. Preedy VR, Crabb DW, Farres J, et al. Alcoholic myopathy and acetaldehyde. *Novartis Found Symp*. 2007;285:158–77; discussion 177–82, 198–9.
18. Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol*. 2001 Nov;8(6):677–87.
19. Sharma SC, Ray RC, Banerjee AK, Lakshmanan C. Chronic muscle wasting in alcoholics – a histochemical and biochemical study. *Indian J Pathol Microbiol*. 1990 Jul;33(3):244–9.
20. Mantle D, Falkous G, Peters TJ, Preedy VR. Effect of ethanol and acetaldehyde on intracellular protease activities in human liver, brain and muscle tissues in vitro. *Clin Chim Acta*. 1999 Mar;281(1–2):101–8.
21. Showalter CJ, Engel AG. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve*. 1997 Mar;20(3):316–22.
22. Hunter RJ, Neagoe C, Jarvelainen HA, et al. Alcohol affects the skeletal muscle proteins, titin and nebulin in male and female rats. *J Nutr*. 2003 Apr;133(4):1154–7.
23. Lang CH, Frost RA. Role of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding proteins in the catabolic response to injury and infection. Anabolic and catabolic signals. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002 May;5(3):271–9.
24. Nguyen VA, Le T, Tong M, et al. Insulin/IGF signaling in experimental alcohol-related myopathy. *Nutrients*. 2012 Aug;4(8):1058–75. Epub 2012 Aug 20.
25. Lang CH, Pruznak AM, Nystrom GJ, Vary TC. Alcohol-induced decrease in muscle protein synthesis associated with increased binding of mTOR and raptor: Comparable effects in young and mature rats. *Nutr Metab (Lond)*. 2009 Jan 20;6:4. doi: 10.1186/1743-7075-6-4.
26. Lang CH, Pruznak AM, Deshpande N, et al. Alcohol intoxication impairs phosphorylation of S6K1 and S6 in skeletal muscle independently of ethanol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Nov;28(11):1758–67.
27. Lang CH, Frost RA, Deshpande N, et al. Alcohol impairs leucine-mediated phosphorylation of 4E-BP1, S6K1, eIF4G, and mTOR in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Dec;285(6):E1205–15. Epub 2003 Aug 26.
28. Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, Martin-Gonzalez MC, et al. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 28;20(40):14660–71. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14660.
29. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, et al. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med*. 2010 Oct;16(10):1152–6. doi: 10.1038/nm.2214. Epub 2010 Sep 19.
30. Otis JS, Guidot DM. Procysteine stimulates expression of key anabolic factors and reduces plantaris atrophy in alcohol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Aug;33(8):1450–9. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.00975.x. Epub 2009 May 4.
31. Wijnia JW, Wielders JP, Lips P, et al. Is vitamin D deficiency a confounder in alcoholic skeletal muscle myopathy? *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Jan;37 Suppl 1:E209–15. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01902.x. Epub 2012 Dec 14.
32. Sacanella E, Fernandez-Sola J, Cofan M, et al. Chronic alcoholic myopathy: diagnostic clues and relationship with other ethanol-related diseases. *QJM*. 1995 Nov;88(11):811–7.
33. Arya MA, Tai AK, Wooten EC, et al. Notch pathway activation contributes to inhibition of C2C12 myoblast differentiation by ethanol. *PLoS One*. 2013 Aug 20;8(8):e71632. doi: 10.1371/journal.pone.0071632. eCollection 2013.
34. Pruznak AM, Nystrom J, Lang CH. Direct Central Nervous System Effect of Alcohol Alters Synthesis and Degradation of Skeletal Muscle Protein. *Alcohol Alcohol*. 2013 Mar-Apr;48(2):138–45. doi: 10.1093/alcalc/ags113. Epub 2012 Oct 18.

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

Дамулин И.В.
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Падения и мозжечковая атаксия

В статье рассматриваются основные причины, приводящие к падениям. Независимо от причины, их вызвавшей, падения сами по себе могут приводить к тяжелой дезадаптации больных в повседневной жизни. Примерно в 1 из 10 случаев они сопровождаются тяжелыми повреждениями, включая переломы (наиболее часто проксимальных отделов бедренной и плечевой кости, дистальных отделов рук, костей таза, позвонков), субдуральную гематому, тяжелые травмы мягких тканей и головы. Подчеркивается многофакторность этого процесса. Особое внимание уделено поражению мозжечка и его связей, которое может сопровождаться падениями. Клинически это проявляется в основном нарушениями ходьбы. Ходьба является результатом взаимодействия трех функций – локомоции, поддержания равновесия (баланса) и адаптивных реакций. Помимо синергий, связанных с локомоцией и поддержанием равновесия, на стояние в покое и ходьбу значительное влияние оказывают следующие факторы: информация о положении тела и состоянии внешней среды (проприоцептивная, вестибулярная, зрительная), способность к интерпретации и интеграции этой информации, способность мышечно-суставной системы к осуществлению движений, способность эти движения оптимально модулировать с учетом конкретной ситуации и способность выбирать и адаптировать синергии с учетом внешних факторов и способностей и цели индивида.
Детально рассматриваются клинические признаки поражения мозжечка и его связей. Подчеркивается, что эти структуры участвуют в осуществлении не только движений, но и когнитивных функций. Приведены основные симптомы, позволяющие диагностировать мозжечковую дисфункцию. Симптоматика при мозжечковых поражениях, как правило, наиболее выражена при внезапном изменении направления движения или попытке начать ходьбу сразу после резкого вставания. Выраженность атактических расстройств также нарастает при попытке пациента уменьшить базу шага. Тенденция к падениям или отклонение в одну сторону (при прочих, характерных для патологии мозжечка симптомах) заставляет предположить поражение одноименного полушария мозжечка.
Рассматривается тактика ведения больных с мозжечковыми нарушениями.

Ключевые слова: *падения; мозжечковая атаксия; клинические проявления; диагностика; терапия.*
Контакты*: Игорь Владимирович Дамулин;* ***damulin@mmascience.ru***
Для ссылки: *Дамулин ИВ. Падения и мозжечковая атаксия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):86–92.*

Falls and cerebellar ataxia

Damulin I.V.
Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

The paper considers the main causes of falls. Whatever their cause is, falls may lead to severe maladjustment in everyday life. In nearly 1 out of 10 cases, they are accompanied by severe injuries, including fractures (most commonly those of the proximal femur and humerus, hands, pelvic bones, and vertebrae), subdural hematoma, and severe soft tissue and head injuries. This process is emphasized to be multifactorial. Particular emphasis is laid on the involvement of the cerebellum and its associations, which may be accompanied by falls. This is clinically manifested mainly by gait disorders. Walking is a result of an interaction of three related functions (locomotion, maintenance of balance and adaptive reactions). In addition to synergies related to locomotion and balance maintenance, standing at rest and walking are influenced by the following factors: postural and environmental information (proprioceptive, vestibular, and visual), the capacity to interpret and integrate this information, the ability of the musculoskeletal system to make movements, and the capability to optimally modulate these movements in view of the specific situation and the ability to choose and adapt synergy in terms of external factors and the capacities and purposes of an individual.
The clinical signs of damage to the cerebellum and its associations are considered in detail. These structures are emphasized to be involved not only in movements, but also in cognitive functions. The major symptoms that permit cerebellar dysfunction to be diagnosed are given. Symptoms in cerebellar injuries are generally most pronounced when suddenly changing the direction of movements or attempting to start walking immediately after a dramatic rise. The magnitude of ataxia also increases in a patient who tries to decrease the step size. Falling tendencies or bending to one side (in other symptoms characteristic of cerebellar diseases) suggest injury of the corresponding cerebellar hemisphere.
Management tactics for patients for cerebellar disorders are considered.

Key words: *falls; cerebellar ataxia; clinical manifestations; diagnosis; therapy.*
Contact*: Igor Vladimirovich Damulin;* ***damulin@mmascience.ru***
For reference: *Damulin IV. Falls and cerebellar ataxia. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7 (2):86–92.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-86-92*

Падения у лиц пожилого и старческого возраста встречаются часто, при этом с увеличением возраста риск падений увеличивается. Точную частоту падений установить трудно, так как в большинстве случаев они не приводят к тяжелым травмам и, соответственно, пациенты не обращаются за медицинской помощью. Кроме того, пожилые пациенты с когнитивными нарушениями нередко забывают подобные эпизоды. Однако данная проблема имеет большое социальное значение: падения хотя бы раз в течение года отмечаются у 30% лиц 65 лет и старше, при этом примерно у половины из них они происходят более одного раза в год [1, 2]. У пожилых больных, находящихся в стационарах и домах престарелых (т. е. требующих ухода, имеющих соматическую или неврологическую патологию), падения в течение года наблюдаются в 40–60% случаев [3, 4].

Независимо от причины, их вызвавшей, падения сами по себе могут приводить к тяжелой дезадаптации больных в повседневной жизни. Примерно у 1 из 10 пациентов они сопровождаются тяжелыми повреждениями, включая переломы (наиболее часто проксимальных отделов бедренной и плечевой кости, дистальных отделов рук, костей таза, позвонков), субдуральную гематому, тяжелые повреждения мягких тканей и головы [2]. Частое возникновение переломов у лиц пожилого и старческого возраста обусловлено остеопорозом, общим похудением, патологией суставов, особенно нижних конечностей [5]. Риск переломов вследствие падений особенно значителен, когда у пациента имеются нарушения двигательных функций (парезы, атаксия) после перенесенного инсульта.

В основе падений в пожилом и старческом возрасте могут лежать внутренние (возрастные изменения систем, поддерживающих равновесие, различные неврологические и соматические заболевания, прием лекарственных средств) и внешние (недостаточная освещенность, крутые лестницы и т. п.) причины. В отличие от лиц молодого возраста у пожилых пациентов лишь 14–15% падений обусловлены исключительно внешними причинами, например падения на обледеневшем тротуаре. В остальных случаях падения связаны с внутренними факторами [6]. Риск возникновения падений и их осложнений существенно выше у больных, длительно находившихся на постельном режиме. Продолжительная иммобилизация сопровождается остеопорозом, мышечной слабостью, нередко социальной изоляцией и развитием депрессии [5].

Одна из наиболее частых причин падений – поражение мозжечка и его связей. Клинически это проявляется в основном нарушениями ходьбы. Ходьба является результатом взаимодействия трех связанных между собой функций – локомоции, поддержания равновесия (баланса) и адаптивных реакций. В основе локомоции лежит последовательное осуществление ряда стереотипных сокращений мышц туловища и конечностей (синергий), приводящее к шаговой реакции. При этом для осуществления ходьбы структуры ЦНС должны обладать способностью к инициации и прекращению ходьбы, изменению ее паттерна (включая скорость и ускорение движения) с целью адаптации к изменениям поверхности, по которой идет человек, поворотам и изменению направления движения. Поддержание равновесия (баланс) включает постуральные реакции (синергии), необходимые для сохранения вертикального положения при стоянии и ходьбе. Само по себе стояние – активный процесс, при котором в норме колебания центра тяжести не выходят за площадь опоры (базы), обусловленной положением стоп на плоскости. Предвосхищающие (предупреждающие) постуральные реакции заключаются в активации соответствующих планируемому движению групп постуральных мышц, предотвращающих возможные нарушения равновесия, связанные с произвольным движением. Например, при нахождении индивида в вертикальном положении активация мышц спины и нижних конечностей предшествует планируемому произвольному движению рук с целью сохранить это вертикальное положение. Реактивные постуральные синергии обеспечивают поддержание равновесия в условиях неожиданного внешнего воздействия и основываются на информации, передаваемой от рецепторов, свидетельствующей о возможности смещения центра тяжести за границы площади опоры. Адаптивные реакции обеспечивают тонкую «настройку» систем локомоции и поддержания равновесия к внешним условиям. Паттерн ходьбы в любой промежуток времени зависит от внешней информации (перцепции), состояния организма (наличие заболеваний, удобство или неудобство обуви, одежды и т. п.) и поставленной цели. Помимо синергий, связанных с локомоцией и поддержанием равновесия, на стояние в покое и ходьбу значительное влияние оказывают следующие факторы: информация о положении тела и состоянии внешней среды (проприоцептивная, вестибулярная, зрительная), способность к интерпретации и интеграции этой информации, способность мышечно-суставной системы к осуществлению движений, способность эти движения оптимально модулировать с учетом конкретной ситуации и способность выбирать и адаптировать синергии с учетом внешних факторов и способностей и цели индивида.

Термин «атаксия» (в переводе с греческого – «не имеющий цели») используется для обозначения дезорганизованных, плохо скоординированных или неловких движений, не связанных с парезом, нарушениями мышечного тонуса или насильственными движениями. Атаксия может проявляться расстройствами поддержания равновесия и ходьбы, включая пошатывание, нарушениями координации движений.

Среди причин атаксии поражения мозжечка занимают наиболее важное место. Мозжечок является ключевой структурой ЦНС, обеспечивающей координацию движений. В норме он участвует в организации движений (в том числе тонких движений пальцев рук), а также регулирует мышечный тонус, обеспечивая поддержание позы. Мозжечок не является первично двигательной структурой. Филогенетически он развивается из соматосенсорной (первичной вестибулярной) коры, а функционально крайне тесно связан с вестибулярной системой и пропроцептивными путями [7]. Значительного развития мозжечок достигает у птиц, у которых он играет важную роль в поддержании равновесия и ориентации в пространстве. Однако особенно велика роль мозжечка у млекопитающих, у которых он участвует в поддержании равновесия и обеспечивает тонкие движения конечностей. При этом развитие мозжечка и полушарий мозга происходит параллельно. Он тесно связан с пирамидной и экстрапирамидной системами, а также с ретикулярной формацией ствола головного мозга и обеспечивает двигательный контроль (так называемый мозжечковый уровень двигательного контроля) [8].

Особенности диагностики мозжечковой атаксии

Симптоматика, возникающая при поражении мозжечка, никогда не ограничивается отдельной мышцей, мышечной группой или каким-либо отдельным движением, а носит существенно более распространенный характер.

Классические проявления мозжечковой атаксии, помимо нарушений поддержания равновесия и расстройств ходьбы, также включают дисметрию (гипо- и гиперметрию), диссинергию (нарушение согласованной работы различных мышц), дисдиадохокинез, интенционный и постуральный тремор (частотой 3–5 Гц), нистагм. У этой категории больных отмечаются значительные трудности при осуществлении различных этапов быстрых целенаправленных движений (начало, выполнение, завершение). Движение в ответ на команду начинается с некоторой задержкой, а величина его ускорения снижена. При приближении к цели отмечается усиление дрожания, приводящее к мимопопаданию (интенционное дрожание). При этом степень интенционного дрожания носит скорость-зависимый характер. При мозжечковой атаксии нарушается способность быстро менять силу движений, что проявляется расстройствами торможения и ускорения произвольных движений. Больной может совершить движение с избыточной амплитудой (гиперметрия) либо, напротив, непроизвольно остановить движение, не достигнув цели (гипометрия). В основе гиперметрии лежит ошибочное исполнение движения, в основе гипометрии – гиперкомпенсация имеющихся расстройств, в частности тремора, обусловленного поражением мозжечка, или нарушения синхронной работы мышц-антагонистов. Речь пациента с мозжечковым поражением нередко напоминает речь пьяного человека.

При поражении мозжечка могут возникнуть мышечная гипотония, наиболее выраженная в верхних конечностях, а также повышенная мышечная утомляемость. При остро развившемся мозжечковом поражении мышечная гипотония регрессирует в течение нескольких дней, реже – недель. При этом жалобы на снижение мышечного тонуса у пациентов с мозжечковым поражением практически во всех случаях отсутствуют. Даже при физикальном осмотре связанная с поражением мозжечка гипотония выявляется редко, особенно при его двустороннем поражении и медленно прогрессирующем течение патологического процесса. Следует учитывать и то, что причиной мышечной гипотонии может быть сопутствующее поражению мозжечка повреждение спинного мозга, спинномозговых корешков или периферических нервов, что характерно, в частности, для военной травмы.

Пациенты с мозжечковым поражением нередко отмечают нарастание выраженности атактических расстройств на фоне утомления (бессонная ночь, чрезмерная физическая нагрузка и т. д.). Сама по себе повышенная утомляемость у пациентов с мозжечковой атаксией не связана с собственно мышечными нарушениями, а носит центральный характер. По проявлениям и, возможно, механизму возникновения она напоминает синдром хронической усталости.

Кроме того, у пациентов с мозжечковым поражением нередко отмечаются снижение внимания и замедленность мышления. Имеются данные, свидетельствующие о роли мозжечка и его связей в осуществлении когнитивных и эмоционально-аффективных функций, что не вызвано собственно мозжечковым двигательным дефектом [9–11]. Наиболее значительные когнитивные расстройства возникают при поражении задних отделов и червя мозжечка, особенно при его остром поражении (например, в острую фазу инсульта) [11]. В существенно меньшей степени когнитивные и эмоциональные расстройства выражены после завершения острой фазы заболевания (например, через 3–4 мес после развития инсульта) и при медленно нарастающем и ограниченном мозжечковом поражении. Среди встречающихся при поражении мозжечка когнитивных синдромов следует отметить нарушения исполнительных функций (способность к планированию, абстрактное мышление, беглость речи), расстройства зрительно-пространственных функций и речевые нарушения (диспросодия, аграмматизм, легкие нарушения называния) [11]. Кроме того, возможно возникновение эмоционально-личностных расстройств, проявляющихся, в частности, вспыльчивостью и несдержанностью. Однако у больных с мозжечковым поражением отсутствуют (во всяком случае, в выраженной степени) такие «кортикальные» нейропсихологические феномены, как афазия, апраксия и агнозия. Считается, что когнитивные и эмоционально-личностные расстройства, возникающие при поражении мозжечка, отличаются от других субкортикальных нейропсихологических синдромов сочетанием нарушения исполнительных функций, пространственных, специфических речевых и аффективных расстройств [11].

Клиническая оценка мозжечковой атаксии

Пациенты с нарушениями равновесия и ходьбы в подавляющем большинстве случаев предъявляют жалобы на пошатывание при ходьбе и падения. Иногда больные отмечают замедленность ходьбы, связанную с опасением падения. При беседе с врачом больной может описывать пошатывание при ходьбе как «головокружение», хотя на самом деле вестибулярных расстройств у него нет. Само по себе головокружение может быть результатом широкого спектра различных состояний, включая психиатрические заболевания [12].

При опросе пациентов важно выяснить, нарастает ли атаксия в темноте. В отличие от мозжечковой атаксии при сенситивной и вестибулярной атаксии симптоматика нарастает в условиях плохой видимости. Однако нарастание выраженности атаксии при закрывании глаз, характерное для сенситивной атаксии, отмечается и при мозжечковых поражениях, хотя и в существенно меньшей степени. Зрительная информация влияет на точность и временные характеристики тонких движений у пациентов с мозжечковыми нарушениями.

Перед проведением клинического исследования координаторных функций следует оценить двигательную и сенсорную сферу пациента, поскольку наличие пареза или сенсорного дефекта может значительно затруднить трактовку результатов выполнения координаторных проб.

Для оценки равновесия и ходьбы важно оценить ее скорость, длину шага, расстояние между стопами при стоянии и ходьбе, возможное наличие трудностей инициации ходьбы, способность совершать повороты. Кроме того, пациента следует спросить, не возникает ли у него трудностей при вставании со стула или постели. Если имелись падения, нужно тщательно выяснить их характер.

Оценка стояния и ходьбы является принципиально важной для диагностики мозжечковых нарушений. При не-

которых дегенеративных мозжечковых заболеваниях атаксия, выявляемая при ходьбе, может быть единственным патологическим признаком. Примерно в 40% случаев поражение червя мозжечка проявляется только туловищной атаксией и не сопровождается атаксией в конечностях, дизартрией или нистагмом. Подобная клиническая картина, характеризующаяся только атаксией при ходьбе, может встречаться при алкогольных поражениях мозжечка с атрофией передних отделов червя.

Чтобы оценить ходьбу, пациента просят пройти по прямой, затем совершить поворот. При мозжечковых нарушениях отмечаются характерные расстройства в виде ходьбы с широко расставленными ногами, выраженного пошатывания и отклонения от прямой линии. Длина шага уменьшается, сами шаги нерегулярные и неодинаковой длины. При этом в отличие от экстрапирамидных расстройств (паркинсонизма) темп ходьбы существенно не снижается. Нерегулярность шагов довольно легко выявить, попросив пациента пройти по прямой линии. Ноги при ходьбе нередко поднимаются излишне высоко и с чрезмерной силой соприкасаются с поверхностью, нарушаются синхронные движения рук. При более легких нарушениях имеющиеся изменения можно выявить при тандемной ходьбе, ходьбе спиной вперед и исключении зрительного контроля (ходьба с закрытыми глазами). Тандемная ходьба, когда пятка одной ноги приставляется к носку другой, считается одним из наиболее чувствительных тестов, помогающих выявить даже легкие мозжечковые нарушения [13, 14]. В тяжелых случаях пациент совсем не может ходить (абазия), туловищная атаксия может выявляться даже в сидячем положении, иногда в этом положении требуется внешняя поддержка.

Симптоматика при мозжечковых поражениях, как правило, наиболее выражена при внезапном изменении направления движения или при попытке начать ходьбу сразу после резкого вставания (например, со стула). Выраженность атаксии также нарастает при попытке пациента уменьшить базу шага при ходьбе. Тенденция к падениям или отклонение в одну сторону (при прочих характерных для патологии мозжечка симптомах) заставляет предположить поражение одноименного полушария мозжечка.

Также необходима оценка стояния. Наиболее значительные нарушения поддержания равновесия в вертикальном положении возникают при поражении срединных структур мозжечка, включая червь мозжечка. При умеренно выраженных мозжечковых нарушениях пациенты не могут стоять на приведенных друг к другу стопах или на одной ноге. У больных могут отмечаться трудности, когда они пытаются присесть или встать (астазия). При этом они отклоняются в сторону пораженного полушария мозжечка или кзади. Однако кратковременное преходящее пошатывание при вставании и начале ходьбы может отмечаться в некоторых случаях при повышенном внутричерепном давлении [15]. Порой даже при выраженных мозжечковых нарушениях, выявленных клинически, падения у больных отмечаются редко или совсем отсутствуют. Это свидетельствует о значительных потенциальных компенсаторных возможностях при мозжечковых поражениях. В частности, одним из компенсационных механизмов является стремление больных уменьшить длину шага при ходьбе.

Оценку постуральных рефлексов можно провести с помощью толчковых проб, слегка толкая стоящего пациента кпереди или кзади. При этом выраженность мозжечковой атаксии может уменьшиться, иногда весьма значительно, даже при небольшой внешней поддержке.

При поражении мозжечка атаксия в большей степени проявляется в верхних конечностях, чаще при выполнении сложных и быстрых движений. Для выявления таких расстройств, как дисметрия, интенционное дрожание, используется ряд проб (пальценосовая, пальцемолоточковая и т. д.). Нарушается выполнение повторных альтернативных движений руками (дисдиадохокинез), тонких движений пальцами рук, а также письмо (мегалография). Оценивая выполнение координаторных проб, следует учитывать физиологическую асимметрию: в норме различные движения (особенно быстрые альтернативные) лучше выполняются ведущей рукой. При диффузном поражении мозжечка эта асимметрия может нарастать, имитируя сугубо одностороннее поражение мозжечка.

При мозжечковом поражении возникает не только интенционный, но и ритмический тремор, захватывающий голову и туловище (титубация), который в некоторых случаях может усиливаться при закрывании глаз. Для поражения мозжечка также характерно появление скандированной речи, нистагма, больные не способны быстро остановить совершаемое движение (положительный феномен «обратного толчка»). В основе возникновения феномена «обратного толчка» лежит нарушение координированной работы мышц-агонистов и антагонистов.

Вертебробазилярная недостаточность и мозжечковая атаксия

В изолированном виде мозжечковой синдром встречается редко. При сосудистых заболеваниях головного мозга мозжечковая симптоматика обычно сопровождается признаками поражения ствола головного мозга, что вполне объяснимо, учитывая общность кровоснабжения этих структур. В отличие от инсультов в каротидной системе клинические последствия нарушений кровообращения в вертебробазилярной системе (ВБС) менее предсказуемы, что в немалой степени обусловлено анатомическими предпосылками (значительное многообразие вариантов строения сосудов ВБС) [16]. Сосуды ВБС кровоснабжают, помимо мозжечка, продолговатый мозг, мост, таламус и кору затылочных долей головного мозга. Поэтому нарушения кровообращения в ВБС (острые и хронические) могут проявляться пирамидными и чувствительными нарушениями, симптомами поражения ядер черепных нервов, атаксией, вестибулярными и бульбарными расстройствами, а также корковыми нарушениями зрения. Любопытно, что хорошо известные альтернирующие стволовые синдромы (Вебера и др.) в чистом виде встречаются редко [16].

Вестибулярные расстройства при вертебробазилярной недостаточности могут носить как периферический, так и центральный характер [16, 17]. Почти у четверти больных с сосудистыми факторами риска и изолированным тяжелым головокружением, нистагмом и атаксией имеется инфаркт мозжечка [17].

Возможно возникновение клинических признаков мозжечковой дисфункции при инсультах в бассейне контралатеральной средней мозговой артерии, что связывают с механизмом так называемого перекрестного мозжечкового диашиза и поражением кортико-понтоцеребеллярных пу-

тей [15]. Еще одним примером развития мозжечковой симптоматики без непосредственного поражения мозжечка может служить один из вариантов лакунарного инсульта, который получил название «атактический гемипарез». В этом случае в неврологическом статусе отмечаются атаксия и слабость, чаще в ноге, а причиной является лакунарный инсульт, локализованный в области внутренней капсулы или в вентральных отделах моста. Связь мозжечковых и кортикальных (преимущественно лобных) нарушений носит реципрокный характер – при поражении мозжечка возможно возникновение лобной дисфункции, контралатеральной мозжечковому поражению, что подтверждается данными методов нейровизуализации.

Наиболее частыми причинами поражения церебральных сосудов являются атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ) и кардиоэмболические нарушения, среди прочих факторов следует особо отметить различного рода манипуляции на шее (особенно ротации), проведение которых может привести к травматизации позвоночных артерий и возникновению острого нарушения мозгового кровообращения. Мозжечковые ишемические инсульты возникают преимущественно вследствие эмболии из сердца, позвоночной или основной артерии или атеротромботической окклюзии в устье мозжечковой артерии, а также по гемодинамическому механизму [16].

Ишемический инсульт в ВБС встречается в 4–5 раз реже, чем ишемический инсульт полушарной локализации, несколько чаще у мужчин, чем у женщин. Инфаркты в мозжечке составляют от 0,5 до 1,5% всех инфарктов, смертность при них составляет более 20%. Течение этих инфарктов может осложниться нарастающей внутричерепной гипертензией и сдавлением ствола головного мозга [17, 18]. На кровоизлияния в мозжечок приходится около 10% всех внутричерепных кровоизлияний, при этом летальность достигает 30% и более.

Внезапно возникшая атаксия, сопровождающаяся головной болью, встречается не только при ишемическом инсульте мозжечковой локализации, но и при кровоизлиянии в мозжечок. Помимо атаксии и головной боли, для кровоизлияния в мозжечок характерно наличие головокружения, тошноты, рвоты, нарушения уровня сознания и менингеальных симптомов (ригидность мышц шеи, симптом Кернига). При ишемическом инсульте в мозжечке, как правило, помимо мозжечкового синдрома, выявляется стволовая симптоматика (слабость мимической мускулатуры, диплопия, снижение слуха, онемение в области лица и др.). Однако нередко дифференциальная диагностика этих двух состояний представляет собой весьма сложную проблему, в подобных случаях помогают методы нейровизуализации – компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография.

В ряде случаев при инфарктах в области мозжечка возможно возникновение симптоматики, имитирующей острые периферические вестибулярные расстройства [16, 17, 19]. Возникновение подобных расстройств связывают с нарушением ингибирующего влияния мозжечка на вестибулярные ядра [19]. Атипичное течение ишемического инсульта в мозжечке отмечается почти в трети случаев. Кроме того, диагностические сложности могут возникнуть в острейшую фазу ишемического инсульта или кровоизлияния мозжечковой локализации, поскольку неврологическая симптоматика, характерная для непосредственного поражения мозжечка, на этом этапе может отсутствовать. При этом больные могут предъявлять жалобы на головокружение, тошноту или головную боль.

Транзиторные ишемические атаки (ТИА) в ВБС в большинстве случаев (более 90%) продолжаются менее 2 ч. Частота их – от одной в течение года до нескольких эпизодов в течение суток. Степень неврологических нарушений при этом также весьма вариабельна – от минимально выраженных расстройств до умеренного дефекта. Хотя пациенты активно предъявляют жалобы на один или два симптома, при неврологическом осмотре в остром периоде выявляется более разнообразная картина.

Среди неврологических нарушений, которые могут определяться в остром периоде ТИА в ВБС, следует отметить двигательные нарушения (парезы) различной степени выраженности в конечностях, слабость лицевой мускулатуры, гипестезию или парестезию в конечностях и/или лице, атаксию, головокружение, тошноту, иногда рвоту, гемианопсию. Как и при инсультах вертебробазилярной локализации, могут выявляться признаки поражения черепных нервов – диплопия, дисфагия и др. Среди атипичных проявлений ТИА в ВБС следует отметить возникновение галлюцинаций (слуховых и зрительных) и тремора. Кроме того, у больных могут отмечаться внезапно возникающие эпизоды падений, что обусловлено преходящей ишемией либо пирамидных путей в области ствола, либо парамедиальных отделов ретикулярной формации. В анамнезе у этих больных, как правило, имеются указания на аналогичные приступы, а в неврологическом статусе в острейшей стадии выявляется соответствующая симптоматика (атаксия, диплопия, гемипарез и т. д.).

Среди любопытных вариантов расстройств, в генезе которых, как считается, ведущую роль играет преходящая недостаточность кровотока в сосудах ВБС, следует упомянуть транзиторную (преходящую) глобальную амнезию. Основное ее проявление – нарушение памяти на события, произошедшие несколько часов назад. Средний возраст пациентов с транзиторной глобальной амнезией – около 60 лет, у большинства из них имеются сосудистые факторы риска. При электроэнцефалографии (ЭЭГ) во время и после приступа эпилептической активности не выявляется. Считается, что при редких эпизодах транзиторной глобальной амнезии риск последующего возникновения инсульта не возрастает.

Дифференциальная диагностика мозжечковой атаксии

Существует ряд заболеваний головного мозга, с которыми необходимо дифференцировать цереброваскулярные расстройства, протекающие с клинической картиной мозжечковой атаксии. В диагностике внутричерепной гематомы или ушиба головного мозга помогает указание на недавно перенесенную черепно-мозговую травму. Подострое развитие атаксии встречается при вирусных энцефалитах, рассеянном склерозе, паранеопластической мозжечковой дегенерации, опухолях и абсцессах задней черепной ямки и алкогольной дегенерации мозжечка. Для рассеянного склероза весьма характерно наличие в анамнезе указаний на преходящее одностороннее снижение зрения. Периодически возникающая атаксия у взрослых, помимо ТИА в ВБС,

может быть обусловлена лекарственными препаратами (фенитоин, барбитураты, карбамазепин, цитостатики, препараты лития, амиодарон, прокаинамид), интермиттирующей обструкцией желудочковой системой, компрессией церебральных структур на уровне большого затылочного отверстия, вестибулярной мигренью, рассеянным склерозом или наследственной периодической атаксией. При повышении внутричерепного давления атаксия сопровождается тошнотой, рвотой и головной болью, обычно затылочной локализации, выраженность которой нарастает при кашле, чиханьи, ходьбе (и особенно прыжках), а также в утренние часы. В диагностике большей части этих расстройств помогают методы нейровизуализации, при этом проведение МРТ более предпочтительно, чем КТ. Причиной медленно нарастающей мозжечковой атаксии являются либо наследственные, либо идиопатические дегенеративные заболевания.

Ведение больных с сосудистыми нарушениями мозжечкового генеза

Тактика ведения больных с мозжечковыми нарушениями целиком определяется их причинами. В ряде ситуаций, в частности при дефицитарных состояниях, своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют добиться полного регресса имеющихся расстройств. В других случаях, например, при наследственных дегенеративных процессах или после тяжелой черепно-мозговой травмы, возможности терапии весьма ограничены. Прогноз в значительной мере определяется потенциалом нейропластичности [20–25].

В остром периоде инсульта необходима госпитализация в специализированное отделение. Считается, что у пациентов, страдавших до возникновения инсульта АГ, нет необходимости снижать артериальное давление, если оно не превышает 200/120 мм рт. ст. и нет таких осложнений АГ, как, например, острая гипертоническая энцефалопатия. При ишемическом инсульте эффективна тромболитическая терапия. Назначают антикоагулянты и антиагреганты, нейропротекторы. При хронической сосудистой мозговой недостаточности, протекающей с преимущественным поражением сосудов ВБС, проводят коррекцию сосудистых факторов риска, назначают препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм (инстенон, трентал, циннаризин, вазобрал, винпоцетин, пирацетам, церебролизин, актовегин и др.). Патогенетически и клинически обоснованным является применение комплексных препаратов, в частности фезама (комбинация циннаризина и пирацетама). При возникновении головокружения применяют бетасерк или торекан.

Одним из весьма перспективных препаратов у данной категории больных является дипиридамол (Курантил®) [26], который снижает агрегационные свойства тромбоцитов, подавляя активность тромбоцитарной фосфодиэстеразы и ингибируя аденозиндезаминазу [26, 27]. В результате повышается содержание внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах. Вследствие накопления циклических нуклеотидов усиливается сосудорасширяющий эффект оксида азота и простациклина. Помимо действия на тромбоциты, дипиридамол улучшает деформируемость эритроцитов и подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [26]. Терапия дипиридамолом достоверно снижает риск повторного инсульта на 20,1%, в то время как применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) – на 24,4% [29]. В последнее время дипиридамол используется в комбинации с АСК [27, 28]. По эффективности в профилактике инсульта дипиридамол не уступает АСК, при его использовании не развивается бронхообструкция, поэтому в некоторых клинических ситуациях он может рассматриваться как более перспективный препарат, чем АСК [28, 29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Parry SW, Steen N, Galloway SR, et al. Falls and confidence related quality of life outcome measures in an older British cohort. *Postgrad Med J*. 2001 Feb;77(904):103–8.
2. Tinetti ME. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med*. 2003 Jan 2;348(1):42–9.
3. Godwin-Austen R, Bendal J. The neurology of the elderly. London etc.: Springer-Verlag; 1990. 148 p.
4. Robbins AS, Rubenstein LZ, Josephson KR, et al. Predictors of falls among elderly people: Results of two population – based studies. *Arch Intern Med*. 1989 Jul;149(7):1628–33.
5. Tideiksaar R. Falls in older persons. In: Evaluation and management of gait disorders. Spivack BS, editor. New York etc: Marcel Dekker, Inc.;1995. P. 243–66
6. Levis CB. Aging: The health care challenge. Philadelphia: Davis;1990. 427 p.
7. Devor A. Is the cerebellum like cerebellar-like structures? *Brain Res. Brain Res Rev*. 2000 Dec;34(3):149–56.
8. Mummel P, Timmann D, Krause UW, et al. Postural responses to changing task conditions in patients with cerebellar lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Nov;65(5):734–42.
9. Caplan LR. The cerebellum may be directly involved in cognitive functions. *Neurology*. 2002 Sep 10;59(5):790–1; author reply 791.
10. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res. Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2–3):236–50.
11. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998 Apr;121 (Pt 4):561–79.
12. Brandt T. Neuro-otological and psychiatric abnormalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Nov;65(5):619.
13. Stolze H, Klebe S, Petersen G, et al. Typical features of cerebellar ataxic gait. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Sep;73(3):310–2.
14. Walton J. Disorders of function in the light of anatomy and physiology. In: Brain's Diseases of the Nervous System. Tenth edition. Walton J, editor. Oxford etc.: Oxford University Press; 1993. P. 1–75.
15. Larner AJ. False localising signs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Apr;74(4):415–8.
16. Ворлоу ЧП, Денис МС, Ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Санкт-петербург: Политехника; 1998. 629 с. [Worlow CP, Denis MS, Van Gein G, et al. *Stroke*. Practical guidelines for managing patients. Saint-Petersburg: Polytehnica; 1998. 629 p.]
17. Hotson JR, Baloh RW. Acute vestibular syndrome. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):680–5.
18. 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.]
19. Lee H, Yi HA, Cho YW, et al. Nodulus infarction mimicking acute peripheral vestibulopathy. Neurology. 2003 May 27;60(10):1700–2.
20. Гехт АБ, Бурд ГС, Селихова МВ и др. Нарушения мышечного тонуса и их лечение сирдалудом у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998;98(10):22–9. [Gekht AB, Burd GS, Selikhova MV i dr.

Muscle tone disorders and their treatment with sirdalud in patients in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 1998;98(10):22–9. (In Russ.)].
21. Гусев ЕИ, Камчатнов ПР. Пластичность нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;104(3):73–9. [Gusev EI, Kamchatnov PR. Plasticity of the nervous system. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(3):73–9. (In Russ.)].
22. 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.]
23. Екушева ЕВ, Дамулин ИВ. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(12/2):35–41. [Ekusheva EV, Damulin IV. Rehabilitation after stroke: the importance of processes of neuroplasticity and sensory-motor integration. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(12/2):35–41. (In Russ.)].
24. Суслина ЗА, Максимова МЮ, Федорова ТН. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. Неврологический журнал. 2007;12(4):4–8. [Suslina ZA, Maksimova MYu, Fedorova TN. Oxidative stress and the main directions of neuroprotection in disorders of cerebral circulation. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(4):4–8. (In Russ.)].
25. Черникова ЛА. Пластичность мозга и современные реабилитационные технологии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007;2(1):4–11. [Chernikova LA. Brain plasticity and modern rehabilitation technologies. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2007;2(1):4-11. (In Russ.)].
26. Танашян ММ, Домашенко МА. Вторичная медикаментозная профилактика ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2006;8(8): 86–91. [Tanashyan MM, Domashenko MA. Secondary pharmacological prevention of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2006;8(8): 86–91. (In Russ.)].
27. Фонякин АВ, Гераскина ЛА. Роль антритромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов. Атмосфера. Нервные болезни. 2010;(1):2–5. [Fonyakin AV, Geraskina LA. Antithrombotics therapy in secondary prevention of ischemic stroke in patients with combined lesions of vascular basins. Atmosfera. *Nervnye bolezni*. 2010;(1):2–5. (In Russ.)].
28. Барышникова ГА. Применение дипиридамола в общетерапевтической практике. Справочник поликлинического врача. 2007;(14):11–6. [Baryshnikova GA. The use of dipyridamole in general therapeutic practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007;(14):11–6. (In Russ.)].
29. Шмырев ВИ, Васильев АВ. Современные возможности консервативной первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта с применением дезагрегантов. Врач. 2012;(12):14–7. [Shmyrev VI, Vasil'ev AV. Modern possibilities of conservative primary and secondary prevention of ischemic stroke with the use of antiplatelet agents. *Vrach*. 2012;(12):14–7. (In Russ.)].

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

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

Когнитивные нарушения при некоторых сердечно-сосудистых и соматических заболеваниях

Представлены современные данные о патогенезе, клинической картине и патоморфологии когнитивных нарушений (КН) при различных аутоиммунных, эндокринных и инфекционных заболеваниях: системной красной волчанке, синдроме Шёгрена, болезни Бехчета, первичном ангиите центральной нервной системы, узелковом полиартериите, криоглобулинемическом васкулите, гипотиреозе, герпетическом поражении, нейросифилисе.
Отмечено, что лечение КН должно быть индивидуальным с учетом патогенетических факторов. При сосудистых КН терапия должна быть направлена в первую очередь на коррекцию факторов риска и устранение или уменьшение выраженности хронической ишемии головного мозга. Профилактика нарастания КН включает лечение АГ, антитромботическую терапию, хирургическую коррекцию атеросклеротического сужения магистральных артерий. Большое значение имеют также контроль гиперлипидемии, гипергликемии, лечение других соматических заболеваний. Таким пациентам традиционно назначают ингибиторы ацетилхолинэстеразы, прекурсоры ацетилхолина, антиглутаматергические средства, метаболические и сосудистые препараты. С учетом ишемически-гипоксического поражения головного мозга при перечисленных заболеваниях показана целесообразность использования антиоксидантов, в частности цереброактивных средств, оказывающих комплексное нейрометаболическое действие.

Ключевые слова: *когнитивные нарушения; аутоиммунные, эндокринные и инфекционные заболевания; лечение.*
Контакты*: Наталия Вячеславовна Пизова;* ***pizova@yandex.ru***
Для ссылки: *Пизова НВ. Когнитивные нарушения при некоторых сердечно-сосудистых и соматических заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):93–100.*

Cognitive impairments in some cardiovascular and somatic diseases

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

The paper gives an update on the pathogenesis, clinical presentation, and pathomorphology of cognitive impairments (CIs) in different autoimmune, endocrine, and infectious diseases: systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, Behchet's disease, primary angiitis of the central nervous system, polyarteritis nodosa, cryoglobulinemic vasculitis, hypothyroidism, herpetic lesion, and neurosyphilis.
It is noted that treatment for CIs should be individual in terms of virulence factors. In vascular CIs, therapy should be aimed primarily at modifying risk factors and eliminating or reducing chronic brain ischemia. The prevention of progressive CI encompasses antihypertensive and antithrombotic therapies and surgical correction of atherosclerotic great artery stenosis. Control of hyperlipidemia, hyperglycemia and treatment of other somatic diseases are also of great importance. Such patients are usually given acetylcholinesterase inhibitors, acetylcholine precursors, antiglutamatergic agents, and metabolic and vascular drugs. By taking into account brain ischemia/ hypoxia in the above diseases, it is shown to be advisable to use antioxidants, cerebral active agents in particular, which have a complex neurometabolic effect.

Key words: *cognitive impairments; autoimmune, endocrine, and infectious diseases; treatment.*
Contact*: Natalia Vyacheslavovna Pizova;* ***pizova@yandex.ru***
For reference: *Pizova NV. Cognitive impairments in some cardiovascular and somatic diseases. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):93–100.*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-93-100*

Нервная система часто вовлекается в патологический процесс при различных по этиологии заболеваниях. В последнее время существенно изменились представления о когнитивных нарушениях (КН). И если раньше считалось, что КН – удел лиц пожилого и старческого возраста, то в настоящее время они наблюдаются в более молодом возрасте. Это связано с тем, что отмечается «омоложение» многих заболеваний. Основными факторами риска возникновения КН являются артериальная гипертензия (АГ), поражение церебральных артерий (атеросклероз, васкулит), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия (ГГЦ), курение, а также наследственная отягощенность по сосудистым и нейродегенеративным заболеваниям. Нередко имеется несколько факторов риска. При этом происходит усиление их неблагоприятного воздействия.

АГ – важный предиктор возникновения КН вплоть до развития деменции [1–9]. У пациентов с АГ отмечаются бо-

лее низкие результаты всех нейропсихологических тестов. КН выявляются у 73% пациентов среднего и пожилого возраста с длительностью АГ более 5 лет [10]. Важно понимать, что у пациентов с АГ, уже на самых ранних этапах развития нарушения кровообращения в головном мозге в молодом и среднем возрасте, почти всегда отмечаются КН различной степени выраженности [11].

Негативное влияние АГ на когнитивные функции было продемонстрировано в роттердамском и гетенбергском исследованиях [12] , а также в других работах [13]. На основании обследования почти 600 пожилых больных АГ показано, что чем выше систолическое артериальное давление (АД), тем ниже показатель когнитивных функций, оцениваемый по краткой шкале оценки психического статуса [8]. Исследование почти 6 тыс. больных АГ выявило наличие небольшой, но статистически значимой отрицательной обратной связи между уровнем систолического АД, диастолического АД и показателями когнитивных функций независимо от уровня образования, наличия СД, цереброваскулярных заболеваний и курения [7]. Особенно значительной эта ассоциация была в отношении исполнительных функций у женщин: анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, построение программы, умозаключение, произвольное внимание. Наиболее высокий риск КН отмечается у больных АГ, перенесших инсульт. 7-летнее наблюдение за 10 тыс. женщин в возрасте 65 лет и старше показало, что АГ – независимый фактор риска развития КН [14]. В исследовании, проведенном в Швеции [2], в течение 20 лет наблюдали почти 1 тыс. больных, страдающих АГ. Показано, что повышение диастолического АД в 50 лет представляет фактор риска развития КН в 70 лет. Высокий уровень среднесуточного АД, отсутствие его снижения ночью при суточном мониторировании ассоциируются с более низкими показателями когнитивных функций. В целом КН были более выраженными у больных, которые не получали антигипертензивной терапии. Схожие результаты получены в работе О.В. Ереминой [15]: у 147 пациентов с АГ (средний возраст 63,2±10,8 года) были проанализированы когнитивные функции в сопоставлении со стадией АГ и другими клиническими характеристиками. Частота легких КН составила 68,0%, умеренных – 16,3% и тяжелых – 4,8%. Факторами риска развития более выраженных КН были пожилой возраст, II и III стадия АГ, низкий уровень образования и наличие сопутствующей дислипидемии. Кроме того, выявлена достоверная корреляция между наличием КН и гипертонической гипертрофией левого желудочка. Эти данные косвенно подтверждают предположение, что гипертрофия левого желудочка может рассматриваться как показатель состояния церебральных сосудов и, следовательно, как предиктор сосудистого поражения головного мозга при АГ. В многочисленных исследованиях подтверждена статистическая связь между выраженностью лейкоареоза, числом лакунарных инфарктов и выраженностью КН лобного характера у пациентов с АГ [16–18].

В ряде исследований показано, что при различных заболеваниях сердца, в том числе при мерцательной аритмии, повышен риск развития КН. У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) КН встречаются в 26–80% случаев [19, 20]. Умеренные нарушения познавательных функций у больных с ФП обнаруживаются наиболее часто [20, 21]. Пациенты с ФП при прочих равных условиях хуже выполняют нейропсихологические тесты на память, мышление, зрительно-пространственные функции, чем лица с нормальным сердечным ритмом. Более того, наличие ФП связано с более частым развитием деменции [22, 23]. КН при ФП (поражение мозга) могут объясняться снижением сердечного выброса и мозговой перфузии, а также повышенным риском тромбоэмболии. Показано, что даже транзиторная остановка кровообращения в результате тяжелого нарушения ритма может запускать или ускорять патологические процессы, связанные с развитием болезни Альцгеймера, в частности способствовать отложению амилоида в гиппокампе [22, 24, 25].

Тесная связь существует также между КН и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В нескольких исследованиях показано, что КН встречаются у пациентов с ХСН в 30–80% случаев [26, 27]. Такой широкий диапазон данных является результатом разнообразных дизайна исследования, тяжести ХСН, возраста пациентов, размеров выборки, нейропсихологических тестов. Наличие ХСН отрицательно влияет на различные аспекты когнитивных функций, в том числе внимание, способность к обучению, рабочую память, исполнительные функции, скорость психомоторных реакций [26–28]. В меньшей степени у больных с ХСН затрагиваются речевые функции [29]: в большинстве случаев наблюдаются легкие КН, но в то же время около 25% пациентов имеют КН умеренной – тяжелой степени выраженности [26]. В настоящее время также показано, что наличие ХСН ассоциируется с повышенным риском развития КН [30], а эффективное лечение ХСН, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и физическая активность способствуют улучшению когнитивных функций [31]. Даже при учете всех дополнительных факторов (возраст, АГ, предшествовавшие цереброваскулярные заболевания) результаты анализа по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination – MMSE) у пациентов с ХСН были в среднем на 1 балл ниже, чем у пожилых лиц с заболеваниями сердца, не имевших ХСН [32]. У пациентов с наиболее тяжелой ХСН, ожидавших пересадки сердца, разница показателей MMSE достигала 2 баллов, тогда как после успешной трансплантации отмечен существенный регресс КН [33]. Доказано также, что в длительной (9-летней) перспективе ХСН в целом ассоциирована с 80% повышением риска деменции и болезни Альцгеймера, в частности. О связи между когнитивной дисфункцией и ХСН свидетельствует также то, что у пациентов с КН ХСН обнаруживается чаще, чем у пациентов с сохранной когнитивной функцией [34].

Точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития КН у пациентов с ХСН, изучаются многими исследовательскими группами. По имеющимся данным, клинически выявляемые КН у больных с ХСН могут быть результатом структурных или нейродегенеративных изменений, которые не могут быть полностью восстановлены, и/или нейрональной дисфункции, которая может усугубляться вплоть до гибели нейронов или регрессировать в ответ на лечение. Состояние церебральной и системной гемодинамики также влияет на развитие КН у больных с ХСН. Так, у пациентов с тяжелой ХСН (III/IV класс по NYHA) церебральный кровоток по данным однофотонной

эмиссионной компьютерной томографии редуцирован примерно на 30% [35]. В другом исследовании ухудшение когнитивных функций у пациентов с ХСН было связано с уменьшением церебрального кровотока преимущественно в задних областях коры головного мозга [36]. Интересно, что сниженный церебральный кровоток при тяжелой ХСН восстанавливался после трансплантации сердца [35]. Эти данные показывают, что когнитивные функции у больных с ХСН, как представляется, тесно связаны с церебральной перфузией. Степень церебральной перфузии зависит от ряда факторов, включая сердечный выброс и цереброваскулярную реактивность. Низкое систолическое АД, как было показано, является независимым предиктором развития КН у больных с ХСН [37]. Кроме того, низкий сердечный выброс также был связан с КН [38–42] и деменцией [43]. Отмечено, что цереброваскулярная реактивность (сосудорасширяющий эффект в ответ на углекислый газ) была снижена у больных с ХСН и коррелировала с величиной фракции выброса левого желудочка и классом по NYHA [44]. Поэтому низкий сердечный выброс, низкое систолическое АД, нарушение мозговых нейрогуморальных механизмов ауторегуляции у пациентов с ХСН приводят к снижению мозгового кровотока, что может быть причиной возникновения нейроанатомических и нейропсихологических изменений [45].

Другим патофизиологическим аспектом возникновения КН у пациентов с ХСН является развитие церебральных нарушений в результате хронической гипоперфузии или инсульта [46–49]. A.L. Jefferson и соавт. [40] показали, что уменьшение сердечного выброса ассоциируется с меньшим объемом головного мозга и снижением скорости обработки информации. M.A. Woo и соавт. [50] отметили, что некоторые области мозга, в том числе лобная кора и парагиппокампальные извилины, по-видимому, более уязвимы у больных с ХСН. При магнитно-резонансной томографии выявлено повышенное количество фокальных изменений головного мозга у пациентов с ХСН: несколько корковых или подкорковых инфарктов вследствие поражения мелких церебральных сосудов белого вещества и лакунарных инфарктов в результате церебральной эмболией и гипоперфузии [34, 51]. В зависимости от локализации очагового поражения наблюдаются различные КН. Кроме локализации, важными детерминантами КН считаются объем поражения головного мозга и последующая атрофия коры головного мозга. G. Zuccala и соавт. [39] при исследовании 57 пациентов с ХСН отметили нелинейную корреляцию между фракцией выброса (ФВ) левого желудочка и баллом по шкале MMSE. Аналогичная связь между показателями вербальной памяти и снижением ФВ ниже 30% была установлена еще в одной группе пациентов в возрасте старше 63 лет [52]. Кроме того, в других исследованиях показано, что снижение сердечного выброса [37, 41], длительность ХСН [53] и высокий класс заболевания по NYHA [54] соответствуют тяжести КН.

КН не всегда бывают следствием только структурного поражения головного мозга. Их могут вызывать метаболические расстройства, связанные с тяжелыми соматическими или эндокринными заболеваниями, или сочетание нескольких патологических факторов. В случае своевременной диагностики и лечения КН, обусловленные метаболическими расстройствами, могут полностью или частично регрессировать [55]. Проведено много исследований, которые показали, что при нейропсихологическом тестировании у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа отмечаются более низкие результаты, чем у пациентов с нормогликемией (в сопоставимых по возрасту группах) [56].

СД 1-го типа уже в ранних стадиях является фактором риска развития хронической цереброваскулярной патологии. С учетом прогрессирующего характера поражения ЦНС значимая роль отводится ранней диагностике КН, которые сопровождаются развитием функциональных и структурных изменений в ЦНС [57]. Выраженные метаболические нарушения при СД 1-го типа являются основой для развития осложнений со стороны нервной системы [58]. Не вызывает сомнения наличие взаимосвязи остро или хронически развивающихся изменений с гипер- или гипогликемией. М.Р. Чуйко и соавт. [59] показали, что клинические проявления КН достоверно чаще наблюдались у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями и дебютировали в возрасте 26–35 лет. Как одну из патогенетических причин КН некоторые ученые описывают диабетический кетоацидоз и хроническую гипергликемию [60]. На моделях животных с индуцированным СД 1-го типа установлено, что дефицит инсулина играет важную роль в апоптозе нейронов, а также развитии дегенеративных явлений в веществе головного мозга [61]. Морфологическим субстратом КН может быть диффузное двустороннее поражение белого вещества больших полушарий (лейкоареоз), которое связано с микроангиопатией [62]. При нейровизуализации головного мозга (особенно в стадии манифестации) встречались случаи выраженной церебральной атрофии, отдельные и множественные очаги пониженной плотности в коре полушарий и подкорковых субстанциях в сочетании с расширением ликворопроводящих путей, эти изменения были менее выражены, чем у пациентов с СД 2-го типа ($p<0,01$) [63, 64]. Установлено, что у пациентов с СД 1-го типа КН более выражены при ранней манифестации заболевания, что подтверждается в экспериментах [65].

Особенностями нейропсихологического профиля больных СД 2-го типа являются снижение скорости психомоторных реакций, признаки поражения лобной доли, вербальной памяти, снижение скорости обработки информации, речевой активности, внимания [66–68]. Память часто остается более сохранной или страдает вторично по отношению к вниманию и регуляции психической деятельности, следствием чего являются проблемы воспроизведения при относительно сохранном процессе запоминания [66]. Распространенность КН при СД 2-го типа у пациентов более молодого возраста составляет 20–40%, что выше, чем у лиц без СД. Хотя КН в большинстве случаев остаются легкими или умеренными, они способны негативно влиять на качество жизни пациентов [69]. В многочисленных исследованиях доказано, что у пожилых пациентов с СД 2-го типа оценка по MMSE примерно на 1–2 балла ниже, чем у лиц того же возраста без СД, а при проспективном наблюдении в течение 2 лет у больных с СД она снижается на 0,5 балла быстрее, чем у пациентов без СД [66, 69, 70]. У пациентов с СД риск развития деменции повышается в среднем в 1,6 раза; сосудистой деменции – в 2–2,6 раза, болезни Альцгеймера – примерно в 1,5 раза независимо от возраста начала СД [71, 72]. КН при СД обусловлены различными патогене-

тическими факторами, включающими хроническую гипергликемию, микро- и макрососудистые нарушения [73–75]. В экспериментальных исследованиях было убедительно показано, что гипергликемия оказывает непосредственное повреждающее действие на нейроны головного мозга и ускоряет нейродегенеративные процессы [76, 77]. Связанный с СД дефицит инсулина, или инсулинорезистентность, запускает каскад патологических реакций и в итоге приводит к нарушениям липидного обмена с формированием атеросклероза крупных и средних артерий [78]. Образование конечных продуктов гликозилирования белков и процессы свободнорадикального окисления вызывают микроангиопатию [79]. Кроме гипоксически-ишемических и дегенеративных изменений в головном мозге, на снижение когнитивных функций при СД также могут влиять частые гипогликемические эпизоды, связанные с противодиабетической терапией [80].

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) ремоделирование сосудов головного мозга лежит в основе развития цереброваскулярной недостаточности, приводящей к острым и хроническим нарушениям мозгового кровообращения [81]. Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность сопровождается развитием КН, выраженность которых варьирует от минимальной дисфункции до степени деменции. В ряде исследований [82, 83] показано увеличение частоты и выраженности КН по мере прогрессирования ХБП. Кроме того, КН у пациентов с ХБП развиваются раньше и выражены значительнее, чем в общей популяции, что сопровождается заметным увеличением инвалидизации и смертности этих пациентов [84–86]. S.L. Seliger и соавт. [85] продемонстрировали повышение на 37% риска развития деменции у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести по сравнению 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 [82, 87]. Выявленная связь сывороточного уровня креатинина, характеризующего фильтрационную функцию почек, с КН также свидетельствует в пользу влияния ХБП на познавательные функции, что согласуется с данными литературы [88].

Сердечно-сосудистым фактором риска КН, связанным непосредственно с поражением почек, является ГГЦ, наличие которой увеличивает риск развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера [89]. В основе формирования КН при ГГЦ лежат механизмы ремоделирования церебральных сосудов, увеличение нейротоксичности бета-амилоида и апоптоз [90, 91]. В работах отечественных и зарубежных [92–94] авторов показана значимая корреляция плазменного уровня гомоцистеина с КН у больных 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 [95]. Установлено, что у пациентов с ХБП III–IV стадии по сравнению с больными с I–II стадией чаще выявляются КН по показателям MMSE ($p<0,001$), 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 стадии является независимым предиктором развития КН у лиц с додиализной стадией поражения почек. Выявлена связь КН с ГГЦ, 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 [94].

Лечение КН должно быть индивидуальным с учетом патогенетических факторов, которые определяются при клиническом и инструментальном исследовании в каждом конкретном случае. Лечение КН, развивающихся на фоне сосудистых заболеваний головного мозга, в первую очередь должно быть направлено на коррекцию факторов риска и устранение или уменьшение выраженности хронической ишемии головного мозга. Лечение АГ, назначение антитромботической терапии, хирургическая коррекция атеросклеротического сужения магистральных артерий способствуют профилактике нарастания КН. Большое значение также имеют контроль гиперлипидемии, гипергликемии, лечение других соматических заболеваний [96]. Пациентам с КН могут назначаться ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин и др.), прекурсоры ацетилхолина (холина альфосцерат, цитиколин), антиглутаматергические средства (мемантин), метаболические и сосудистые препараты. Однако до настоящего времени не проведено строгих рандомизированных исследований, позволяющих оценить эффективность указанных классов лекарственных средств при додементных КН.

При сосудистых КН независимо от их причины широко используются препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм, а также действующие на общие патогенетические механизмы повреждения головного мозга при патологии сосудов. Как известно, одной из проблем при лечении цереброваскулярных заболеваний является недостаточная эффективность традиционных лекарственных средств в отношении уменьшения повреждающего действия оксидантного стресса. Поэтому интерес к препаратам, обладающим подобной активностью, вполне объясним. Одним из таких препаратов является тиоцетам, в состав которого входят оригинальный антигипоксант и антиоксидант тиотриазолин. Данная комбинация первоначально была отобрана из экспериментальной серии как обладающая выраженными противоишемическими и антиоксидантными свойствами, в ходе дальнейших исследований было показано значительное церебропротективное и ноотропное действие тиоцетама. Эффект препарата во многом связан с взаимопотенцирующим влиянием тиотриазолина и пирацетама [97]. Накоплен большой опыт использования пирацетама для нормализации памяти и других когнитивных функций как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [98]. Тиотриазолин обладает высокой антиоксидантной и противоишемической активностью и совместимостью с другими препаратами [99, 100]. Механизм действия препарата связан также с его способностью нормализовать общую микроструктуру головного мозга, что проявляется в уменьшении периваскулярного, перицеллюлярного и апикально-дендритного отека, снижении количества ишемически измененных нейронов и спавшихся капилляров [99]. Кроме того, тиоцетам в существенной степени

повышает уровень пролиферации клеток нейроглии и улучшает их функциональное состояние, активирует процессы сателлитоза («налипание» микроглиоцитов на поверхность пострадавшего нейрона), что является одним из ведущих факторов обеспечения жизнедеятельности нейронов при развитии ишемических повреждений головного мозга [97]. Важными компонентами действия тиоцетама являются его способность оптимизировать гликолитические пути образования микроэргов в клетках мозга, а также уменьшать продукцию лактата. Тиоцетам в значительной степени повышает устойчивость тканей головного мозга к гипоксии, оптимизирует потребление кислорода и глюкозы при недостатке кровоснабжения и острой церебральной ишемии [101].

Таким образом, тиоцетам эффективен при широком спектре заболеваний, сопровождающихся КН. Накопленный клинический опыт [102–107] и показания, официально зарегистрированные в Российской Федерации, позволяют сегодня широко использовать этот препарат в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина ЗА, Фонякин АВ, Гераскина ЛА и др. Практическая кардионеврология. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2010. С. 205–7. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. *Prakticheskaya kardionevrologiya* [Practical cardioneurology]. Moscow: IMA-PRESS; 2010. P. 205–7.]
2. Киландер Л, Ниман Н, Боберг М и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов. Обзоры клинической кардиологии. 2005;(2):37–49. [Kilander L, Niman N, Boberg M i dr. The relationship of hypertension with cognitive impairment: results of a 20-year observational study of 999 patients. *Obzory klinicheskoi kardiologii*. 2005;(2):37–49. (In Russ.)].
3. Сервилла ДА, Принс М, Лавстоун С и др. Долгосрочные предикторы результатов оценки когнитивных функций в когорте пожилых лиц, страдающих артериальной гипертензией. Обзоры клинической кардиологии. 2005;(2):2–12. [Servilla DA, Prins M, Lavstoun S i dr. Long-term predictors of outcome of assessment of cognitive function in a cohort of elderly suffering from hypertension. *Obzory klinicheskoi kardiologii*. 2005;(2):2–12. (In Russ.)].
4. Шевченко ОП, Праскурничий ЕА, Яхно НН, Парфенов ВА. Артериальная гипертония и церебральный инсульт. Москва: Реафарм; 2001. 192 с. [Shevchenko OP, Praskurnichii EA, Yakhno NN, Parfenov VA. *Arterial'naya gipertoniya i tserebral'nyi insul't* [Arterial hypertension and cerebral stroke]. Moscow: Reafarm; 2001. 192 p.]
5. Elias PK, DXAgostino RB, Elias MF, Wolf PA. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. *Exp Aging Res.* 1995 Oct-Dec;21(4):393–417.
6. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 Oct 24;352(9137):1347–51.
7. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005 Dec;58(12):1308–15.
8. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive functions in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:153–6.
9. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Group. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1948–52.
10. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995 Dec 20;274(23):1846–51.
11. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва: МЕД пресс-информ; 2010. 256 с. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike* [Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice]. Moscow: MED press-inform; 2010. 256 p.]
12. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001 Jan-Feb;12(1):33–9.
13. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006 Sep;5(9):735–41.
14. Elkins JS, Yaffe K, Cauley JA, et al. Pre-existing hypertension and the impact of stroke on cognitive function. *Ann Neurol*. 2005 Jul;58(1):68–74.
15. Еремина ОВ. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертонией (частота, диагностика, лечение): Дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2007. [Eremina OV. *Kognitivnye narusheniya u bol'nykh arterial'noi gipertoniei (chastota, diagnostika, lechenie)*: Dis. ... kand. med. nauk [Cognitive impairment in patients with arterial hypertension (frequency, diagnosis, treatment). Diss. ... cand. mrd. sci]. Irkutsk; 2007. (In Russ.)].
16. Левин ОС, Дамулин ИВ. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. В кн. Достижения в нейрогериатрии. Яхно НН, Дамулин ИВ, редакторы. Москва: ММА; 1995. С. 189–231. [Levin OS, Damulin IV. Diffuse changes in white matter (lykouras) and the problem of vascular dementia. In: *Dostizheniya v neirogeriatrii* [Advances in neurogeriatrics]. Yakhno NN, Damulin IV, editors. Moscow: MMA; 1995. P. 189–231.]
17. Мартынов АИ, Шмырев ВИ, Остроумова ОИ и др. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией. Клиническая медицина. 2000;(6):11–5. [Martynov AI, Shmyrev VI, Ostroumova OI, et al. Characteristics of lesions in the white matter of the brain in elderly patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2000;(6):11–5. (In Russ.)].
18. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2001;6(3):10–9. [Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Correlation of clinical and MRI data with discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairments. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;6(3):10–9. (In Russ.)].
19. Алехин АН, Трифонова ЕА, Лебедев ДС, Михайлов ЕН. Психологические проблемы в аритмологии (на модели фибрилляции предсердий). Вестник аритмологии. 2011;63(63):45–54. [Alekhin AN, Trifonova EA, Lebedev DS, Mikhailov EN. Psychological problems in Arrhythmology (on the model of atrial fibrillation). *Vestnik aritmologii*. 2011;63(63):45–54. (In Russ.)].
20. Puccio D, Novo G, Baiamonte V, et al. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? *Minerva Cardioangiol*. 2009 Apr;57(2):143–50.
21. Skoog I, Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia. In: Dementia therapeutic research. Rockwood K, Gauthier S, editors. London and New York: Taylor a Francis; 2006. P. 189–212.
22. Левин ОС. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы. Consilium Medicum. 2009;11(2): 55–61. [Levin OS. Cognitive impairment in the practice of the therapist: diseases of the cardiovascular system. *Consilium Medicum*. 2009;11(2): 55–61.]
23. Lane DA, Langman CM, Lip GY. Illness perceptions, affective response, and healthrelated quality of life in patients with atrial fibrillation. *J Psychosom Res*. 2009 Mar;66(3):203–10. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.10.007.

24. Shi J, Yang SH, Stubley L, et al. Hypoperfusion induces overexpression of beta-amyloid precursor protein mRNA in a focal ischemic rodent model. *Brain Res.* 2000 Jan 17;853(1):1–4.
25. Sparks DL, Scheff SW, Liu H, et al. Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in non-demented individuals with hypertension. *J Neurol Sci.* 1995 Aug;131(2):162–9.
26. Bennett SJ, Sauve MJ. Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs.* 2003 Jul-Aug; 18(3):219–42.
27. Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2007 May;9(5):440–9. Epub 2006 Dec 14.
28. Vogels RL, Oosterman JM, van Harten B, et al. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Nov;55(11):1764–70. Epub 2007 Aug 28.
29. Bauer LC, Johnson JK, Pozehl BJ. Cognition in heart failure: an overview of the concepts and their measures. *J Am Acad Nurse Pract.* 2011 Nov;23(11):577–85. doi: 10.1111/j.1745-7599.2011.00668.x.
30. Trojano L, Antonelli Incalzi R, Acanfora D, et al; Congestive Heart Failure Italian Study Investigators. Cognitive impairment: a key feature of congestive heart failure in the elderly. *J Neurol.* 2003 Dec;250(12):1456–63.
31. Zuccala G, Onder G, Marzetti E, et al; GIFA Study Group. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(3):226–33. Epub 2004 Dec 6.
32. Jefferson A, Benjamin E. Cardiovascular disease, cognitive decline and dementia. In: Vascular cognitive impairment in clinical practice. L.Wahlung, Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. Cambridge; 2009. P. 166–77.
33. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. *J Am Geriatr Soc.* 1998 Nov;46(11):1343–8.
34. Pullicino PM, Hart J. Cognitive Impairment in congestive heart failure. *Neurology*. 2001 Dec 11;57(11):1945–6.
35. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, et al. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke*. 2001 Nov;32(11):2530–3.
36. Alves TC, Rays J, Fraguas R Jr, et al. Localized cerebral blood flow reductions in patients with heart failure: a study using 99mTc-HMPAO SPECT. *J Neuroimaging.* 2005 Apr;15(2):150–6.
37. Zuccala G, Onder G, Pedone C, et al; GIFA-ONLUS Study Group [Grupo Italiano di Farmacoepidemiologia nell'Anzanio]. Hypotension and cognitive impairment: selective association in patients with heart failure. *Neurology*. 2001 Dec 11;57(11):1986–92.
38. Jefferson AL, Poppas A, Paul RH, Cohen RA. Systemic hypoperfusion is associated with executive dysfunction in geriatric cardiac patients. *Neurobiol Aging.* 2007 Mar;28(3):477–83. Epub 2006 Feb 15.
39. Zuccala G, Cattel C, Manes-Gravina E, et al. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 1997;63(4):509–12.
40. Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, et al. Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham heart study. *Circulation*. 2010 Aug 17;122(7):690–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONHA.109.905091. Epub 2010 Aug 2..
41. Putzke JD, Williams MA, Rayburn BK, et al. The relationship between cardiac function and neuropsychological status among heart transplant candidates. *J Card Fail.* 1998 Dec;4(4):295–303.
42. Agha SA, Kalogeropoulos AP, Shih J, et al. Echocardiography and risk prediction in advanced heart failure: incremental value over clinical markers. *J Card Fail.* 2009 Sep;15(7):586–92. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.03.002. Epub 2009 Apr 28.
43. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, et al. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2006 May 8;166(9):1003–8.
44. Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S, et al. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *Eur Heart J.* 2000 Mar;21(5):407–13.
45. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure. Physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Nov 3;54(19):1747–62. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.015.
46. Shibata M, Ohtani R, Ihara M, Tomimoto H. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke.* 2004 Nov;35(11):2598–603. Epub 2004 Oct 7.
47. Marstrand JR, Garde E, Rostrup E, et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke*. 2002 Apr;33(4):972–6.
48. Hatazawa J, Shimosegawa E, Satoh T, et al. Subcortical hypoperfusion associated with asymptomatic white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1997 Oct;28(10):1944–7.
49. Mujib M, Giamouzis G, Agha SA, et al. Epidemiology of stroke in chronic heart failure patients with normal sinus rhythm: findings from the DIG stroke sub-study. *Int J Cardiol.* 2010 Oct 29;144(3):389–93. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.04.035. Epub 2009 May 12.
50. Woo MA, Macey PM, Fonarow GC, et al. Regional brain gray matter loss in heart failure. *J Appl Physiol (1985)*. 2003 Aug;95(2):677–84. Epub 2003 Apr 25.
51. Sila CA. Cognitive impairment in chronic heart failure. *Cleve Clin J Med.* 2007 Feb;74 Suppl 1:S132–7.
52. Festa JR, Jia X, Cheung K, et al. Association of low ejection fraction with impaired verbal memory in older patients with heart failure. *Arch Neurol.* 2011 Aug;68(8):1021–6. doi: 10.1001/archneurol.2011.163.
53. Ekman I, Fagerberg B, Skoog I. The clinical implications of cognitive impairment in elderly patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2001 Oct;16(1):47–55.
54. Debette S, Bauters C, Leys D, et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in chronic heart failure patients. *Congest Heart Fail.* 2007 Jul-Aug;13(4):205–8.
55. Калинин АП, Котов СВ. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. Москва: Медицина; 2001. 272 с. [Kalinin AP, Kotov SV. *Nevrologicheskie rasstroistva pri endokrinnykh zabolevaniyakh* [Neurological disorders in endocrine diseases]. Moscow: Meditsina; 2001. 272 p.]
56. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008 Jun;29(4):494–511. doi: 10.1210/er.2007-0034. Epub 2008 Apr 24.
57. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, et al. Cognitive function isdisrupted by both hypo- and hyperglycemia in schoolaged children with type 1 diabetes: a field study. *Diabetes Care.* 2009 Jun;32(6):1001–6. doi: 10.2337/dc08-1722. Epub 2009 Mar 26.
58. Cai XJ, Xu HQ, Lu Y. C-peptide and Diabetic Encephalopathy. *Chin Med Sci J.* 2011 Jun;26(2):119–25.
59. Чуйко МР, Бодыхов МК, Скворцова ВИ. Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(5):4–8. [Chuiko MR, Bodykhov MK, Skvortsova VI. Characteristics and features of encephalopathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010;(5):4–8. (In Russ.)].
60. Patino-Fernandez AM, Delamater AM, Applegate EB, et al. Neurocognitive functioning in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2010 Sep;11(6):424–30. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00618.x. Epub 2010 Apr 23.
61. Biessels GJ, Luchsinger JA. Pathobiology of diabetic encephalopathy in animal models. Diabetes and the brain contemporary diabetes. N.Y.: Springer; 2010. P. 409–31.
62. Brands AM, Biessels GJ, De Haan EH, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005 Mar;28(3):726–35.
63. Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes*. 2011 Nov;60(11):3006–14. doi: 10.2337/db11-0589. Epub 2011 Sep 27.
64. Brands AM, Biessels GJ, Kappelle LJ, et al; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Cognitive functioning and brain MRI in

patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(5):343–50. Epub 2007 Mar 20.
65. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2008 Sep;153(3):385–90. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.03.005. Epub 2008 Apr 28.
66. Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM, et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia. *Br Med Bull.* 2008;88(1):131–46. doi: 10.1093/bmb/ldn042. Epub 2008 Nov 23.
67. Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabetes Care*. 2001 Feb;24(2):366–70.
68. Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging.* 2005 Dec;26 Suppl 1:26–30. Epub 2005 Oct 19.
69. Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M, et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. *Diabetologia*. 2006 Jun;49(6):1447–8. Epub 2006 Apr 6.
70. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006 Jan;5(1):64–74.
71. Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia*. 1996 Nov;39(11):1392–7.
72. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*. 1995 Jun;45(6):1161–8.
73. Строков ИА, Моргоева ФЭ, Строков КИ и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. Русский медицинский журнал. 2006;(9):698–703. [Strokov IA, Morgoeva FE, Strokov KI, et al. Therapeutic correction of diabetic polyneuropathy and encephalopathy with Actovegin. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2006;(9):698–703. (In Russ.)] .
74. Чугунов ПА, Семенова ИВ. Сахарный диабет и когнитивные нарушения. Сахарный диабет. 2008;38(1):61–8. [Chugunov PA, Semenova IV. Diabetes and cognitive impairment. *Sakharnyi diabet.* 2008;38(1):61–8. (In Russ.)].
75. Reaven G, Thompson L, Nahum D, Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1990 Jan;13(1):16–21.
76. Nielson KA, Nolan JH, Berchtold NC, et al. Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease? *J Am Geriatr Soc.* 1996 Aug;44(8):897–904.
77. Sima AA, Kamiya H, Li ZG. Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2004 Apr 19;490(1–3):187–97.
78. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2570–81.
79. Ефимов АС. Диабетические ангиопатии. Москва: Медицина; 1989. 288 с. [Efimov AS. *Diabeticheskie angiopatii* [Diabetic angiopathies]. Moscow: Meditsina; 1989. 288 p.]
80. Wredling R, Levander S, Adamson U, Lins PE. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglicaemia in men. *Diabetologia*. 1990 Mar;33(3):152–7.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Slinin Y, Paudel ML, Ishani A, et al.; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ*. 2004 Oct 12;171(8):897–904.
90. 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.)].
91. Stein G, Mü ller A, Busch M, et al. Homocysteine, its metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients. *Kidney Int Suppl*. 2001 Feb;78:S262–5.
92. 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.
93. Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15;226(1–2):25–9.
94. Рогова ИВ, Фомин ВВ, Дамулин ИВ и др. Сосудистые когнитивные нарушения при хронической болезни почек. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):11–8. [Rogova IV, Fomin VV, Damulin IV, et al. Vascular cognitive impairments in chronic kidney disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(1):11–8. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-11-18
95. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 328 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Brain ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 328 p.]
96. Захаров ВВ, Дамулин ИВ, Яхно НН. Медикаментозная терапия деменций. Клиническая фармакология и терапия. 1994;3(4):69–75. [Zakharov VV, Damulin IV, Yakhno NN. Drug therapy of dementia. *Clinical pharmacology and therapy.* 1994;3(4):69–75. (In Russ.)].
97. Беленичев ИФ, Сидорова ИВ. Тиоцетам – новый церебропротективный и ноотропный препарат. Здоровье Украины. 2004;(13–16):41. [Belenichev IF, Sidorova IV. Tiocetam – new cerebroprotective and nootropic drug. *Zdorov'e Ukrainy.* 2004;(13–16):41. (In Russ.)].
98. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev.* 2005 Summer;11(2):169–82.
99. Беленичев ИФ, Мазур ИА, Сидорова ИВ. Исследование ноотропной и стресспротективной активности препарата «Тиоцетам» в условиях моделирования экстремальных состояний. Экспериментальная и клиническая физиология и биохимия. 2005;(3):7–15. [Belenichev IF, Mazur IA, Sidorova IV. The study of nootropic and stressreduction activity of the drug «Tiocetam» in the modelling of extreme states. *Eksperimental'naya i klinicheskaya fiziologiya i biokhimiya*. 2005;(3):7–15. (In Russ.)].
100. Боброва ВИ, Колесник ЮМ, Беленичев ИФ, Демченко АВ. Тиоцетам в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга. Запорожский медицинский журнал. 2010;12(5):130–5. [Bobrova VI, Kolesnik YuM, Belenichev IF, Demchenko AV. Tiocetam in the treatment of chronic cerebral ischemia. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal.* 2010;12(5):130–5. (In Russ.)].
101. Дзяк ЛА, Зорин НА, Анин ЕА и др. Ре-

зультаты клинического применения антиоксиданта тиотриазолина в комплексном лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. Запоріжжя: ЗДМУ. 2002;(8):146–51. [Dzyak LA, Zorin NA, Anin EA i dr. The results of the clinical use of antioxidant thiotriazoline in complex treatment of patients with severe traumatic brain injury. *Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoï ta medichnoï nauki i praktiki*. Zaporizhzhya: ZDMU. 2002;(8):146–51. (In Russ.)].
102. Ковальчук ВВ. Использование нейроцитопротекторов для повышения эффективности реабилитации пациентов после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1):30–4. [Koval'chuk VV. The use of neurocytoprotectors to improve rehabilitation of patients after cerebrovascular accident. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):30–4. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-30-34
103. Кравчун НА, Казаков АВ, Чернявская ИВ. Использование Тиоцетама у больных с сочетанной эндокринной патологией. Здоровье Украины. 2006;(17):2–3. [Kravchun NA, Kazakov AV, Chernyavskaya IV. The use of Thiocetam in patients with associated endocrine disorders. *Zdorov'e Ukrainy*. 2006;(17):2–3. (In Russ.)].
104. Мищенко ТС, Мищенко ВН, Здесенко ИВ. Новые возможности в терапии больных с мозговым инсультом. Международный неврологический журнал. 2013;(2):6–13. [Mishchenko TS, Mishchenko VN, Zdesenko IV. New possibilities in the treatment of patients with cerebral stroke. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2013;(2):6–13. (In Russ.)].
105. Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН. Тиотриазолин, тиоцетам, тиодарон в практике врача. Запорожье: ЗГМУ; 2008. 220 с. [Voloshin NA, Vizir VA, Voloshina IN. *Tiotriazolin, tiotsetam, tiodaron v praktike vracha* [Thiotriazolin, tiocetam, tiodaron in doctor's practice]. Zaporozh'e: ZGMU; 2008. 220 p.]
106. Бойко А, Лебедева А, Щукин И и др. Новые подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными расстройствами при хронической ишемии головного мозга. Врач. 2014;(12):54–9. [Boiko A, Lebedeva A, Shchukin I, et al. New approaches to the treatment of patients with mild cognitive disorders in chronic cerebral ischemia. *Vrach*. 2014;(12):54–9. (In Russ.)].
107. Антонова НА, Чижова КЕ, Шоломов ИИ. Применение препарата Тиоцетам у пациентов, пренесших инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии. Неврологический вестник. 2014;46(1):86–8. [Antonova NA, Chizhova KE, Sholomov II. The use of Tiocetam in patients with a stroke in the basin of the left middle cerebral artery. *Nevrologicheskii vestnik*. 2014;46(1):86–8. (In Russ.)].

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

Медведев В.Э.
Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР Медицинского института ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва, Россия
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Межвузовская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы»

Представлена информация о состоявшейся 26 марта 2015 г. в Москве межвузовской научно-практической конференции «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы», которая явилась продолжением серии мероприятий, организуемых кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета повышения квалификации Российского университета дружбы народов.
Конференция была ориентирована на широкий круг специалистов (психиатры, наркологи, психотерапевты, кардиологи, гастроэнтерологи, терапевты, семейные врачи, пластические хирурги, косметологи и др.), ее участниками стали более 180 практикующих врачей и научных работников. Программа включала обсуждение многообразных аспектов взаимосвязи психической и соматической патологии в различных областях медицины.

Ключевые слова: *межвузовская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы»; психическая и соматическая патология.*
Контакты*: Владимир Эрнстович Медведев;* ***melkorcard@mail.ru***
Для ссылки: *Медведев ВЭ. Межвузовская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):101–107.*

Interuniversity Scientific and Practical Conference on Psychosomatic Medicine in Russia: Advances and Prospects

Medvedev V.E.
Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education of Russia, Moscow, Russia
6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

The paper gives information on the Interuniversity Scientific and Practical Conference on Psychosomatic Medicine in Russia: Advances and prospects, held in Moscow on March 26, 2015, which was a continuation of a series of the similar measures arranged by the Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty of Advanced Training Peoples' Friendship University of Russia.
The conference was focused on a wide range of specialists (psychiatrists, narcologists, psychotherapists, cardiologists, gastroenterologists, therapists, family doctors, plastic surgeons, cosmetologists, etc.), its participants were more than 180 practitioners, and researchers. The program included the discussion of diverse aspects of a relationship between mental and somatic diseases in different fields of medicine.

Key words: *Interuniversity Scientific and Practical Conference on Psychosomatic Medicine in Russia: Advances and Prospects; mental and somatic diseases.*
Contact*: Vladimir Ernstovich Medvedev;* ***melkorcard@mail.ru***
For reference: *Medvedev VE. Interuniversity Scientific and Practical Conference on Psychosomatic Medicine in Russia: Advances and Prospects. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):101–107.*

26 марта 2015 г. в Москве состоялась межвузовская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы», ставшая продолжением серии мероприятий, организуемых кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета повышения квалификации Российского университета дружбы народов (РУДН).

Конференция, ориентированная на широкий круг специалистов (психиатры, наркологи, психотерапевты, кардиологи, гастроэнтерологи, терапевты, семейные врачи, пластические хирурги, косметологи и др.), привлекла внимание более 180 практикующих врачей и научных работников. Программа включала обсуждение многообразных аспектов взаимосвязи психической и соматической патологии в различных областях медицины.

На открытии конференции выступили заведующие кафедрами психиатрии московских вузов *доцент Н.Л. Зуйкова*, *д.м.н. А.А. Шмилович* и *профессор, д.м.н. И.В. Белокрылов*, отметившие актуальность и практическое значение исследования психосоматических корреляций при широком круге заболеваний.

О взаимосвязи тревожных, депрессивных и соматических расстройств рассказала *к.м.н. В.И. Фролова* (кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии РУДН). Автор отметила высокую распространенность пограничных психических расстройств в общей медицинской практике (до 64,1%) и потребность в назначении психотропных средств стационарным больным общего профиля (в среднем 37%), о чем свидетельствуют данные современных отечественных и зарубежных исследований. При этом потребность в назначении психотропных средств может достигать 83,3% при хроническом гастрите, 59% при тяжелых заболеваниях легких, 43% при заболеваниях мочевыводящих путей, 39% при артериальной гипертензии (АГ), 38% при пластических операциях и косметических процедурах.

По мнению исследователей, психопатологические расстройства и многие соматические заболевания имеют общие звенья патогенеза. В частности, изменение выработки серотонина приводит не только к развитию симптомов депрессии, но и к нарушению функции эндотелия сосудов, гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы регистрируется при депрессии, тревожных расстройствах и сахарном диабете (СД). При тревожных расстройствах выявлены стимуляция транскрипции провоспалительных генов, увеличение антител к ДНК, воспалительных цитокинов в плазме крови, повышение чувствительности глутаматных рецепторов, что способствует развитию иммуновоспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Шёгрена, болезнь Бехчета).

Члены президиума конференции д.м.н. И.В. Белокрылов и А.А. Шмилович

Кроме того, из-за общности ряда клинических проявлений тревоги, депрессии и соматического заболевания больные поздно попадают в поле зрения психиатра, наблюдается гипердиагностика другими специалистами функциональных расстройств (вегетососудистой дистонии, синдромов гипервентиляции, раздраженного кишечника, мочевого пузыря, хронической ишемии головного мозга, боли), что затрудняет терапию.

Автор привела основные симптомы указанных состояний, знание которых облегчит первичную диагностику тревожных и депрессивных расстройств в общей медицинской практике. Подчеркнута необходимость программ дополнительного образования в области психиатрии и психосоматики для врачей разных специальностей. Примером могут служить краткосрочные семинары и тематические циклы, разработанные на кафедре психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии РУДН, причем они включают не только базисное соматотропное лечение, но и психотерапию, «Школы пациентов», психофармакотерапию. Отмечено, что эффективными и хорошо переносимыми препаратами являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Взгляд терапевта на распространенность, значение и требования к психотропным препаратам, применяемым в общей медицинской практике, представила *д.м.н. Г.Б. Селиванова* (кафедра общей терапии Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова – РНИМУ). По мнению автора, терапевту необходимо помнить о высокой вероятности развития тревожных (вплоть до панических) расстройств при патологии ЦНС и других систем и органов вследствие фармакотерапии, при изменении личности вследствие хронического заболевания, реакции личности на болезнь, осложнения болезни или предстоящих диагностических либо лечебных процедур.

Автор указала на двоякую роль тревоги: с одной стороны, тревожные расстройства развиваются на фоне широкого спектра соматической патологии (гипер- и гипотиреоз, гипогликемия, СД, феохромоцитома, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, легочная эмболия, сердечные аритмии, пролапс митрального клапана, опухоли ЦНС, острые нарушения мозгового кровообращения, травматические повреждения головного мозга и др.), с другой – тревога становится одним из важнейших факторов манифестации и повторных обострений телесных недугов (АГ, стенокардия, язвенная болезнь, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и т. д.). Патологическая тревога может явиться побочным эффектом приема бронходилататоров, психостимуляторов, глюкокортикоидов или развиться в рамках синдрома отмены.

Д.м.н. Г.Б. Селиванова подчеркнула определяющее значение хорошей переносимости психофармакотерапии, назначаемой на фоне приема соматотропных препаратов, напомнив об основных возможных нежелательных эффектах бензодиазепиновых транквилизаторов (седативное и миорелаксирующие действие, сонливость, головокружение, снижение внимания и концентрации, нарушение координации, развитие психической и физической зависимости) и некоторых антидепрессантов (удлинение интервала QT, нарушение свертываемости крови, дислипидемия, тахикардия).

Сообщение *профессора, д.м.н. Д.Ю. Вельтищева* (кафедра психиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова) было посвящено тревоге и генерализованному тревожному расстройству (ГТР) при соматической патологии. Отмечены высокая распространенность (7,9–22,6%), трудности диагностики и терапии ГТР. Автор указал, что ГТР – самое частое тревожное расстройство в общей медицинской практике. Однако у 52% больных с соматической патологией оно не диагностируется в связи с тем, что на протяжении 20 лет меняются критерии диагноза и ГТР интерпретируется врачами как акцентуация или расстройство личности, вариант депрессии, смешанное тревожно-депрессивное расстройство или дистимия, а также в связи с преобладанием у

47,8% пациентов жалоб соматического характера. Факторами риска развития и негативного прогноза ГТР считаются хронический стресс, одиночество, низкий уровень жизни, наличие хронического заболевания, женский пол (частота ГТР у женщин в 2 раза выше).

ГТР характеризуется ранним началом в возрасте до 20 лет (75% наблюдений, средний возраст дебюта – 15,6 года) и поздним обращением к врачу (чаще в 20–40 лет). В отсутствие адекватной терапии ГТР принимает хроническое или рекуррентное (до 50% случаев) течение, наблюдаются низкая вероятность выздоровления в течение первых 2 лет, усугубление тяжести заболевания, неполные и непродолжительные ремиссии, частое (50%) присоединение депрессии. После 50 лет симптомы ГТР в 83% случаев редуцируются.

Согласно международным рекомендациям, лечение ГТР должно продолжаться как минимум 6 мес после наступления ремиссии. При ГТР доказана целесообразность длительного приема прегабалина, эсциталопрама, пароксетина и дулоксетина. Однако неясно, какова длительность эффективной терапии в зависимости от частоты рецидивов, характера предыдущего лечения и коморбидности.

Доклад *к.м.н. Т.Ю. Линевой* и *к.м.н. А.Е. Брюхина* (кафедра психиатрии РУДН) касался психосоматических аспектов нарушений пищевого поведения – психических расстройств, сопряженных с тяжелыми, зачастую необратимыми и даже летальными осложнениями. Отмечено, что продолжаются дискуссии о том, как квалифицировать анорексию и булимию – как самостоятельные заболевания, варианты единого психопатологического состояния или синдромы в рамках иной психической патологии. Так, катамнестические исследования свидетельствуют о наличии своевременно не диагностированной ранней детской шизофрении и других преморбидных расстройств аутистического спектра примерно у 25% больных нервной анорексией. Клинические наблюдения демонстрируют, что легкие формы заболевания, не отвечающие всем диагностическим критериям расстройств пищевого поведения, отмечаются примерно у 10% взрослых женщин, а у 5% молодых женщин имеется булимия. Соотношение мужчин и женщин с нервной анорсксией колеблется от 1:9 до 1:20.

В генезе нервной анорексии и булимии тесно переплетены психогенные и биологические факторы. Наряду с наследственной предрасположенностью важную роль в этиологии пищевых расстройств играет «приобретенная» предрасположенность, связанная с внутриутробным и ранним постнатальным экзогенно-органическим поражением головного мозга. Наличие психопатических черт заметно увеличивает риск возникновения пищевых расстройств. Одним из значимых факторов риска возникновения заболевания являются также интенсивные физические нагрузки: более 60% будущих больных анорексией до заболевания занимались различными соревновательными видами спорта.

Развитие в молодом возрасте, преимущественно у девушек, отказ от еды с целью похудения, выраженное истощение, аменорея, повышенная двигательная активность – основные признаки нервной анорексии. Депрессивные расстройства обнаруживаются у 60–96% больных с пищевыми расстройствами. При нервной анорексии зафиксирована максимальная смертность по сравнению с другими психическими нарушениями, при этом 2-е место среди причин смертности после соматических осложнений занимает суицид. В целом смертность при нервной анорексии достигает 40% (при длительности наблюдения более 10 лет). Наблюдение за больными в течение 4–20 лет после стационарного лечения свидетельствует, что о полном излечении можно говорить менее чем в 50% случаев. При этом даже большинство «излечившихся» пациенток не могут полностью вернуться к нормальной жизни, поскольку так или иначе продолжают придерживаться прежнего стиля пищевого поведения, у них сохраняются депрессия, низкая самооценка, недовольство своей внешностью.

Д.м.н. А.Н. Боголепова

К.м.н. В.И. Фролова

Д.м.н. Д.Ю. Вельтищев

Выступление *к.м.н. В.Э. Медведева* (кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии РУДН) было посвящено психосоматическим корреляциям у пациентов с патохарактерологическими расстройствами и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Автором проведено обследование выборки пациентов кардиологических стационаров с верифицированными диагнозами таких «психосоматических» заболеваний, как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) и патохарактерологические реакции и расстройства личности (РЛ). Установлено, что у пациентов с ГБ доминировали истерогипертимные и тревожно-

ананкастические черты, у пациентов с ИБС – сочетание истерогипертимных и ананкастических черт, у больных ФП – сочетание истерогипертимных и шизоидно-шизотипических черт. При этом независимо от личностного профиля для больных ССЗ характерна уязвимость соматопсихической сферы в форме конституционально обусловленной трансличностной патохарактерологической акцентуации на сфере соматопсихики (по типу невропатической, соматотонической конституции, проприоцептивного диатеза или сегментарной деперсонализации).

При анализе корреляций динамики РЛ и ССЗ выделены две группы больных: с синергическим и альтернирующим типами течения ССЗ. Синергический тип взаимодействия РЛ и ССЗ характеризуется проявлениями реактивной соматопсихической лабильности, психогенными провокациями манифестации и повторных обострений ССЗ, зависимостью стереотипов течения от динамики патохарактерологических расстройств. Синергический тип взаимодействия реализуется при доминировании РЛ истерического (34,6%), ананкастического (18,3%), тревожно-мнительного (14,1%) и гипертимного (11%) круга. Уязвимость соматопсихической сферы определяется проявлениями трансличностной патохарактерологической акцентуации на сфере соматопсихики преимущественно по типу невропатической конституции или проприоцептивного диатеза. Среди защитных механизмов преобладают реактивное образование и регрессия. Типичными чертами личности у таких пациентов являются эмоциональная неустойчивость, импульсивность и экстернальность, склонность к избеганию опасности.

При альтернирующем типе течения ССЗ динамика РЛ не влияет на манифестацию и повторные обострения заболеваний, их клинико-динамические характеристики – они определяются иными (наследственными и соматогенными) факторами. При этом доминируют патохарактерологические девиации гипертимического (37,1%), шизоидного (25,9%) и обсессивно-компульсивного (14,6%) типа. В качестве соматопсихической акцентуации в большинстве наблюдений представлены проявления соматотонической конституции или акцентуация по типу сегментарной деперсонализации. Среди психологических защит на протяжении жизни у больных преобладают отрицание, вытеснение, компенсация и гиперкомпенсация. Отмечаются высокие показатели самопринятия и социального принятия.

Таким образом, по мнению автора, РЛ и соматопсихическая акцентуация выступают в качестве «модератора», определяющего динамику ССЗ при синергическом типе течения и «реакцию на болезнь» при обоих типах течения.

Эффективность купирующей психофармакотерапии психопатологических расстройств, развивающихся в рамках патологической динамики личности, у пациентов с обоими типами течения ССЗ сходна. По эффективности комбинированная терапия (с психотерапевтическим воздействием) превосходит только психофармакотерапию, особенно у больных с синергическим типом ССЗ. У пациентов с синергическим типом ССЗ регулярная психотерапия и адекватная (по эффективности и переносимости) психофармакотерапия в профилактических целях в течение 6 мес – 1,5 лет статистически достоверно приводят к уменьшению частоты обострений ССЗ и обращаемости к кардиологам по поводу не обусловленной объективной тяжестью ССЗ соматоформной симптоматики.

Профессор, д.м.н. А.Н. Боголепова (кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова) рассмотрела проблему аффективных расстройств при цереброваскулярной патологии (острая или хроническая сосудистая мозговая недостаточность). По данным профилактических осмотров населения, хроническая цереб-

Д.м.н. Г.Б. Селиванова

Д.м.н. О.С. Зайцев

К.м.н. Н.Л. Зуйкова

ральная ишемия выявляется у 20–30% лиц трудоспособного возраста. При этом частота постинсультной депрессии в популяции составляет 25–79%, а сосудистой депрессии – 38–60%. В основе столь высокой коморбидности могут лежать нейротрофические изменения, выявляемые при депрессии и сосудистой мозговой недостаточности: снижение уровня экспрессии мозгового нейротрофического фактора BDNF, нарушение процессов нейрогенеза, метаболизма фосфолипидов, Р-субстанции и других нейрокининов, активности NMDA-рецепторов с усилением токсического влияния глутамата на нейроны, угнетение транспорта глюкозы.

К факторам риска развития депрессии при цереброваскулярной патологии относят дисфункцию лобных отделов и двустороннее поражение белого вещества, возраст старше 65 лет, наличие депрессивных эпизодов в анамнезе, выраженные сосудистые факторы риска (АГ, СД, каротидный стеноз, ФП и гиперлипидемия) и т. д.

По данным автора, частота депрессивных симптомов у пациентов с острой или хроническаой сосудистой мозговой недостаточностью различна: общие соматические симптомы обнаруживаются у всех больных, гипотимия – у 92%, инсомния, снижение работоспособности и активности, а также соматические симптомы тревоги и ипохондрические фобии – у 96%, генитальные симптомы – у 92%, психическая тревога – у 88%, желудочно-кишечные соматические симптомы – у 40%. Помимо этого, больные с сосудистой депрессией обычно имеют нейропсихологические нарушения с расстройством исполнительных функций, выраженную тенденцию к психомоторному торможению.

К.м.н. В.Э. Медведев

Наличие депрессии у таких больных сопряжено с рядом ухудшающих прогноз факторов: пациенты с депрессией в 3 раза чаще, чем пациенты без депрессии, нарушают предписанный режим терапии, что в свою очередь увеличивает продолжительность восстановительного периода и реабилитации, риск повторного инсульта и последующего летального исхода, обусловливает плохое восстановление когнитивного и неврологического дефицита, более значимые нарушения активности повседневной жизни, усугубление тяжести сопутствующих соматических заболеваний.

При выборе антидепрессантов в этих случаях необходимо учитывать данные анамнеза, а также ответ на лечение тем или иным препаратом у больного или его ближайших родственников, если был такой опыт в прошлом, отношение к препарату (не следует назначать препарат, к которому пациент относится отрицательно, даже если его мнение неправильное), а также информацию о переносимости препарата, холинолитическом действии, риске лекарственных взаимодействий, влиянии на когнитивные функции.

Доклад *профессора, д.м.н. Ф.Ю. Копылова* (кафедра профилактической и неотложной кардиологии Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова) был посвящен актуальной проблеме: «Низкая приверженность терапии и депрессия в общей медицинской практике – две проблемы или одна?» Приверженность лечению – это степень соответствия поведения больного рекомендациям, полученным от врача в отношении приема препаратов, диеты, изменения образа жизни и др. Таким образом, приверженность лечению означает, что пациент вовремя принимает лекарство в необходимой, предписанной врачом дозе и соблюдает рекомендации в отношении образа жизни.

Приверженность пациента медикаментозной терапии можно оценить по тесту Мориски–Грина. При высоком уровне приверженности терапии получают препарат строго в указанное время более 80% пациентов, при среднем – 20–80%, при низком – менее 20%. По данным разных исследований, через 1 ч после посещения врача 60% пациентов не могут вспомнить, что конкретно им рекомендовал врач; приверженность терапии при хронических соматических заболеваниях – 55%: у онкологических больных – 18%, у пациентов с АГ – 40%, с депрессией, рассеянным склерозом, СД – по 45%, с болезнью Паркинсона – 54%; каждый 2-й пациент с АГ прекращает лечение в течение года. Главный фактор риска смерти при вторичной профилактике ИБС – низкая приверженность терапии.

Среди основных причин несоблюдения режима терапии были названы: психологические особенности индивида (нежелание признать себя больным, согласиться с рекомендациями врача, избирательное отношение к обследованию и лечению, обусловленное необходимостью во что бы то ни стало сохранить профессиональный статус и возможность продолжения активной трудовой деятельности и т. п.), «забывчивость», неверие в эффективность лекарств и желание сэкономить деньги, недооценка тяжести своего состояния, опасения побочных эффектов или ограничения деятельности из-за приема препаратов.

Особое место среди причин низкой приверженности лечению занимает депрессия. В частности, метаанализ 12 исследований, проведенных с 1968 по 1998 г. и посвященных влиянию депрессии на приверженность терапии у пациентов с ССЗ, хронической почечной недостаточностью, ревматоидным артритом, показал, что депрессия снижает приверженность лечению в 3 раза. Таким образом, очевидна необходимость терапии депрессии у пациентов с ССЗ и другими заболеваниями.

Темой выступления руководителя группы психиатрических исследований НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко *д.м.н. О.С. Зайцева* стало описание патогенеза, клинических проявлений и возможностей современной терапии психоорганического синдрома после очаговых поражений мозга. Психоорганический синдром – состояние общего психического снижения с ослаблением памяти, сообразительности, воли и эмоциональной устойчивости, приводящее к ограничению трудоспособности и иных адаптационных возможностей.

Автор описал и проиллюстрировал результатами нейровизуализационных исследований основные нарушения деятельности головного мозга при психоорганическом синдроме. Особо подчеркнута важность локализации патологических процессов для диагностики и объяснения клинических проявлений. При наличии очаговых поражений в лобных долях головного мозга доминируют эмоционально-личностные расстройства (эйфория, расторможенность или апатия, безразличие или несдержанность, лабильность, а также безответственность, инфантильность, шутливость), отмечаются некритичность, неадекватность поведения, психомоторная замедленность с трудностями начала и осуществления деятельности, удержания внимания, бедность суждений, моторная афазия. При поражении височных долей чаще регистрируются расстройства памяти,

узнавания, мышления, речи, восприятия пространства и времени, тоскливая или тревожная депрессия, биполярные аффективные колебания, шизофреноподобные и другие психотические расстройства, слуховые, обонятельные, вкусовые галлюцинации. При патологии теменных долей могут обнаруживаться нарушения восприятия и локализации телесных раздражений (в частности, неспособность определить предмет, вложенный в руку, или астереогноз), дисграфия, акалькулия, пальцевая агнозия, нарушение ориентации в правом-левом, односторонние сенестопатии. Локализация патологических процессов в затылочных долях сопряжена с развитием зрительных галлюцинаций, ажитации, раздражительности, подозрительности, утомляемости, дефектов восприятия, зрительной агнозии (в частности, прозопагнозии).

При психоорганическом синдроме, помимо симптоматической (в данном случае – антидепрессивной, анксиолитической, антипсихотической) терапии, обязательно должны использоваться ноотропные, нейрометаболические препараты. Автор представил данные собственных исследований эффективности нескольких отечественных пептидных средств (ноопепт, селанк и др.).

Большое внимание было уделено вопросам дифференциальной диагностики и терапии соматоформных, соматизированных расстройств (СФР). Так, в докладе *Ю.С. Фофановой и соавт.* (кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии РУДН) «Клинико-психопатологические аспекты атипичных лицевых болей» подчеркнута актуальность выявления и своевременного лечения СФР в практике челюстно-лицевого хирурга. Атипичная лицевая боль (прозопалгия) не связана с каким-либо соматическим заболеванием, чаще развивается у женщин после стоматологического лечения, появляется ежедневно на протяжении всего или большей части дня не менее 3 мес, носит тупой монотонный непароксизмальный мигрирующий характер, не нарушает сна, не зависит от влияния физико-химических факторов (холод, тепло, соленое, сладкое и т. п.) и не купируется нестероидными противовоспалительными препаратами.

Разнообразные виды прозопалгии (атипичная невралгия, атипичная одонталгия, болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, синдром жжения полости рта) наблюдаются у 3–57% пациентов стоматологических клиник. При этом более чем у 80% пациентов с атипичными болевыми синдромами лицевой области диагностируются психопатологические расстройства (депрессия, тревожно-фобические расстройства, СФР, сенестоипохондрическая шизофрения).

Клиническую картину атипичной лицевой боли определяют болевой анамнез (боль в спине, головная боль и др.), вычурность и красочность жалоб, нозофобия, потребность в инвазивных вмешательствах, наличие сопутствующих синдрома раздраженного кишечника, нейродермита, кожного зуда (у 95%), а также низкие показатели качества жизни.

Столь высокая распространенность прозопалгий, их коморбидность с гетерогенными психическими расстройствами обусловливает необходимость совместного наблюдения и ведения больных психиатром и стоматологом, челюстно-лицевым хирургом. Наиболее эффективным считается лечение таких больных с использованием современных антидепрессантов и нейролептиков с последующим психотерапевтическим сопровождением, направленным на убеждение пациента в том, что у него нет тяжелого заболевания, коррекцию искаженного образа болезни, выстраивание наиболее адекватной стратегии преодоления боли и разрешение психотравмирующих ситуаций, способствующих возникновению или усилению прозопалгии.

Эту тему продолжило выступление *к.м.н. А.В.Алексеева* (кафедра психиатрии и медицинской психологии РНИМУ им Н.И. Пирогова) «Конверсионные (диссоциативные) расстройства у больных общепсихиатрического стационара». Докладчик представил результаты оригинального исследования, согласно которым конверсионные расстройства у больных, госпитализированных в психиатрический стационар, усугубляются в рамках эндогенных заболеваний, преимущественно, шизофрении. Сложность диагностики и ведения таких пациентов заключается в необходимости всестороннего соматического обследования в условиях психиатрической больницы. Терапия описанных диссоциативных расстройств предполагает назначение антипсихотических средств.

Доклад *д.м.н. А.А. Шмиловича* (кафедра психиатрии и медицинской психологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова) был посвящен соматоформным эндореактивным расстройствам при шизофрении. По наблюдениям автора, синдромально-нозологическая оценка статуса больных с СФР при их развитии на фоне сосуществования эндогений и психогений зависит от варианта взаимовлияния (конкуренция, трансформация или слияние) симптомов психогенного и эндогенного заболеваний. Вместе с тем при любом варианте СФР при эндореактивных состояниях крайне полиморфны и имеют клинические характеристики как невротических, так и процессуальных заболеваний. Важно, что в «пограничной» ситуации между психогенным и эндогенным заболеванием СФР можно рассматривать как прогностически неблагоприятные переходные синдромы в случае эндогенизации психогении. Очевидно, что терапевтический подход при подобных СФР должен быть гибким, вариабельным, несхематичным и комплексным.

Особое внимание было уделено современный терапии шизофрении и шизоаффективного психоза, в том числе у больных с сопутствующими соматическими заболеваниями. *К.м.н. Е.Ю. Онегина* (психиатрическая больница № 14, Москва) констатировала происходящую переориентацию терапевтических стратегий при эндогенных заболеваниях на социальное функционирование вместо ликвидации симптомов «любым путем», на индивидуализацию вместо стандартизации медикаментозной терапии. Отмечены также необходимость психотерапевтического и психообразовательного сопровождения назначений лекарств и принятия партнерских согласованных решений, избегания нейролептических «ударов» и полипрагмазии, важность титрования дозы «снизу вверх», а не «сверху вниз» (от переносимости к эффективности), а также использования современных пролонгированных форм, позволяющих стабилизировать плазменные концентрации, отменить ежедневный прием стигматизирующих таблеток, минимизировать побочные эффекты, углубить и продлить ремиссию.

Интересным было обсуждение психотерапии при соматических, психических и психосоматических заболеваниях. С докладом «Клиническая психосоматическая пси-

хотерапия» выступила председатель правления Московского общества психотерапевтов и клинических психологов *доцент Н.Л. Зуйкова* (кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии РУДН). Клиническая психосоматика, по мнению автора, должна учитывать личностные особенности больного, предполагающие стихийную, природную защиту, которую врач активизирует и совершенствует в ходе терапии, а также «внутреннюю картину болезни» – характерную составляющую психосоматозов – и предрасположенность телесно-душевной конституции к психосоматическим заболеваниям. Могут быть использованы элементы широкого спектра психотерапевтических модальностей и приемов (рациональная психотерапия, клиент-центрированная психотерапия, телесно-ориентированная психотерапия, кинезиология, гипнотерапия, музыкотерапия, психоанализ, арттерапия, семейная психотерапия, когнитивно-поведенческая психотерапия, трансактный анализ, гештальт-терапия, нейролингвистическое программирование, терапия творческим самовыражением, эриксоновская психотерапия, религиозно ориентированная психотерапия и др.). Предполагается, что благодаря применению клинически оправданных психотерапевтических и психологических приемов природная защита (саногенные механизмы) больного активизируется, а патологическая (невротические механизмы) ослабевает, что «помогает естественной природе совершенней защищаться».

О возможностях применения одного из методов телесно ориентированной психотерапии – кинезиологии – в психотерапии и общей практике рассказала *к.м.н. И.К. Чобану* (кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии РУДН).

Кинезиология – это целостный подход к балансированию движения и взаимодействий человеческих энергетических систем. Мягкое использование мышечного тестирования помогает определить зоны, в которых блок или дисбаланс нарушает физическое, эмоциональное или энергетическое благополучие. Этот же метод помогает определить факторы, влияющие на появление подобного дисбаланса. Понимание личностных особенностей пациента, наличия у него ресурсов, мишеней психотерапии позволяет определить вектор психотерапевтического воздействия, стратегию долгосрочной психотерапии и особенности сопровождения каждого пациента. Естественные силы пациента стимулируются посредством воздействия на рефлекторные и акупунктурные точки, через определенные упражнения и изменения в диете, что приводит к увеличению физического, эмоционального, ментального и духовного благополучия. В общей медицинской практике кинезиология является эффективной составляющей комплексного лечения и реабилитации соматических больных и помогает преодолеть последствия острого и хронического стресса.

В заключительном слове члены президиума конференции и ее участники выразили готовность продолжать междисциплинарное сотрудничество.

Работа конференции сопровождалась выставкой достижений современной психофармакотерапии, были представлены также ведущие медицинские издания: «Журнал психиатрии и психофармакотерапии им. П.Б. Ганнушкина» («Consilium Medicum»), «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» («ИМА-ПРЕСС»), «Архивъ внутренней медицины» («Синапс»), «Медицинский вестник» («Бионика»). Техническим организатором конференции выступила компания «ЕвроМедКонгресс».

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