

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)
д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. А.С. 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. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

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

EDITORIAL BOARD

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

2015, том 7, № 3

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., перерегистри-
рован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика.
2015;7(3):1–100.

Отпечатано в типографии ООО «Деком».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

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

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

Л Е К Ц И Я

*Евзиков Г.Ю., Бублиевский Д.В., Кондрашин С.А.,
Синицын В.Е., Шашкова Е.В.*

Спинальные дуральные артериовенозные фистулы: патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение	4
---	---

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

Рудакова И.Г., Белова Ю.А.

Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения	10
--	----

Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В.

Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией	15
--	----

Власов П.Н., Орехова Н.В., Филатова Н.В.

Терапия эпилепсии у женщин – дополнительный саногенетический эффект, обусловленный приемом топирамата	21
---	----

Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Латыпова З.К.

Некоторые клинко-диагностические особенности пациентов с впервые выявленной эпилепсией на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга	28
---	----

*Мкртчян В.Р., Брылев Л.В., Давыдова О.В.,
Белянин А.В., Шпак И.А., Сергеев А.М.*

Фармакоэкономический анализ применения лекарственных средств первой и второй линии в лечении рассеянного склероза	35
---	----

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

*Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Говорина Ю.Б., Кантимирова Е.А.,
Алексеева О.В., Молгачев А.А., Макаркин А.А.*

Поздняя диагностика синдрома «двойной коры» у 36-летней пациентки с резистентными атоническими приступами	40
---	----

Прохорова С.В., Максимова Т.Н.

Опыт применения пролонгированного мелатонина для терапии нарушений сна при депрессии	46
--	----

Суслова Е.Ю., Парфенов В.А.

Лечение боли в нижней части спины, применение мелоксикама	51
---	----

Мокина Т.В., Зверева А.В., Павлов Ю.И., Сумкин Н.К., Карпова Т.В.

Клиническое наблюдение пациента из Чувашии с вероятной церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ)	57
---	----

О Б З О Р Ы

Катунина Е.А.

Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии	62
---	----

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

Особенности реперфузионной терапии при вертебробазилярном ишемическом инсульте	70
--	----

Копишинская С.В.

Наследственные мозжечковые атаксии с полиневропатией	75
--	----

Тювина Н.А., Балабанова В.В.

Лечение болезни Альцгеймера	80
-----------------------------------	----

Пизова Н.В.

Когнитивные нарушения при распространенных и редких соматических заболеваниях	86
---	----

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

*Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н.,
Малыхина Е.А., Титова Н.В.*

Опыт применения леводопы-бенсеразида	93
--	----

Р Е Ц Е Н З И Я	98
-----------------------	----

П А М Я Т И У Ч И Т Е Л Я	100
---------------------------------	-----

L E C T U R E

Evzikov G.Yu., Bublievsky D.V., Kondrashin S.A., Sinitsyn V.E., Shashkova E.V.

Spinal dural arteriovenous fistulas: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment	4
--	---

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

Rudakova I.G., Belova Yu.A.

Efficiency of epilepsy treatment in the Moscow Region under the present-day conditions of drug provision	10
--	----

Dmitrenko D.V., Shnayder N.A., Govorina Yu.B., Muravieva A.V.

Social adaptation and quality of life in reproductive-aged women with epilepsy	15
--	----

Vlasov P.N., Orekhova N.V., Filatova N.V.

Therapy for epilepsy in women: Additional sanogenetic effect caused by the intake of topiramate	21
---	----

Khasanova D.R., Danilova T.V., Latypova Z.K.

Some clinical and diagnostic features of patients with new-onset epilepsy in the presence of chronic cerebrovascular disease	28
--	----

Mkrtychyan V.R., Brylev L.V., Davydova O.V., Belyanin A.V., Shpak I.A., Sergeev A.M.

Pharmacoeconomic analysis of the use of first- and second-line drugs in the treatment of multiple sclerosis	35
---	----

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

Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Govorina Yu.B., Kantimirova E.A.,

Alekseeva O.V., Molgachev A.A., Makarkin A.A.

The late diagnosis of double cortex syndrome in a 36-year-old woman with resistant atonic seizures	40
--	----

Prokhorova S.V., Maksimova T.N.

Experience with sustained-release melatonin for the treatment of sleep disorders in depression	46
--	----

Suslova E.Yu., Parfenov V.A.

Treatment for low back pain, use of meloxicam	51
---	----

Mokina T.V., Zvereva A.V., Pavlov Yu.I., Sumkin N.K., Karpova T.V.

A clinical case of a patient with probable cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) from Chuvashia	57
--	----

R E V I E W S

Katunina E.A.

The heterogeneity of vascular cognitive impairments and the issues of therapy	62
---	----

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

Specific features of reperfusion therapy for vertebrobasilar ischemic stroke	70
--	----

Kopishinskaya S.V.

Hereditary cerebellar ataxias with polyneuropathy	75
---	----

Tyuvina N.A., Balabanova V.V.

Treatment for Alzheimer's diseases	80
--	----

Pizova N.V.

Cognitive impairments in common and rare somatic diseases	86
---	----

P H A R M A C O T H E R A P Y

Katunina E.A., Bezdolnyi Yu.N.,

Malykhina E.A., Titova N.V.

Experience in using levodopa-benserazide	93
--	----

B O O K R E V I E W	98
---------------------------	----

I N M E M O R Y O F O U R T E A C H E R	100
---	-----



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови теллят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой.

Показания к применению: Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** **Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы:** **Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2015.

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивные функции³



Сокращенная информация по применению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР- 002287/07, МНН: Цитиколин. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы:** препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** очень редко: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания:** для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.
2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.
3. Spiers P.A., Myers D., Hohanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм
ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.ceraxon.ru; www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: октябрь 2015

Циркадин

Мелатонин пролонгированного высвобождения

– новое слово в лечении бессонницы⁵



Циркадин – пролонгированный мелатонин³ с доказанной эффективностью для лечения инсомнии¹:

- сокращает период засыпания²
- действует в течение всей ночи^{1,2}
- сохраняет естественную структуру сна⁴
- улучшает состояние после пробуждения^{1,2}
- улучшает качество жизни²
- не вызывает привыкания⁶



РУ ЛСР – 002400/10 от 24.03.10

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Циркадин ЛСР-002400/10 от 24.03.10. МНН: мелатонин. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия. **Состав:** мелатонин 2,0 мг, вспомогательные вещества. **Фармакотерапевтическая группа:** снотворное средство. **Показания к применению:** Кратковременное лечение первичной бессонницы, характеризующейся плохим качеством сна у пациентов старше 55 лет (в качестве монотерапии). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному веществу и вспомогательным веществам), врожденная непереносимость галактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции,

врожденный дефицит лактазы; аутоиммунные заболевания, печеночная недостаточность, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). **Способ применения и дозы.** Внутрь по 2 мг один раз в сутки, после приема пищи, вечером, за 1–2 часа перед сном. Таблетки следует проглатывать целиком для поддержки замедленного высвобождения. Не следует разламывать или жевать таблетку для облегчения процесса проглатывания. Курс лечения может составлять до 13 недель. **Побочное действие:** В клинических испытаниях, 48,8% пациентов, получавших Циркадин, сообщили о неблагоприятных реакциях по сравнению с 37,8% в группе плацебо. Сравнивая соотношение пациентов с побочными реакциями на

100 недель-пациентов, скорость в группе плацебо была выше, чем в группе, принимавшей Циркадин (5,743-плацебо против 3,013-Циркадин). Наиболее частыми побочными реакциями были головная боль, назофарингит, боли в спине, и боль в суставах, которые были частыми в обеих группах (полный перечень см. в инструкции). **Особые указания:** Циркадин может вызывать сонливость. Поэтому препарат следует назначать с осторожностью, если вызываемая сонливость угрожает безопасности больного. **Форма выпуска:** таблетки пролонгированного действия 2,0 мг. По 21 таблетке в блистере. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Производитель:** Свисско Сервисез АГ, Швейцария.

Материал предназначен для специалистов. Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией.

Информация по препарату предоставляется в соответствии с п. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на качество или у Вас возник вопрос по применению препаратов компании «Ипсен Фарма», передайте информацию своему лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7(8) 495 258 54 01. Во внебюджетные часы круглосуточные телефоны: 8(916) 999 30 28 (для приёма сообщений о нежелательных явлениях); 8(499) 268 26 26 (служба медицинской информации для специалистов здравоохранения)

¹ Lemoine P. et al., J. Sleep Res. (2007); 16 (4), 372–380.

² Wade A. G. et al.; Current Medical Research and Opinion 2007; Vol. 23; №10; p. 2597–2605

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Циркадин (НП/ЛСР-002400/10 от 24.03.10)

⁴ Luthringer et al., 2009

⁵ Единственный препарат с пролонгированным высвобождением мелатонина на рынке России (<http://grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx?z=циркадин>)

⁶ Alan G Wade, 2010 Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety.

Длительная стабильная ремиссия¹ на всех этапах жизни

Эффективность при всех формах эпилепсии
у взрослых, подростков и детей¹⁻³

Уникальная форма в гранулах⁴

Удобный прием – 1 раз в день⁴



Депакин® Хроносфера™ 1000 мг
вальпроевая кислота
гранулы пролонгированного действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™ 750 мг
вальпроевая кислота
гранулы пролонгированного действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™ 500 мг
вальпроевая кислота
гранулы пролонгированного действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™ 250 мг
вальпроевая кислота
гранулы пролонгированного действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™ 100 мг
вальпроевая кислота
гранулы пролонгированного действия
для приема внутрь

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™

Краткая инструкция по применению

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™ МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Вальпроевая кислота. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Вальпроат натрия, вальпроевая кислота. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Гранулы пролонгированного действия **100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг.** **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Противозлептический препарат. Проявляет противозлептическую активность при различных типах эпилепсий. Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на ГАМК-эргическую систему: повышает содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) и активизирует ГАМК-эргическую передачу. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** У взрослых: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противозлептическими средствами для лечения генерализованных и парциальных эпилептических приступов. Лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств. У грудных детей (начиная с 6-го месяца жизни) и детей: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противозлептическими средствами для лечения генерализованных и парциальных эпилептических приступов. Профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к вальпроату или какому-либо из компонентов лекарственного препарата; острый гепатит; хронический гепатит; случаи тяжелого гепатита у пациента или в его семейном анамнезе, особенно вызванные лекарственными препаратами, а также тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы; порфирия; геморрагический диатез, тромбоцитопения; комбинация с мефлохином; комбинация со зверобоем; данный препарат не рекомендуется применять в комбинации с ламотриджином; детский возраст до 6 месяцев. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Начальная суточная доза составляет обычно 5-10 мг/кг массы тела, затем ее повышают на 5 мг/кг в неделю до достижения оптимальной дозы. Средняя суточная доза составляет 20-30 мг/кг массы тела. Средняя суточная доза: для грудных детей (начиная с 6-го месяца жизни) и детей – 30 мг/кг массы тела в сутки; для подростков – 25 мг/кг массы тела; для взрослых – 20 мг/кг массы тела; суточную дозу рекомендуется принимать в один или два приема, предпочтительно во время приема пищи. Препарат Депакин® Хроносфера™ должен насыпаться на поверхность мягкой пищи или напитка холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре и т.д.). Препарат Депакин® Хроносфера™ нельзя применять с горячей пищей или напитками (такими как супы, кофе, чай и т.д.). Препарат Депакин® Хроносфера™ нельзя насыпать в бутылочку с соской, так как гранулы могут забить отверстие соски. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Анемия, тромбоцитопения. Увеличение массы тела. Тремор, экстрапиримидные расстройства, ступор, сонливость, судороги, нарушение памяти, головная боль, нистагм, головокружение. Обратимая и необратимая глухота. Тошнота, рвота, гиперплазия десен, стоматит, боли в эпигастрии, диарея. Реакции гиперчувствительности (крапивница, зуд), обратимая дозозависимая аллопеция. Гипонатриемия. Кровотечения и кровоизлияния. Нарушение функции печени. Дисменорея. Спутанность сознания, галлюцинации, агрессивность, ажитация, депрессия (при комбинации с другими антиконвульсантами). **ФОРМА ВЫПУСКА.** Гранулы пролонгированного действия 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг. По 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг и 1000 мг в пакете из трехслойного комплекса. По 30 пакетиков. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С. Не охлаждать и не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Список Б. Срок годности: 2 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** ЛСР-005197/08-241214. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

¹A.G.Marson et al. The SANAD study. Lancet 2007;369:1016-26. ²Лечение фокальных эпилепсий, роль вальпроевой кислоты (Депакина®). Заключение экспертного совета. Педиатрия, 2010/ Том 89/ №2. ³NICE (National Institute of Clinical Excellence) Clinical guideline 20, 2004. ⁴Депакин® Хроносфера™. Инструкция по применению. Рег.номер ЛСР-005197/08-241214.

Мовалис® препарат выбора* при лечении пациентов с болевым синдромом и воспалением

- Эффективен для лечения болевого синдрома при воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит и других)¹
- Большая доказательная база по эффективности и длительности приема²
- Благоприятный профиль безопасности для ЖКТ, ССС и печени^{3,4,5}



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мовалис®

Раствор для внутримышечного введения 15 мг/1.5 мл. МНН: мелоксикам. Регистрационный номер: ампулы – ПН№014482/01. Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: Стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при остеоартрите (артроз, дегенеративные заболевания суставов); ревматоидном артрите; анкилозирующем спондилите; других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит и другие), сопровождающихся болью. Противопоказания: Гиперчувствительность к активному ингредиенту или вспомогательным компонентам препарата; гиперчувствительность (в том числе и к другим нестероидным противовоспалительным препаратам), полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов за существующей вероятности перекрестной чувствительности (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная и сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии); активное заболевание печени; активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; возраст до 18 лет; беременность; грудное вскармливание; терапия периперационных болей при проведении шунтирования коронарных артерий; сопутствующая терапия антикоагулянтами, так как есть риск образования внутримышечных гематом. С осторожностью: Заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (наличие инфекции *H. pylori*); стойкая сердечная недостаточность; почечная недостаточность (клиренс креатинина 30–60 мл/мин); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами – тами: антикоагулянты, пероральные глюкокортикостероиды, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; пожилой возраст; длительное использование НПВП; курение; частое употребление алкоголя. Беременность и период лактации: Применение МОВАЛИСА противопоказано во время беременности. Известно, что НПВП проникают в грудное молоко, поэтому применение МОВАЛИСА в период кормления грудью противопоказано. Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/ простагландина, МОВАЛИС может оказывать влияние на фертильность, и поэтому не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. Мелоксикам может приводить к задержке овуляции. В связи с этим у женщин, имеющих проблемы с зачатием и проходящим обследование по поводу подобных проблем, рекомендуется отмена приема МОВАЛИСА. Способ применения и дозы: Внутримышечное введение препарата показано только в течение первых нескольких дней терапии. В дальнейшем лечение продолжают с применением пероральных лекарственных форм. Рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки, в зависимости от интенсивности болей и тяжести воспалительного процесса. Суммарная суточная доза препарата МОВАЛИС, применяемого в виде разных лекарственных форм не должна превышать 15 мг. Полный перечень рекомендаций представлен в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Побочное действие: Часто: головная боль; боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; боль и отек в месте введения. Нечасто: анемия; другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; головокружение, сонливость; вертиго; повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, стоматит, запор, вздутие живота, отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина); ангиоотек, зуд, кожная сыпь; изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови), нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; поздняя овуляция; отеки. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Передозировка: Данных о случаях, связанных с передозировкой препарата накоплено недостаточно. Вероятно, будут присутствовать симптомы, свойственные передозировке НПВП, в тяжелых случаях: сонливость, нарушения сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, изменения артериального давления, остановка дыхания, асистолия. Лечение: Антидот не известен. В случае передозировки препарата следует применять симптоматическую терапию. Известно, что колестирамин ускоряет выведение мелоксикама. Взаимодействия с другими лекарственными средствами: Одновременный прием с другими ингибиторами синтеза простагландинов увеличивает риск образования язв в желудочно-кишечном тракте и желудочно-кишечных кровотечений; антикоагулянты для приема внутрь, гепарин для системного применения, тромболитические средства, антигиперлипидемические препараты и ингибиторы обратного захвата серотонина – одновременный прием с мелоксикамом повышает риск кровотечений; при совместном применении мелоксикама и метотрексата в течение трех дней возрастает риск повышения токсичности последнего; НПВП снижают эффект антигипертензивных средств, вследствие ингибирования простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами. Перечень всех взаимодействий с другими лекарственными препаратами представлен в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Влияние препарата на способность управления транспортными средствами и механизмами: Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Однако при управлении автомобилем и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения, сонливости, нарушения зрения или других нарушений со стороны центральной нервной системы. В период лечения пациентам необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

* Данные Prindex по результатам синдикативного исследования, Ноябрь 2013

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мовалис® П N014482/01,
2. Цветкова Е.С. и др. Научно-практическая ревматология, №1, 2007: 69–71,
3. Degner F. et al. Inflammopharmacology 2001, Vol.9, 1, 2: 71–80,
4. Sanchez-Matienzo et al. Clinical therapeutics, 2006, 28: 1123–1132,
5. Varas-Lorenzo C. et al. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2013; 22: 559–570, 6.



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044, Факс: +7 (495) 544 5620

МОВАЛИС®
МЕЛОКСИКАМ

Давайте двигаться без боли!



Тиоцетам

(Тиотриазолин + Пирацетам)

Включай нервные клетки!

- Оригинальный антигипоксанта
- Восстанавливает энергетику нейронов и их функциональную активность в условиях ишемии
- Улучшает функции нервной системы и качество жизни неврологических пациентов¹⁻⁵

ТИОТРИАЗОЛИН®

Оригинальный цитопротектор, благодаря уникальному механизму действия в условиях гипоксии поддерживает метаболизм клеток, восстанавливает их энергетику и функцию за счет накопления АТФ¹



ПИРАЦЕТАМ

Потенцирует действие Тиотриазолина на нервную систему²

1). Инструкция по медицинскому применению препарата Тиоцетам. 2). Инструкция по медицинскому применению препарата Тиотриазолин. 3). Дзяк Л.А., Голик В.А. Эффективность Тиоцетама в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий. НМФ 2004 №10-11. 4). Ковальчук В.В. Использование нейроритмопротекторов для повышения эффективности реабилитации пациентов после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):30-34. 5). Антонова А.А., Чижова К.Е., Шоломов И.И. Применение препарата Тиоцетам у пациентов, перенесших инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии. Неврологический вестник 2014 т.XLVI, вып. 1:86-88. Информация для медицинских и фармацевтических работников. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата, Тиоцетам отпускается по рецепту врача. Регистрационный номер ЛП 001761 от 02.07.2012 (таблетки), ЛП 001618 от 02.04.2012 (ампулы).

ТОПАМАКС®

первая линия терапии эпилепсии

ТОП доверия
а **макс**имум жизни

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

janssen

PHRU/TOP/0914/0002

Для ваших пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза

ТИЗАБРИ. ЛЕЧИТЬ ЭФФЕКТИВНО.^{1,2}

42 %

Снижение риска прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 12 недель по сравнению с плацебо (0.17 и 0.29; отношение рисков 0.58; 95% ДИ 0.43-0.77)*

68 %

Снижение риска развития обострений к концу 2 года лечения по сравнению с плацебо (0.23 и 0,73)^{1,2}

* По шкале EDSS



Препарат ТИЗАБРИ показан для монотерапии ремиттирующей формы рассеянного склероза следующим группам пациентов:

- Пациентам с активным течением заболевания, несмотря на лечение интерфероном бета. Данная группа пациентов может быть определена как группа пациентов, не поддающихся лечению полным и адекватным курсом (по крайней мере, в течение одного года) интерферона бета. У них должно быть не менее одного рецидива в течение предыдущего года терапии и не менее 9 T2-гиперинтенсивных очагов на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга или не менее одного очага, видимого при применении контрастных средств для МРТ, содержащих гадолиний. Под пациентами «без ответа» на проводимую терапию следует понимать пациентов с неизменной или увеличенной частотой обострений по сравнению с предыдущим годом либо текущими тяжелыми обострениями, даже при лечении продолжительностью менее года.
- Пациентам с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (т.е. перенесшим 2 или большее число обострений в течение года и имеющим 1 и более очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастные средства для МРТ, содержащих гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2, по сравнению с результатами предыдущей МРТ).

Противопоказания:

- гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)
- повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в том числе, иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получавшие иммунодепрессанты, такие, как митоксантрон или циклофосфамид)
- одновременное применение интерферона бета или глатирамера ацетата
- злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи
- дети и подростки

Беременность и период грудного вскармливания:

Данных о введении натализумаба беременным женщинам недостаточно.

Способ применения и дозы: Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии (после разведения концентрата 100 мг 0,9 % раствора натрия хлорида) один раз в 4 недели.

Побочное действие: Нежелательные явления (НЯ), приведшие к досрочному прекращению участия, наблюдались у 5,8% больных, получавших натализумаб (и 4,8% получавших плацебо). Возможно развитие реакции на инфузию, реакции гиперчувствительности, иммуногенности, инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами, реакции со стороны печени. НЯ включали: инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, крапивницу, гиперчувствительность, головную боль, головокружение, рвоту, тошноту, боль в суставах, озноб, лихорадку, утомляемость.

Особые указания: Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ. Инфекция, вызванная условно-патогенным JC ДНК полиомавирусом, может привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. Пациенты, а также лица, осуществляющие уход, должны быть проинструктированы относительно ранних признаков и симптомов ПМЛ.

Список литературы: 1 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.; AFFIRM Investigators.

A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.

N Engl J Med. 2006;354(9):899-910. 2.TYSABRI Summary of Product Characteristics, Biogen

Idec. October 2013. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Тизабри.

1 РАЗ
В 4 НЕДЕЛИ
300 МГ В/В

Тизабри
(натализумаб)

**ДЕЙСТВУЙ
РЕШИТЕЛЬНО!**

Евзиков Г.Ю.¹, Бублиевский Д.В.¹, Кондрашин С.А.², Синицын В.Е.³, Шашкова Е.В.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

³Центр лучевой диагностики ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россоломо, 11, стр.1; ²119991, Москва, ул. Б. Пироговская, 6;

³125367, Москва, Ивановское шоссе, 3

Спинальные дуральные артериовенозные фистулы: патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение

В статье описан наиболее распространенный тип сосудистых аномалий спинного мозга — спинальные дуральные артериовенозные фистулы (СДАВФ). На долю СДАВФ приходится 60–80% сосудистых аномалий спинного мозга. Причины образования СДАВФ, особенности их гемодинамики и классификация остаются предметом дискуссий.

СДАВФ формируются в ткани твердой мозговой оболочки, на дорзальной поверхности корешковых манжеток. Патогенез неврологических расстройств при СДАВФ определил название возникающего на их фоне поражения спинного мозга — «венозная гипертензионная миелопатия». В типичных случаях в дебюте СДАВФ в нижних конечностях отмечаются боль и парестезии, расстройство чувствительности (чаще в дистальных отделах) и двигательные нарушения в форме нижнего вялого парализа. До установления диагноза проходит в среднем от 12 до 44 мес. На момент установления диагноза, помимо двигательных и чувствительных расстройств, у больных выявляются сфинктерные нарушения и сексуальная дисфункция. Большинство пациентов к этому времени уже имеют инвалидность вследствие неврологических проявлений.

В статье представлены история изучения СДАВФ, существующие классификации артериовенозных мальформаций и фистул, клинические проявления венозной гипертензионной миелопатии при СДАВФ, данные нейровизуализационных исследований, а также варианты лечения.

Ключевые слова: артериовенозная мальформация спинного мозга; спинальная дуральная артериовенозная фистула; клинические проявления; диагностика; лечение.

Контакты: Григорий Юльевич Евзиков; mmaevzikov@mail.ru

Для ссылки: Евзиков ГЮ, Бублиевский ДВ, Кондрашин СА и др. Спинальные дуральные артериовенозные фистулы: патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):4–9.

Spinal dural arteriovenous fistulas: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment

Evzikov G.Yu.¹, Bublievsky D.V.¹, Kondrashin S.A.², Sinitsyn V.E.³, Shashkova E.V.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and ²Department of Radiodiagnosis and Radiotherapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Radiodiagnosis Center, Therapy and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²6, B. Pirogovskaya St., Moscow 119991; ³3, Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367

The paper describes spinal dural arteriovenous fistulas (SDAVF), the most common type of spinal cord vascular anomalies. SDAVFs account for 60–80% of the spinal cord vascular anomalies. The causes of SDAVFs, the specific features of their hemodynamics, and their classification remain the subject matter of disputes.

SDAVFs form in dura mater tissue, on the dorsal surface of radicular cuffs. The pathogenesis of neurological disorders in SDAVF has determined the name «venous hypertensive myelopathy», a spinal cord injury occurring in their presence. Pain and paresthesias, caecesthesia (more commonly in their distal parts), and motor disorders as flail legs are observed at the onset of SDAVF in typical cases. On average, 12 to 44 months elapse to establish its diagnosis. In addition of motor and sensory disorders, sphincter impairments and sexual dysfunction are detected in the patients at the time of diagnosis. By this time, most patients have already neurological disability.

The paper presents the history of studying SDAVF, the existing classifications of arteriovenous malformations and fistulas, the clinical manifestations of venous hypertensive myelopathy in SDAVF, neuroimaging findings, and treatment options.

Key words: spinal cord arteriovenous malformations; spinal dural arteriovenous fistula; clinical manifestations; diagnosis; treatment.

Contact: Grigory Yulyevich Evzikov; mmaevzikov@mail.ru

For reference: Evzikov GYu, Bublievsky DV, Kondrashin SA, et al. Spinal dural arteriovenous fistulas: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment. Neurology, Neurosurgery, Psychosomatics. 2015;7(3):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-4-9>

Морфологические особенности, клинические и нейровизуализационные проявления аномалий строения сосудистой системы спинного мозга до настоящего времени недостаточно известны большинству неврологов. Это приводит к поздней диагностике данной патологии, что значительно снижает эффективность хирургического лечения. В статье рассматривается наиболее распространенный тип сосудистых аномалий спинного мозга — спинальные дуральные артериовенозные фистулы (СДАВФ).

Патоморфология и патофизиология спинального кровообращения при СДАВФ

По современным представлениям, СДАВФ формируются в ткани твердой мозговой оболочки (ТМО), на дорзальной поверхности корешковых манжеток в проекции межпозвоночных отверстий в месте впадения в ТМО корешковых вен, по которым идет отток крови от вен спинного мозга в эпидуральное пространство. Приносящим сосудом для соустья является радикуломенингеальная артерия. Радикуломенингеальные артерии входят в ТМО практически на уровне всех манжеток, большинство из них кровоснабжают ТМО, а не спинной мозг. Часть артерий сравнительно большого размера — радикуломедуллярные артерии — участвуют в кровоснабжении спинного мозга и его корешков. Таким образом, соустье формируется между радикуломенингеальной (в редких случаях — радикуломедуллярной) артерией и корешковой веной, направление кровотока в которой меняется. Вместо оттока венозной крови от спинного мозга через ТМО в эпидуральное пространство в дренирующей вене соустья возникает ток артериальной крови из ТМО в перимедуллярное венозное сплетение спинного мозга. Если в кровоснабжении спинного мозга участвует множество сравнительно мелких радикуломедуллярных артерий (рассыпной тип кровоснабжения), формирование на уровне одной из них СДАВФ не может привести к клинически значимой ишемии спинного мозга. Развитие ишемии мозга вследствие синдрома обкрадывания при СДАВФ возможно только в случае быстрого формирования большого соустья на уровне крупной радикуломедуллярной артерии при магистральном типе кровоснабжения спинного мозга, что маловероятно. Таким образом, типичное нарушение кровообращения в спинном мозге при СДАВФ не является результатом недостаточного притока артериальной крови.

Корешковые вены, как правило, идут к области межпозвоночного отверстия с задним корешком и дренируют кровь от задней центральной вены спинного мозга. При возникновении сброса артериальной крови из соустья в корешковую вену давление в ней резко возрастает. Повышенный кровоток приводит к расширению корешковой вены, изменяется ее гистологическая структура: развиваются гипертрофия мышечного слоя, утолщение и фиброз интимы, иногда, помимо коллагеновых волокон, происходит накопление эластических волокон и формирование внутренней эластической мембраны, возникает так называемая артериализация вены. В дальнейшем, вследствие полнокро-

вия корешковой вены, происходит расширение большого участка задней центральной вены спинного мозга, которая превращается в крупный патологически извитой сосуд, заполненный артериальной кровью. В литературе часто используется термин «серпантинная» вена [1, 2] (рис.1). Повышение давления в этой вене вызывает повышение давления во всех сосудах перимедуллярной венозной сети на большом протяжении спинного мозга. В такой ситуации ведущим патогенетическим механизмом, обуславливающим поражение мозговой ткани при СДАВФ, является хроническая ишемия, связанная со стойким повышением венозного давления и снижением перфузионного давления. На фоне хронической ишемии отмечается постепенное развитие атрофии серого и белого вещества спинного мозга, что сопровождается реактивным глиозом. Повышение давления крови в дренирующей вене соустья (кровоток в которой направлен к спинному мозгу) подтверждено прямыми измерениями давления во время операций. При этом отмечено, что повышение системного артериального давления (АД) в ходе операции приводит также и к повышению давления в дренирующей вене [3]. Указанный феномен объясняет ухудшение состояния (повышение системного АД) у пациентов со СДАВФ при физической нагрузке.

В нижнегрудном отделе и поясничном утолщении спинного мозга имеется меньше радикулярных вен, чем в верхнегрудном и шейном отделах. В условиях значительного повышения венозного давления на большом протяжении спинного мозга максимальное снижение перфузии может происходить в тех участках, в которых беднее сеть радикулярных вен, сбрасывающих избыток крови из перимедуллярного венозного русла. Поэтому клинические проявления поражения нижнегрудных сегментов, поясничного утолщения и конуса могут доминировать при расположении соустьев в верхнегрудном и даже шейном отделах спинного мозга, а в редких случаях на уровне краниовертебрального перехода. Патогенез неврологических расстройств при СДАВФ определил название возникающего на их фоне поражения спинного мозга — «венозная гипертензионная миелопатия». Во всех работах, посвященных изучению СДАВФ, подчеркивается, что синдромы обкрадывания и сдавления спинного мозга не являются значимыми патогенетическими факторами при этой патологии [2, 4].

Причины возникновения собственно СДАВФ неизвестны. Не установлено связи между СДАВФ и спинальными травмами в анамнезе. При секционных исследованиях области корешковых манжеток, расположенных в грудном отделе спинного мозга, у пациентов без клинических проявлений СДАВФ обнаружены микроскопические артериовенозные шунты, физиологическая функция которых неясна. Вероятно, наличие дуральных микрошунтов в области корешковых манжет не является патологией, а развитие патологически интенсивного сброса крови в одном из них возникает под влиянием факторов, действующих в течение жизни и приводящих к постепенному прогрессированию процесса и возникновению клинических проявлений [4].

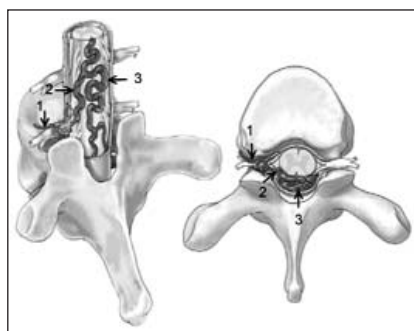


Рис. 1. СДАВФ. 1 — приводящая артерия, 2 — дренирующая вена, 3 — серпантинная вена

История изучения СДАВФ

В 1926 г. С.Н. Foix и Th. Alajouanine [5] описали 2 пациентов с прогрессирующей миелопатией и привели данные секционного исследования, при котором выявлялись распространенное патологическое расширение сосудов спинного мозга и множественные очаги некроза в белом и сером веществе. Заболевание получило название «подострый некротический миелит». С момента описания данной патологии было предложено множество ее названий: «ангиодистегнетическая некротическая миелопатия», «рацемозная ангиома», «венозная ангиома». Большинство авторов были уверены, что причиной некроза мозга является сосудистая патология, но точно определить ее характер не удалось [4].

После появления спинальной рентгеновской контрастной ангиографии начали накапливаться знания об артериовенозных мальформациях (АВМ) спинного мозга. Только в 70-е годы 20-го в., спустя 50 лет после первого клинического описания заболевания, R. Djindjian [6] впервые продемонстрировал, что в части случаев предполагаемая спинальная АВМ не имеет собственной патологической сосудистой сети, а представляет собой артериовенозную фистулу (АВФ). В 1977 г. В.Е. Kendall и V. Logue [7] установили, что фистула может находиться не в веществе и не на поверхности спинного мозга, а в дуральной корешковой манжетке, что явилось основой для современных анатомических представлений о СДАВФ. Впервые патофизиология миелопатии при СДАВФ была описана М.А. Aminoff и соавт. [8, 9]. В этих работах указано, что ведущей причиной некроза вещества спинного мозга при АВФ являются значительное повышение венозного давления и снижение перфузионного давления в сосудах спинного мозга. Авторы представили результаты секционного исследования пациента со СДАВФ, у которого отсутствовали признаки тромбоза в сосудах спинного мозга (включая патологически расширенные вены), а при микроскопическом исследовании мелких артерий спинного мозга был выявлен распространенный гиалиноз, что служило подтверждением стойкого и длительного повышения давления в артериолах спинного мозга.

Классификации

До настоящего времени единой общепринятой классификации АВМ и АВФ спинного мозга нет. Наиболее распространенными являются классификации R.F. Spetzler и соавт. [10, 11]. Простая и широко применяемая в отечественной литературе классификация 1992 г. разделяет сосудистые аномалии спинного мозга на 4 типа: мальформация I типа — СДАВФ, II типа — гломусная АВМ, III типа — ювенильная АВМ, IV типа — перимедуллярная АВФ. Термин «спинальные дуральные артериовенозные фистулы», предлагаемый в этой классификации, используется большинством авторов до настоящего времени. В 2002 г. была предложена новая, более сложная редакция этой классификации [11]. В новой классификации АВФ спинного мозга подразделены на экстрадуральные (эпидуральные) и интрадуральные. Эпидуральные фистулы наблюдаются крайне редко (менее 10% всех АВФ). Они характеризуются высокой скоростью кровотока и приводят к резкому расширению эпидурального венозного сплетения с возможной экстрадуральной компрессией спинного мозга клубком напряженных расширенных сосудов. Интрадуральные артериовенозные фистулы (90% всех АВФ) являются типичной причиной прогресси-

рующей сосудистой миелопатии. Они могут располагаться вентрально или дорзально. Вентральные АВФ представляют собой соустье между передней спинальной артерией и веной передней поверхности спинного мозга (перимедуллярные АВФ, или 4-й тип по классификации 1992 г.). Дорзальные АВФ образуют соустье между артерией и веной в толще корешковой манжетки (СДАВФ, или 1-й тип по классификации 1992 г.). Последние составляют абсолютное большинство всех интрадуральных АВФ. Скорость и объем кровотока через соустье в дорзальной фистуле значительно уступают аналогичным показателям при вентральной фистуле. Дорзальные фистулы подразделяются на соустье с единственным артериальным притоком и множественными притоками (дорзальный тип А и тип В). Отказ авторов от использования термина «спинальные дуральные артериовенозные фистулы» связан с тем, что, по их мнению, при расположении шунта в толще ТМО отток венозной крови из фистулы должен происходить в эпидуральное сплетение, так как физиологически отток венозной крови из ТМО идет в эпидуральные вены. Давление в эпидуральном венозном сплетении равно церебральному венозному давлению (ЦВД) и составляет 12–15 мм рт. ст., его емкость значительно выше, а сопротивление оттоку ниже, чем в перимедуллярных венах спинного мозга. Измерение давления в эпидуральном пространстве во время операций по поводу СДАВФ показало, что оно равно ЦВД, а параллельно измеряемое давление в серпантинной перимедуллярной вене составляло в среднем 40 мм рт. ст. Даже после пересечения дренажной вены соустья давление в перимедуллярной вене оставалось в 2 раза выше, чем в эпидуральном пространстве. Однако при ангиографических исследованиях при СДАВФ не наблюдалось оттока крови в эпидуральные вены, а при открытых операциях не обнаруживалось расширения эпидуральных вен вокруг зоны соустья. На основании этих рассуждений и собственного хирургического опыта авторы пришли к заключению, что фистула не имеет связи с венозными сосудами собственно ТМО.

В 2008 г. S. Geibprasert и соавт. [12] из спинального сосудистого центра Аахена предложили новую универсальную классификацию АВФ головного и спинного мозга, основанную на особенностях эмбриологии ЦНС. Эта классификация предлагает новое оригинальное объяснение причин сброса крови из СДАВФ в перимедуллярную венозную сеть. Согласно этой классификации, эпидуральные АВФ разделены на 3 группы: вентральные, дорзальные, латеральные. Разделение основано на представлении о том, что отток венозной крови из эпидурального пространства идет по 3 дискретно существующим венозным сплетениям (вентральному, латеральному и дорзальному), которые мало связаны между собой. Через вентральное и дорзальное сплетения идет отток крови только от клетчатки и костных структур позвоночника. Венозный отток от спинного мозга через эти структуры не осуществляется, поэтому вентральные и дорзальные эпидуральные АВФ не влияют на венозный отток от спинного мозга. Венозный отток от спинного мозга осуществляется через латеральное эпидуральное венозное сплетение, с которым связаны корешковые вены. СДАВФ, возникающая в ТМО корешковой манжетки, является фистулой латерального сплетения. Клинически значимые фистулы в подавляющем большинстве случаев встречаются у людей пожилого и старческого возраста. Отсутствие адекватного сброса кро-

ви из фистулы в эпидуральное сплетение у них может объясняться узостью латерального пространства. Эпидуральные вены в области корешковой манжетки могут быть сужены или облитерированы вследствие дегенеративного процесса в позвоночнике и локального эпидурального фиброза или тромбоза иной этиологии. Адекватный переток крови в вены дорзального и вентрального сплетений может отсутствовать из-за врожденной анатомической разобщенности трех сплетений. В подобной ситуации возникают условия для сброса крови в интрадуральное пространство.

Анализируя данные литературы, посвященной СДАВФ, можно отметить, что этиология и патогенез венозной гипертензионной миелопатии в настоящий момент хорошо изучены, но причины образования СДАВФ, особенности их гемодинамики и классификация остаются предметом дискуссии.

Эпидемиология

СДАВФ — редкое заболевание, но среди сосудистых аномалий спинного мозга на его долю приходится 60–80%. Истинная распространенность этого заболевания неизвестна. По данным специализированного спинального сосудистого центра Германии, может регистрироваться 5–10 новых случаев СДАВФ в год на 1 млн населения [13]. В большинстве стран мира этот показатель значительно ниже, что связано с трудностями диагностики и слабой информированностью неврологов об этом заболевании. Анализ публикаций, включающих серии наблюдений, содержащие более 5 пациентов (всего 1178 наблюдений), показывает, что СДАВФ встречается преимущественно у мужчин [4]. Соотношение мужчин и женщин составляет 5:1. Средний возраст больных — 55–60 лет; на пациентов моложе 30 лет приходится менее 1%. Абсолютное большинство СДАВФ располагаются в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника. Частота СДАВФ в шейном отделе позвоночника составляет около 2%, в крестцовом — 4%, множественных СДАВФ — не более 4% [4].

Клиническая картина венозной гипертензионной миелопатии при СДАВФ

Клинические проявления венозной гипертензионной миелопатии при СДАВФ неспецифичны. В большинстве случаев заболевание носит медленно прогрессирующий характер. В типичных случаях в дебюте СДАВФ в нижних конечностях отмечаются боль и парестезии, расстройство чувствительности (чаще в дистальных отделах) и двигательные нарушения в форме нижнего вялого парализа. Указанные проявления могут носить симметричный и асимметричный характер, усиливаться (наиболее часто боль и парестезии) на фоне ходьбы, стояния или иных видов физической нагрузки и ослабевать в покое. Из-за неспецифичности клинических проявлений пациенты часто первоначально наблюдаются с диагнозами: полиневропатия, поясничный стеноз, компрессионные радикулопатии. Заболевание, как правило, носит медленно прогрессирующий характер. До установления диагноза проходит в среднем от 12 до 44 мес [4]. На момент установления диагноза к двигательным и чувствительным расстройствам присоединяются сфинктерные нарушения и сексуальная дисфункция. Большинство больных к этому времени уже имеют инвалидность вследствие неврологических проявлений (в первую

очередь двигательных и сфинктерных). Острое инсультообразное начало заболевания или ухудшение состояния на фоне уже имеющихся клинических проявлений отмечается у 5–18% пациентов [14]. Описаны пациенты с ремиттирующим течением и даже редкие случаи спонтанного тромбоза фистул [15]. Диагностика фистул очень сложна и требует обязательного учета клинической картины и сопоставления ее с данными нейровизуализации.

Нейровизуализационные исследования

Исследованиями, необходимыми для установления правильного диагноза при СДАВФ, являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и рентгеновская контрастная ангиография, в редких случаях — рентгеновская компьютерная ангиография (КТ-ангиография).

Одно из самых частых (70–100% случаев) проявлений венозной гипертензионной миелопатии вследствие СДАВФ при МРТ спинного мозга в T2-режиме — повышение интенсивности сигнала от центральных отделов паренхимы спинного мозга. Повышение интенсивности сигнала носит гомогенный характер, охватывает 5–7 сегментов спинного мозга и, как правило, регистрируется в нижнегрудном отделе мозга, поясничном утолщении и конусе. Контур спинно-



Рис. 2. МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга. Сканирование в режиме T2, сагиттальный срез. Отчетливо видны повышение интенсивности сигнала от нижнегрудных сегментов спинного мозга и феномен «flow voids»

го мозга в этом месте представлен тонкой гипоехогенной линией. Причиной повышения интенсивности сигнала является вазогенный отек паренхимы мозга, связанный с венозной гипертензией (рис. 2). Распространенное центрально-медулярное повышение интенсивности МР-сигнала в Т2-режиме в ряде случаев приводит к ошибочной диагностике инфаркта спинного мозга в бассейне передней спинальной артерии или интрамедуллярной опухоли (астроцитомы). Гиперинтенсивный в Т2-режиме участок паренхимы выглядит изо- или слегка гипоинтенсивным при сканировании в Т1-режиме, и при контрастировании может отмечаться равномерное незначительное накопление контрастного вещества в участках с патологическим МР-сигналом, что косвенно подтверждает ошибочное предположение о наличии интрамедуллярной опухоли. Причиной накопления контрастного вещества в участках мозга с патологическим изменением МР-сигнала (как и причиной самого вазогенного отека спинного мозга) является нарушение функции гематоэнцефалического барьера на фоне хронической гипертензии в венах и венулах спинного мозга. При анализе томограмм и проведении дифференциальной диагностики необходимо помнить, что патологические изменения в спинном мозге при СДАВФ, как правило, захватывают большое количество сегментов, а расширение мозга в поперечнике при этом выражено незначительно либо отсутствует. Подобная картина нехарактерна для интрамедуллярной опухоли. Вторым МР-признаком фистулы является наличие на сагиттальных срезах в Т2-режиме точечных гипоинтенсивных образований, расположенных преимущественно на дорзальной поверхности спинного мозга. Эти образования, носящие в англоязычной литературе название «flow voids» (области с выпадением МР-сигнала из-за эффектов кровотока) представляют собой попавшие в срез резко расширенные извитые (серпантинные) перимедуллярные вены (см. рис. 2). Частота феномена «flow voids» составляет 35–90%. По данным работ последнего десятилетия, его встречаемость значительно возросла, что связано с увеличивающейся разрешающей способностью высокопольных МР-систем. МРТ помогает в дифференциальной диагностике СДАВФ и других видов сосудистых аномалий спинного мозга. При СДАВФ на томограммах отсутствуют патологический сосудистый клубок и признаки гемосидероза в паренхиме спинного мозга, что характерно для АВМ. В целом стандартное МР-исследование является важным скрининговым методом, позволяющим выделить группу больных с предположительным наличием СДАВФ и направить их на спинальное ангиографическое исследование.

Перед проведением рентгеновского селективного ангиографического исследования целесообразно провести спинальную магнитно-резонансную ангиографию (МРА) с гадолинием. Бесконтрастная МРА из-за малого калибра со-

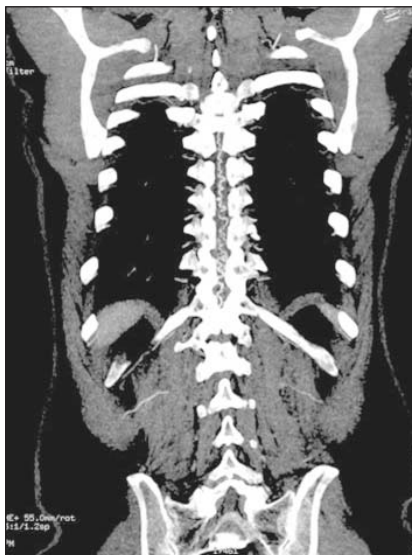


Рис. 3. Рентгеновская спинальная КТ-ангиография. Исследование грудного отдела позвоночника и спинного мозга, коронарный срез. В полости позвоночного канала выявляется расширенная извитая серпантинная вена

судов обычно не позволяет установить достоверный диагноз. Эта сосудистая аномалия хорошо видна при МРА с болюсным введением гадолиния, выполняемой в артериальную и венозную фазы в трехмерном режиме «градиентного эхо» с тонкими срезами. МРА позволяет выявить феномен кровотока в серпантинных перимедуллярных венах практически во всех наблюдениях. Это исследование также дает возможность диагностировать уровень и сторону расположения фистулы, что является важным уточняющим моментом для последующей селективной рентгеновской ангиографии.

Для выявления СДАВФ может использоваться и спинальная КТ-ангиография, которая также позволяет визуализировать расширенные перимедуллярные вены и установить зону расположения фистулы. Но тотальное исследование всего позвоночного канала (от краниовертебрального перехода до крестца) занимает много времени и сопровождается значительным увеличением лучевой нагрузки на пациента, поэтому применяется редко (рис. 3).

До широкого внедрения в клиническую практику МРТ основным методом диагностики являлась миелография. Она используется и сегодня, поскольку позволяет выявить расширенные извитые вены спинного мозга. Однако изменения, обнаруживаемые при миелографии, неспецифичны для СДАВФ и могут наблюдаться при разных видах спинальных АВФ и АВМ.

Рентгеновская ангиография остается «золотым стандартом» диагностики СДАВФ, но процедура поиска артерии, питающей фистулу, — сложная задача. Так как фистулы располагаются в основном в нижнегрудном и верхнепоясничном отделах позвоночника, в большинстве случаев фистулу удастся обнаружить при исследовании межкостных и поясничных сегментарных артерий (рис. 4). Однако характерные изменения при МРТ могут выявляться в нижнегрудном и поясничном отделах спинного мозга, а фистула может располагаться выше или ниже. При наличии МРТ-признаков СДАВФ и отсутствии приводящей артерии в этих бассейнах необходимы дополнительные исследования общих и внутренних подвздошных, а также сакральных артерий для поиска фистул крестцового уровня. В редких случаях фистула располагается на уровне шейного отдела позвоночника и даже краниовертебрального перехода, поэтому может потребоваться исследование вертебральных артерий, глубоких и восходящих шейных артерий, а также восходящей фарингеальной артерии, менингогопифизарного ствола и даже ветвей затылочной артерии.

Лечение и прогноз

Лечение СДАВФ сводится к прекращению патологического артериовенозного сброса крови и снижению давления в перимедуллярном венозном сплетении спинного мозга.

Выполняют эндоваскулярную окклюзию или открытую операцию. Вопрос о выборе оптимальной методики остается предметом дискуссий. Преимущество эндоваскулярной технологии состоит в ее малоинвазивности и отсутствии риска общехирургических осложнений, но при эндоваскулярной облитерации соустья отмечаются более высокие показатели рецидивов, что требует повторных ангиографических исследований и эмболизаций. При использовании эндоваскулярной технологии возможно проникновение тромбирующего агента через дренажную вену соустья в перимедуллярную серпантинную вену с развитием венозного инфаркта мозга [2].

Оптимальной методикой открытой операции в настоящее время считается клипирование или коагуляция дренирующей корешковой вены [1, 16]. После прямой операции возможны обычные общехирургические осложнения (в первую очередь нагноение), развитие псевдоменингоцеле и послеоперационной деформации и нестабильности позвоночника в случае использования для доступа ламинэктомии. Анализ данных литературы показал, что стойкий положительный результат после эндоваскулярной операции можно получить в среднем в 46% наблюдений (у разных авторов этот показатель колеблется в широких пределах — от 30 до 100%), а после прямой операции — в 98%. Частота нарастания неврологического дефицита составляет в среднем 3,7% после эндоваскулярного вмешательства и 1,9% после открытой операции [17]. Степень восстановления неврологических расстройств во многом зависит от выраженности неврологического дефицита до операции и длительности существования симптомов, поэтому своевременная диагностика и направление на нейрохирургическое обследование и лечение имеют большое значение для этой группы больных.



Рис. 4. Спинальная селективная рентгеновская ангиография. Исследование из нисходящей аорты в проекции нижнегрудного отдела позвоночника, прямая проекция. 1 — межреберная артерия, 2 — дренирующая вена соустья и 3 — перимедуллярная серпантинная вена

ЛИТЕРАТУРА

1. Слынько ЕИ, Золотоверх АМ. Хирургическое лечение спинальных дуральных артериовенозных фистул. Украинский нейрохирургический журнал. 2010;(4):41-5. [Slyn'ko EI, Zolotoverkh AM. Surgical treatment of spinal dural arteriovenous fistulas. *Ukrainskii neirokhirurgicheskii zhurnal*. 2010;(4):41-5. (In Russ.)].
2. Тиссен ТП. Эндоваскулярное лечение артериовенозных мальформаций спинного мозга. Нейрохирургия. 2007;(3):35-42. [Tissen TP Endovascular treatment of arteriovenous malformations of the spinal cord. *Neirokhirurgiya*. 2007;(3):35-42. (In Russ.)].
3. Hassler W, Thron A. Flow velocity and pressure measurements in spinal dural arteriovenous fistulas. *Neurosurg Rev*. 1994;17(1):29-36.
4. Jellema K, Tijssen CC, van Gijn J. Spinal dural arteriovenous fistulas: congestive myelopathy that initially mimics a peripheral nerve disorder. *Brain*. 2006 Dec;129(Pt 12):3150-64. Epub 2006 Aug 18.
5. Foix CH, Alajouanine Th. La myelite necrotique subaigue. *Rev. Neurol*. 1926;46:1-42.
6. Djindjian R. Spinal vascular malformations. *J Neurosurg*. 1976 Dec;45(6):727-8.
7. Kendall BE, Logue V. Spinal epidural angiomatous malformations draining into intrathecal veins. *Neuroradiology*. 1977 Jun 27;13(4):181-9.
8. Aminoff MJ, Logue V. Clinical features of spinal vascular malformations. *Brain*. 1974 Mar;97(1):197-210.
9. Aminoff MJ, Barnard RO, Logue V. The pathophysiology of spinal vascular malformations. *J Neurol Sci*. 1974 Oct;23(2):255-63.
10. Anson JA, Spetzler RF. Classification of spinal arteriovenous malformations and implications for treatment. *BNI Quarterly*. 1992;8:2-8.
11. Spetzler R, Detwiler P, Riina H, Porter R. Modified classification of spinal vascular lesions. *J Neurosurg*. 2002 Mar;96(2 Suppl):145-56.
12. Geibprasert S, Pereira V, Krings T, et al. Dural Arteriovenous Shunts A New Classification of Craniospinal Epidural Venous Anatomical Bases and Clinical Correlations. *Stroke*. 2008 Oct;39(10):2783-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516757. Epub 2008 Jul 17.
13. Thron A. Spinal dural arteriovenous fistulas. *Radiologe*. 2001 Nov;41(11):955-60.
14. Jellema K, Canta LR, Tijssen CC, et al. Spinal dural arteriovenous fistulas: clinical features in 80 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Oct;74(10):1438-40.
15. Meder JF, Devaux B, Merland JJ, Fredy D. Spontaneous disappearance of a spinal dural arteriovenous fistula. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995 Nov-Dec;16(10):2058-62.
16. Зозуля ЮА, Слынько ЕИ. Спинальные артериовенозные мальформации: классификация, дифференцированная хирургическая тактика, результаты лечения. Украинский нейрохирургический журнал. 2005;(2):4-19. [Zozulya YuA, Slyn'ko EI. Spinal arteriovenous malformations: classification, differentiated surgical tactics and results of treatment. *Ukrainskii neirokhirurgicheskii zhurnal*. 2005;(2):4-19. (In Russ.)].
17. Steinmetz MP, Chow MM, Krishnaney AA, et al. Outcome after the treatment of spinal dural arteriovenous fistulae: a contemporary single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2004 Jul;55(1):77-87; discussion 87-8.

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

Рудакова И.Г., Белова Ю.А.

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

Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения

Цель исследования — оценить эффективность терапии эпилепсии за два периода времени: 2006–2007 гг. и 2013–2014 гг. в связи с изменением условий лекарственного обеспечения: назначение противоэпилептических препаратов (ПЭП) в соответствии с их международным непатентованным наименованием.

Пациенты и методы. Методом сплошной выборки в исследование включены больные эпилепсией в возрасте от 18 лет и старше, посетившие эпилептолога МОНИКИ в 2006–2007 гг. ($n=1200$) и 2013–2014 гг. ($n=1450$). Пациенты, которые получали стартовую терапию ($n=384$) разделены на 2 группы в соответствии со способом лекарственного обеспечения. Пациенты 1-й группы ($n=124$) получали рекомендованные ПЭП. Во 2-й группе ($n=260$) практиковалась тактика переключения между ПЭП-аналогами у 80% пациентов. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения в зависимости от используемых ПЭП и тактики лечения.

Результаты. В 2013–2014 гг. по сравнению с 2006–2007 гг. частота достижения ремиссии и число респондеров (ответившие на терапию) снизились в 2 раза. Результаты анализа продемонстрировали достоверные различия ($p<0,05$) в 1-й группе по сравнению со 2-й группой по показателям: количество ответивших на терапию (75:52%), частота ремиссий (58:38%) и фармакорезистентности (25:47%), частота применения оригинальных ПЭП (54:34%) и дженериков ПЭП (45:65%), частота использования переключений между ПЭП аналогами (0:80%).

Ключевые слова: эпилепсия; лечение; дженерики противоэпилептических препаратов; тактика переключения.

Контакты: Ирина Геннадьевна Рудакова; i.g.rudakova@yandex.ru

Для ссылки: Рудакова ИГ, Белова ЮА. Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):10–14.

Efficiency of epilepsy treatment in the Moscow Region under the present-day conditions of drug provision

Rudakova I.G., Belova Yu.A.

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110*

Objective: to evaluate the efficiency of epilepsy therapy in the two periods 2006–2007 and 2013–2014 due to drug provision-related changes: the use of antiepileptic drugs (AEDs) in accordance with their international nonproprietary name.

Patients and methods. The continuous sample survey enrolled patients aged 18 years and older, who had been seen by an epileptologist at the Moscow Regional Research Clinical Institute in 2006–2007 ($n=1200$) and 2013–2014 ($n=1450$). The patients who had received initial therapy ($n=384$) were divided into 2 groups in accordance with the type of drug provision. Group 1 ($n=124$) had recommended AEDs. In Group 2 ($n=260$), there was switching between AED analogues in 80% of the patients. Therapeutic efficiency was comparatively analyzed in relation to the AEDs used and treatment policies.

Results. In 2013–2014 versus 2006–2007, the rate of remissions and the number of respondents was halved. The analysis demonstrated significant differences ($p<0.05$) between Groups 1 and 2 in the following indicators: the number of respondents (75:52%), remission rates (58:38%), pharmacoresistance (25:47%), the frequency of use of brand (54:34%) and generic (45:65%) AEDs, and that of switching between AED analogues (0:80%).

Key words: epilepsy; treatment; generic antiepileptic drugs; switching tactics.

Contact: Irina Gennadyevna Rudakova; i.g.rudakova@yandex.ru

For reference: Rudakova IG, Belova YuA. Efficiency of epilepsy treatment in the Moscow Region under the present-day conditions of drug provision. *Nevrology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; 7(3):10–14.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-10-14>

Основные принципы эффективного лечения эпилепсии, регламентированные международными стандартами, включают ряд положений, позволяющих добиваться высоких результатов в контроле эпилептических приступов (ЭП) [1]. Медикаментозная ремиссия при их соблюдении может

быть достигнута у 55–70% больных, в большинстве остальных случаев возможны значительное уменьшение частоты и тяжести приступов и улучшение качества жизни [1–3]. Среди основополагающих общих принципов центральную позицию занимают: выбор противоэпилептических препара-

тов (ПЭП) строго в соответствии с формой эпилепсии и типом ЭП (точность синдромологической диагностики), поддержание постоянной плазменной концентрации адекватно выбранного, эффективного и хорошо переносимого ПЭП [1]. Последнее положение обеспечивается точностью дозирования ПЭП, исключением проэпилептогенных факторов и своевременной коррекцией лечения в ситуациях, приводящих к снижению концентрации ПЭП в плазме (увеличение массы тела, беременность, соматические заболевания и др.) [4]. Именно эта часть лечения представляет наиболее слабое звено в системе оказания помощи больным эпилепсией в Московской области. И тому есть несколько причин: диспансерное наблюдение за пациентами и обеспечение необходимыми ПЭП осуществляется преимущественно неврологами общего профиля и зависит от воздействия разнообразных факторов немедицинского характера — экономических, административных, организационных. В частности, назначение ПЭП в соответствии с их международным непатентованным наименованием (МНН) [5] привело к вмешательству в процесс лечения администраторов, аптечных работников и самих пациентов, которым предоставлено право выбора ПЭП из предлагаемого списка имеющихся в наличии аналогов. В результате сложилась практика применения ПЭП в режиме взаимозамен, что в целом не соответствует стандартам рациональной терапии эпилепсии и не могло не повлиять негативно на конечные результаты лечения.

Цель исследования — оценка эффективности инициальной и последующей терапии у больных эпилепсией в двух временных промежутках — 2006–2007 гг. и 2013–2014 гг. — в связи с изменившимися условиями лекарственного обеспечения, предусматривающими назначение ПЭП в соответствии с их МНН.

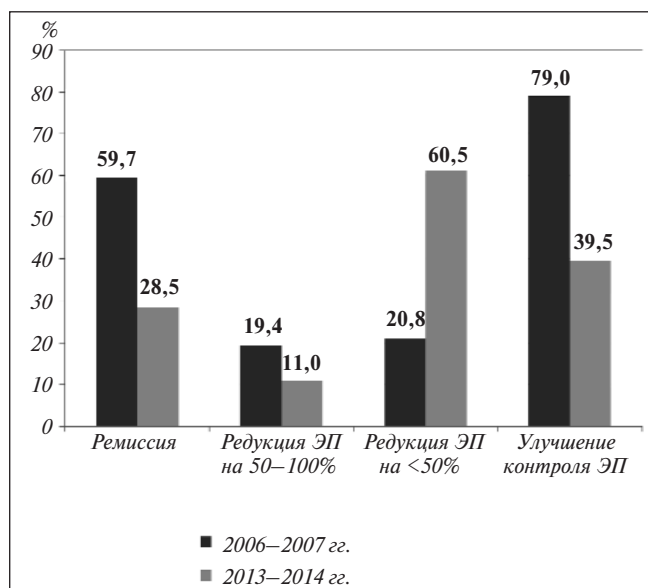
Пациенты и методы. Методом сплошной выборки в исследование включены больные эпилепсией независимо от формы заболевания в возрасте 18 лет и старше, посетившие эпилептолога МОНИКИ в 2006–2007 гг. ($n=1200$) и 2013–2014 гг. ($n=1450$).

Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с международными стандартами: ремиссия — отсутствие ЭП >12 мес, улучшение — снижение частоты ЭП на 50–100% относительно исходного уровня, фармакорезистентность — отсутствие эффекта (снижение частоты ЭП <50%) двух рационально выбранных ПЭП, применяемых в максимальной, хорошо переносимой дозе.

Результаты. Данные анализа продемонстрировали значимое снижение качества контроля ЭП в 2013–2014 гг. по сравнению с 2006–2007 гг. Отмечено снижение частоты достижения ремиссии в 2 раза. Общее количество пациентов, ответивших на терапию (респондеры) также снизилось в 2 раза. Число пациентов с неудовлетворительным контролем приступов увеличилось в 2,9 раза (см. рисунок).

Улучшение контроля ЭП

У пациентов с впервые выявленной эпилепсией, ранее не получавших лечение и посетивших эпилептолога в 2013–2014 гг. ($n=384$), проведен сравнительный анализ эффективности терапии в двух группах, выделенных в зависимости от способа лекарственного обеспечения. В 1-й группе ($n=124$) пациенты получали лечение из средств дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) лишь частично, при условии наличия рекомендованных эпилептологом



Сравнительные показатели эффективности терапии у больных эпилепсией за два периода наблюдения

ПЭП. Более 60% всех ПЭП, получаемых пациентами этой группы, было представлено оригинальными формами ПЭП (ОПЭП), среди принимаемых дженериковых форм ПЭП (ДПЭП) в основном были конвулекс пролонгированного действия (8%) и финлепсин ретард (30%). Во 2-й группе ($n=260$) обеспечение лекарствами осуществлялось только из средств ДЛО. Основные формы ОПЭП в этой группе были представлены лепакином хроно/хроносфера (38%), трилепталом (10%). Перечень ПЭП, которые получали пациенты двух групп за весь период наблюдения независимо от режима приема (монотерапия, политерапия, режим взаимозамен), представлены в табл. 1.

Особенностью 2-й группы было применение ПЭП в режиме взаимозамен между ОПЭП и ДПЭП или ДПЭП между собой, который применялся у 80% больных не менее 1 раза и у 47% больных более 2 раз. Только 20% пациентов этой группы получали стабильную терапию. Результаты оценки эффективности контроля ЭП в двух группах представлены в табл. 2.

Общая частота медикаментозной ремиссии у пациентов 1-й группы составила 58%, что в 1,5 раза выше, чем аналогичный показатель во 2-й группе (38%). Количество респондеров оказалось в 1,4 раза большим в 1-й группе. Напротив, пациенты с фармакорезистентностью (не респондеры), преобладали во 2-й группе — их было в 1,9 раза больше.

Далее было оценено влияние используемых ПЭП и режима их приема на качество контроля ЭП. С этой целью предпринят сравнительный анализ частоты применения ОПЭП, ДПЭП и режима взаимозамен у пациентов двух подгрупп: респондеров и не респондеров из числа лиц 1-й и 2-й групп. Результаты этого анализа представлены в табл. 3.

Результаты сравнения продемонстрировали достоверные различия по следующим показателям: количество респондеров, частота ремиссий и фармакорезистентности, частота применения ОПЭП и ДПЭП, использование режима взаимозамен ПЭП в тактике терапии ($p<0,05$).

В 1-й группе количество респондеров и частота достижения ремиссии были больше в 1,5 и 1,4 раза соответствен-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 1. Основные ПЭП, которые получали пациенты 1-й и 2-й групп за весь период наблюдения

ПЭП (компания, страна производитель)	Количество пациентов	
	1-я группа (n=124)	2-я группа (n=260)
Вальпроаты		
Депкин хроно/хроносфера (Санофи, Франция)	46 (37)	118 (45)
Конвулекс (Герот Фарма ГмбХ, Австрия)	36 (29)	98 (38)
Энкорат хроно (САН Фарма, Индия)	10 (8)	8 (3)
	—	25 (13)
Карбамазепин		
Финлепсин ретард (Плива, Польша)	41 (33)	86 (36)
Тегретол (Новартис фарма, Швейцария)	37 (30)	—
Карбамазепин-акри (Акрихин, Россия)	4 (3)	—
Карбалеписин (Акрихин, Россия)	—	56 (22)
	—	61 (23)
Топирамат		
Топамакс (Янссен-Силаг, Швейцария, Пуэрто-Рико)	22 (18)	34 (27)
Топалепсин (Акрихин, Россия)	22 (18)	4 (2)
Тореал (Лекко, Россия)	—	26 (10)
Топирамат (Канонфарма, Россия)	—	29 (11)
	—	19 (7)
Леветирацетам		
Кеппра (ЮСБ фарма, Бельгия)	37 (30)	49 (19)
Леветинол (Актавис, Исландия)	34 (27)	2 (0,8)
Леветирацетам-канон (Канонфарма, Россия)	3 (2)	17 (6,5)
Леветирацетам (Хетеро Драгс, Индия)	—	39 (15)
	—	21 (8)
Лакосамид		
Вимпат (ЮСБ фарма, Бельгия)	6 (5)	4 (2)
Оскарбазепин		
Трилептал (Новартис фарма, Швейцария)	28 (23)	26 (10)
Ламотриджин		
Ламиктал (Глаксо, Польша)	8 (6)	21 (8)
Ламолеп (Гедеон Рихтер, Венгрия)	5 (4)	—
Сейзар (Алкалоид, Македония)	3 (2)	9 (3)
Ламитор (Торрент, Индия)	—	18 (7)
	—	15 (6)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: в скобках — процент больных.

Таблица 2. Результаты оценки эффективности контроля ЭП у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатели эффективности контроля ЭП	Количество пациентов	
	1-я группа	2-я группа
Ремиссия	72 (58)	99 (38)
Улучшение (редукция на 50–100%)	21 (17)	38 (14,6)
Респондеры	93 (75)	137 (52)
Не респондеры (фармакорезистентность)	31 (25)	123 (47)

но, а количество пациентов с фармакорезистентностью — ниже в 1,88 раза, частота применения ДПЭП — ниже в 1,4 раза. Абсолютное различие касалось использования режима взаимозамен ПЭП, который не практиковался в 1-й группе, а во 2-й группе применялся не менее 1 раза у 80% и более 2 раз у 47% пациентов.

Обсуждение. Таким образом, как показали результаты исследования, изменившиеся условия лекарственного обеспечения пациентов с эпилепсией, негативно повлияли на общие результаты лечения и сопряжены не только с расширением спектра применяемых ПЭП за счет увеличения доли ДПЭП, но и с широким внедрением в клиническую практику тактики взаимозамен между ОПЭП и ДПЭП.

Какой из факторов более значимо повлиял на конечные результаты стартовой терапии: применение ДПЭП или

использование режима взаимозамен ПЭП, оценить сложно. По-видимому, оба этих фактора взаимосвязаны и существенны. Так, у пациентов 1-й группы, у которых режим взаимозамен не применялся, соотношение получаемых ДПЭП и ОПЭП составило в группе респондеров 1:1,5, а в группе не респондеров — 1:0,5. У больных 2-й группы, у которых режим взаимозамен широко практиковался, аналогичное соотношение составило 1:1 и 4,8:1 соответственно.

Данные отечественной и зарубежной литературы последних лет свидетельствуют о негативном влиянии взаимозамен ПЭП на качество контроля ЭП [6–8]. Сложилось четкое понимание того, что группу максимального риска при использовании тактики взаимозамен составляют пациенты с ремиссией, у значительной части которых после переключения *навсегда* теряется возможность иметь ремиссию ЭП [7, 9].

Таблица 3. Различия в характере и режиме терапии в двух группах в зависимости от результата лечения

Ответ на терапию	1-я группа (n=124)	2-я группа (n=260)
Респондеры	93	137
ОПЭП	57 (61,3)	66 (48)*
ДПЭП	36 (39,7)	71 (52)*
Режим взаимоамен		
≥1 раз	—	88 (64,2)*
>2 раз	—	46 (33,6)*
Не респондеры	31	123
ОПЭП	10 (32)	24 (17,5)*
ДПЭП	21 (67)	99 (82,4)*
Режим взаимоамен		
≥1 раз	—	120 (97,5)*
>2 раз	—	76 (61,8)*

*Различия с аналогичным показателем у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$).

В связи с этим в большинстве развитых стран мира, созданы национальные рекомендации по применению ДПЭП, ограничивающие и жестко регламентирующие применение ДПЭП у больных эпилепсией, в том числе рекомендации Российской противоэпилептической лиги [9].

Предполагается, что нишей для применения ДПЭП могла бы быть стартовая терапия эпилепсии. Полученные результаты не вполне согласуются с этой точкой зрения. В целом потенциал ДПЭП в стартовой терапии уступает таковому ОПЭП. Так, в нашем исследовании у большого числа пациентов 1-й группы в лечении использовали ДПЭП: карбамазепин (30%) и вальпроаты (8%), тем не менее получены высокие результаты контроля ЭП. Хорошие результаты лечения одним из дженериков левитирацетама продемонстрированы в исследовании В.А. Карлова и соавт. [10]. Несомненно, высокая эффективность лечения, как правило, сопряжена с применением ДПЭП, соответствующих высоким стандартам качества — GMP (Good medical practice).

Во 2-й группе общее число респондеров и пациентов с ремиссией было достоверно ниже, чем в 1-й группе, однако в целом показатели эффективности контроля ЭП во 2-й группе не могут быть оценены как неудовлетворительные: число респондеров и ремиссий составило 52 и 38% соответственно. Высокий удельный вес ОПЭП, представленных депакином (38%) и трилепталом (10%), оказал позитивное влияние на конечный результат оценки в этой группе. Но в данном случае не менее важно дать надлежащую оценку негативному влиянию широко применяемой тактики межле-

карственных переключений, в том числе на этапе титрования эффективной дозы. Представляется, что в определенном проценте случаев использование ДПЭП с отказом от тактики переключений могло быть более эффективным. Как свидетельствует наша обширная практика, процесс переключения между ОПЭП и ДПЭП высокого качества обладает, как правило, незначительным потенциалом негативных последствий для пациента. В большинстве случаев этот потенциал не превышает опасности переключения с ДПЭП на ОПЭП. Поэтому в связи с появлением в последнее время на отечественном рынке большого количества ДПЭП наблюдается дефицит

обоснованных представлений о качестве данных продуктов с точки зрения безопасности применения в реальной клинической практике, тем более в режиме взаимоамен.

Само по себе внедрение ДПЭП является неизбежным и в какой-то мере позитивным с точки зрения экономии расходов здравоохранения и увеличения доступности различных групп ПЭП для населения [11]. В соответствии с результатами исследования 47% всех пациентов, позитивно ответивших на терапию, получали ДПЭП. Однако тактика необоснованных медицинскими показаниями взаимоамен ПЭП с точки зрения рационального лечения эпилепсии недопустима и неизбежно приводит к ухудшению контроля ЭП. По мнению ВОЗ, препятствием для надлежащего лечения пациентов с эпилепсией среди прочих причин являются недоступность ПЭП из-за высокой цены, недостаточность общих знаний [12]. Внедрение ДПЭП позволяет решать проблему доступности ПЭП. Но, к сожалению, уровень знаний о правилах применения ДПЭП у лиц, так или иначе причастных к лечению эпилепсии, остается неудовлетворительным. Одной из серьезных проблем является недостаток объективных данных о качестве поступающих в клиническую практику многочисленных ДПЭП. Позиция Российской противоэпилептической лиги состоит в том, что необходимо совершенствование и внедрение образовательных программ для врачей, пациентов, работников регуляторной сферы здравоохранения, касающихся вопросов создания и применения оригинальных и воспроизведенных ПЭП [8].

ЛИТЕРАТУРА

- Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. 3rd ed. Singapore: Wiley-Blackwell; 2010. P. 75-146.
- Perucca E, Tompson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011 May;10(5):446-56. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70047-3.
- Мухин КЮ, Миронов МБ, Петрухин АС. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Москва: Системные решения; 2014. 376 с. [Mukhin KYu, Mironov MB, Petrukhin AS. *Epilepticheskiye sindromy. Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachev* [Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. A guide for physicians]. Moscow: Sistemniye resheniya; 2014. 376 p.]
- Рудакова ИГ. Стартовая терапия эпилепсии у взрослых. Стратегия и тактика. Русский медицинский журнал. 2014;(18):147-51. [Rudakova IG. Starting therapy of epilepsy in adults. Strategy and tactics. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2014;(18):147-51. (In Russ.)].
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1175н. «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 20 dekabrya 2012 g. № 1175n. «Ob utverzhdenii poryadka naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennykh preparatov, a takzhe retsepturnykh blankov na lekarstvennyye preparaty, poryadka oformleniya ukazannykh blankov, ikh ucheta i khraneniya». (In Russ.)].

6. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure*. 2006 Apr;15(3):165-76. Epub 2006 Feb 28.
7. Rudakova IG, Kotov AS, Belova YuA. Use of generic medicines in the treatment of epilepsy using Topiramate as an example. *Neuroscience and behavioral physiology*. Springer New York Consultants Bureau. 2012;42(6): 550-5.
8. Рудакова ИГ. Отдаленные результаты прекращения на генериковые аналоги топирамата у больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013;(2):6-10. [Rudakova IG. Long-term results of switching to generic analogues of topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2013;(2):6-10. (In Russ.)].
9. Рекомендации экспертного совета Российской противоэpileптической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Педиатрия 2011;90(3):75-6. [Recommendations of the expert Council of the Russian anti-epileptic League for use of original and generic drugs (generics) for the treatment of epilepsy. *Pediatrya* 2011; 90(3):75-6. (In Russ.)].
10. Карлов ВА, Власов ПН, Жидкова ИА. Предварительные результаты эффективности генерического левитирацетама (эпитера) в монотерапии у взрослых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(спецвыпуск 1):36-40. [Karlova VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. Efficacy of generic levetiracetam (epiterra) in monotherapy for epilepsy in adult patients: preliminary results. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(S1):36-40. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-36-40>
11. Kramer G, Biraben A, Carreno M, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2007 Aug;11(1):46-52. Epub 2007 May 29.
12. World Health Organization (WHO). Global burden of epilepsy and need for a coordinated action an the country level to address its health, social and public knowledge implications. Resolution approved by the WHO Executive Board, http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB136/B136_R8-en.pdf

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.

Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, Красноярск,
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией

В современной эпилептологии показатели качества жизни (КЖ) являются интегральными характеристиками лечебно-диагностических мероприятий.

Цель исследования — оценка социальной адаптации и качества жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией.

Материал и методы. Проведен социологический опрос 352 женщин, проживающих в Красноярском крае, с помощью вопросника «Удовлетворенность качеством жизни» и «Европейского вопросника качества жизни — 5 направлений».

Результаты. На момент исследования безработными являлись 21,3% пациенток. Инвалидность по эпилепсии имели 13,1% пациенток, преимущественно с криптогенной (22,3%) и симптоматической (14,4%) эпилепсией. В наибольшей степени женщины были не удовлетворены своей трудовой деятельностью (55,1%), финансовым положением (64,6%) и физическим здоровьем (65,3%). Неудовлетворенность психологическим состоянием высказывали преимущественно пациентки с симптоматической формой эпилепсии. Сложности трудоустройства отмечали 12,5% пациенток, невозможность работать по специальности — 12,5%, получить желаемую специальность — 10,3%, на трудовую дезадаптацию указывали 8,8%. Преобладали женщины с высшим образованием (40,3%), а 21,3% пациенток продолжали учиться. Значимыми для женщин в борьбе с заболеванием были: теплые отношения в семье и помощь близких (65,4%), надежда на выздоровление (50,7%), общение с друзьями (30,1%) и планы на будущее (34,6%).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что более важными причинами социальной дезадаптации женщин, страдающих эпилепсией, являются семейные, личные отношения и проблема материнства.

Ключевые слова: эпилепсия; качество жизни; социальные проблемы; работа; женщины; репродуктивный возраст.

Контакты: Дмитренко Диана Викторовна; mart2802@yandex.ru

Для ссылки: Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮВ, Муравьева АВ. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):15–20.

Social adaptation and quality of life in reproductive-aged women with epilepsy

Dmitrenko D.V., Shnayder N.A., Govorina Yu.B., Muravieva A.V.

*Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia
1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022*

The quality-of-life indicators are integral characteristics of treatment and diagnostic measures in modern epileptology.

Objective: to assess the social adaptation and quality of life in reproductive-aged women with epilepsy.

Subjects and methods. A sociological survey using the Quality of Life Satisfaction questionnaire and the European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) was carried out in 352 women living in the Krasnoyarsk Territory.

Results. At the time of the study, 21.3% of the patients were unemployed. Disability related to epilepsy was in 13.1% of women, mainly in those with cryptogenic (22.3%) and symptomatic (14.4%) epilepsy. Most of the women were unsatisfied with their job activity (55.1%), financial status (64.6%), and physical health (65.3%). Mainly the patients with symptomatic epilepsy reported dissatisfaction with their psychological status. The patients had employment problems (12.5%), inability to work in their specialty (12.5%) and to get the desired specialty (10.3%), and labor maladaptation (8.8%). There was a preponderance of women with higher education (40.3%) and 21.3% continued their studies. Warm family relations and help from relatives and friends (65.4%), hope for their recovery (50.7%), contacts with their friends (30.1%), and plans for future (34.6%) were important for the women to control the disease.

Conclusions. The findings suggest that family, personal, maternity problems are more important causes of social maladaptation in epileptic women.

Keywords: epilepsy; quality of life; social problems; work; women; reproductive age.

Contact: Dmitrenko Diana Viktorovna; mart2802@yandex.ru

For reference: Dmitrenko DV, Shnayder NA, Govorina YuV, Muravieva AV. Social adaptation and quality of life in reproductive-aged women with epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatrya, Psikhosomatika. 2015;7(3):15–20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-15-20>

Социальное значение проблемы эпилепсии определяется не только высокой распространенностью и гетерогенностью заболевания в популяции, но и социально-психологической дезадаптацией, инвалидизацией и стигматизацией больных. Эпилепсия как одно из наиболее стигматизирующих заболеваний психоневрологического профиля оказывает негативное влияние на все стороны жизни больного: получение образования и трудоустройство, уровень социального функционирования и создание семьи, т. е. на качество жизни (КЖ) в целом [1]. В повседневной жизни пациенты с эпилепсией регулярно испытывают сложности, связанные с заболеванием. В основном это проблемы в семейной жизни, повышение уровня тревожности и депрессии, низкая самооценка по сравнению со здоровыми людьми. Больные эпилепсией реже вступают в брак, имеют сложности в общении, чаще являются безработными. Спонтанность и непредсказуемость появления эпилептических приступов, отсутствие самоконтроля во время приступа, спутанность сознания в послеприступном периоде, — все это формирует негативное отношение общества к таким больным [2].

В современной эпилептологии наряду с традиционными критериями (тип, тяжесть и частота приступов) КЖ как интегральный показатель комплекса организационных, диагностических и лечебных мероприятий становится центральным [3]. Концепция КЖ при эпилепсии включает три различных области: физическое здоровье (общее самочувствие, сила и выносливость, ежедневная активность, частота и тяжесть эпилептических приступов, побочные эффекты противосудорожной терапии); психологическое здоровье (ощущение благополучия, восприятие своего самочувствия, самооценка, беспокойство, депрессия); социальное здоровье (социальная активность и взаимоотношения с семьей и друзьями, профессиональный статус, экономическая самостоятельность) [4]. Первой и основной задачей исследования КЖ является улучшение медицинской помощи пациенту [5]. Контроль над приступами расценивается пациентами как наиболее важный результат терапии. Пациенты, имеющие хороший контроль над приступами, реже сообщают о наличии психосоциальных проблем, а пациенты с ремиссией более 2 лет не отличаются по КЖ от здоровых людей [6, 7].

У женщин социально-экономические параметры играют менее критическую роль, чем у мужчин. Более важными причинами социальной дезадаптации женщины считают наличие семейных, личных и материнских проблем [8]. Так, в браке состоят примерно 50–60% пациенток эпилепсией по сравнению с 80% здоровых [1, 2]. Больные эпилепсией женщины испытывают гораздо больше трудностей с вступлением в брак, чем мужчины. Больше число женщин с эпилепсией (по сравнению с мужчинами) сообщили как о трудностях в поиске партнера, так и о выборе безбрачия. Это результат стигматизации, связанной с болезнью, и негативного отношения общества к браку для женщин с эпилепсией. Количество разводов также выше у женщин с эпилепсией [9]. Только 39–46% таких пациенток вступили в брак по сравнению с 73% женщин общей популяции [10]. У пациенток, страдающих эпилепсией, отмечается низкая рождаемость: лишь 24–48% из них имеют детей [11].

Несмотря на рост числа исследований КЖ у больных эпилепсией, многие вопросы остаются недостаточно изученными. Это относится и к особенностям КЖ у женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией, так как ис-

пользуемые опросники КЖ не учитывают важные для женщин аспекты, связанные с созданием семьи, взаимоотношениями в семье и рождением детей.

Цель исследования — оценка уровня социально-трудовой, семейной адаптации и их влияния на КЖ женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией.

Пациенты и методы. Исследование проведено на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования и на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого в рамках комплексных исследований по теме «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической, вегетативной) и превентивная медицина. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Все респонденты до начала опроса подписывали информированное согласие.

Социологический опрос женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией, проводили амбулаторно с использованием методик анкетирования и интервьюирования социальной адаптации и дезадаптации, семейного положения. Для оценки семейного положения пациенток применяли классификацию типов и видов семей [12]. Исследование социальной адаптации и дезадаптации проводили с помощью анкеты, разработанной с учетом особенностей женщин фертильного возраста, полученные данные дополняли сведениями из амбулаторных карт пациенток. Для оценки социальной адаптации и дезадаптации использовали классификацию О.М. Новикова и В.Ф. Капитонова (2009) [13].

Исследование удовлетворенности пациенток КЖ осуществляли с помощью вопросника «Удовлетворенность качеством жизни» (Life Satisfaction-11); исследование КЖ — с использованием «Европейского вопросника качества жизни — 5 направлений» (EuroQol-5D).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica v. 7.0. Описательная статистика представлена в виде абсолютного значения, процентной доли и средней ошибки доли. Для проверки гипотезы о равенстве генеральных долей использовали критерий χ^2 с процедурой Мараскуило (для множественного попарного сравнения долей). Критическое значение уровня значимости — $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включено 352 женщины, страдающие эпилепсией. Семейное положение уточнено у 261 ($74,1 \pm 2,3\%$) пациентки: были не замужем 82 ($29,1 \pm 2,8\%$) женщины, замужем — 119 ($45,6 \pm 3,1\%$), состояли в гражданском браке — 45 ($17,2 \pm 2,3\%$), были разведены — 10 ($3,8 \pm 1,2\%$).

Из 164 женщин, которые состояли в браке либо имели гражданский брак, у 139 ($84,7 \pm 2,8\%$) была полная семья, у 11 ($6,7 \pm 1,9\%$) — неполная и у 14 ($8,5 \pm 2,2\%$) — смешанная ($p < 0,01$). В зарегистрированном браке состояли 108 ($65,9 \pm 3,7\%$) из 164 пациенток, в незарегистрированном — 38 ($23,2 \pm 3,3\%$), в повторном — 13 ($7,9 \pm 2,1\%$), временное сожительство констатировано у 5 ($3,0 \pm 1,3\%$).

При вступлении в брак информировали будущего супруга о своем заболевании 57 ($39,0 \pm 3,8\%$) из 146 женщин, но

лишь 5 ($3,4 \pm 1,5\%$) из них сообщили об этом родственникам будущего супруга. Только 1 (0,7%) женщина обсуждала вопросы планирования семьи с супругом и его родственниками. Не информировали о своем заболевании при вступлении в брак 12 ($8,2 \pm 2,3\%$) пациенток, вышли замуж до дебюта заболевания — 14 ($9,5 \pm 2,4\%$).

Работали по профессии 159 ($45,2 \pm 2,7\%$) из 352 пациенток, не работали по профессии — 193 ($54,8 \pm 2,7\%$). Не занимались профессиональной деятельностью по причине болезни 74 ($38,3 \pm 3,5\%$) из 193 женщин, получили другую специальность — 16 ($8,3 \pm 1,9\%$), другие причины безработицы указали 103 ($53,6 \pm 3,6\%$) женщины. Пациентки имели разные профессии, при этом преобладали женщины с гуманитарными специальностями по сравнению с женщинами с техническими специальностями (соотношение 5:1).

Инвалидность по эпилепсии была у 46 ($13,1 \pm 1,8\%$) из 352 пациенток, в том числе III группа — у 29 ($8,2 \pm 1,5\%$), II группа — у 15 ($4,3 \pm 1,1\%$), I группа — у 2 (4,6%); $p < 0,01$. По группам инвалидности в зависимости от формы эпилепсии пациентки распределились следующим образом: при идиопатической эпилепсии III группа инвалидности была у 6 ($4,3 \pm 1,7\%$) из 137 женщин, II группа — у 3 ($2,2 \pm 1,3\%$); при симптоматической эпилепсии III группу инвалидности имели 14 ($10,1 \pm 2,6\%$) из 139 женщин, II группу — 6 ($4,3 \pm 1,7\%$); при криптогенной эпилепсии III группу инвалидности имели 9 ($11,8 \pm 3,7\%$) из 76 женщин, II группу — 6 ($7,9 \pm 3,1\%$), I группу — 2 ($2,6 \pm 1,8\%$). Кроме того, инвалидность по общему заболеванию была у 17 ($4,8 \pm 1,1\%$) из 352 пациенток: III группа — у 8 ($2,2 \pm 0,8\%$) и II группа — у 9 ($2,6 \pm 0,8\%$).

В исследовании КЖ с помощью «Европейского вопросника качества жизни» приняли участие 140 ($39,8 \pm 2,6\%$) из 352 пациенток. Согласно результатам обследования, испытывали некоторые затруднения при передвижении 7 ($5,0 \pm 1,8\%$) из 140 женщин, умеренные трудности при самообслуживании — 3 ($2,1 \pm 1,2\%$), проблемы с выполнением повседневных обязанностей — 14 ($10,0 \pm 2,5\%$), совершенно не могла выполнять повседневные обязанности 1 (0,7%) пациентка. Умеренную боль и дискомфорт отмечала 61 ($43,6 \pm 4,2\%$) из 140 женщин, выраженную боль — 2 ($1,4 \pm 1,0\%$). На умеренную депрессию и тревогу указали 68 ($48,6 \pm 4,1\%$) пациенток, на выраженную тревогу и депрессию — 11 ($7,8 \pm 2,3\%$).

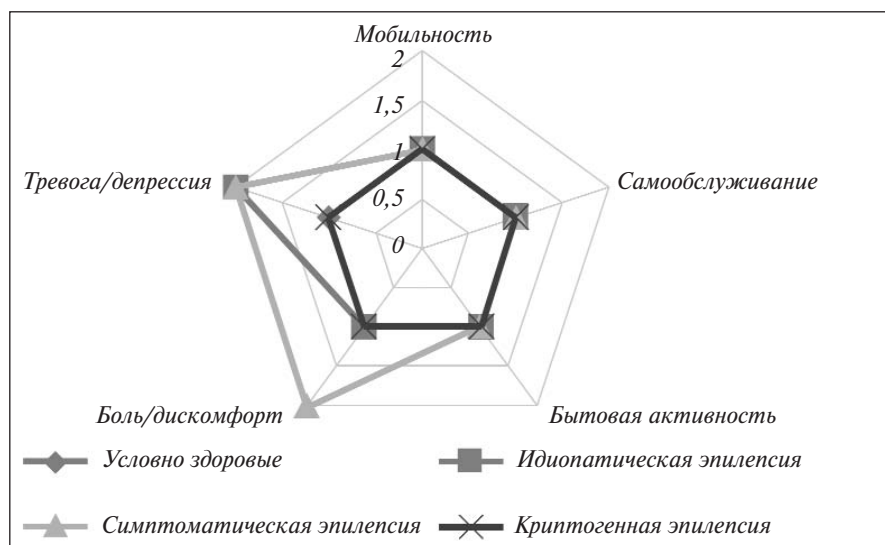


Рис. 1. Показатели КЖ у женщин фертильного возраста с эпилепсией по результатам анкетирования с использованием «Европейского вопросника качества жизни — 5 направлений»

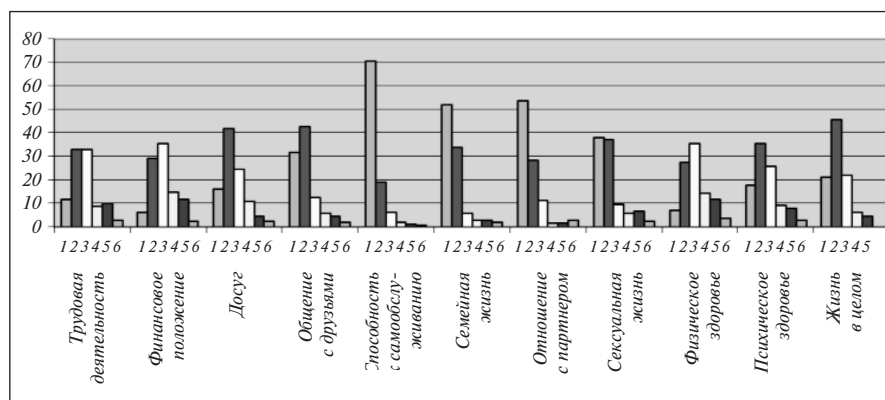


Рис. 2. Показатели удовлетворенности КЖ у женщин фертильного возраста с эпилепсией по результатам анкетирования с использованием вопросника «Удовлетворенность качеством жизни». 1 — полностью удовлетворены; 2 — удовлетворены; 3 — частично удовлетворены; 4 — частично не удовлетворены; 5 — не удовлетворены; 6 — полностью не удовлетворены

Более высокий уровень тревоги и депрессии зарегистрирован у пациенток с симптоматической и идиопатической формами эпилепсии (рис. 1).

В исследовании удовлетворенности жизнью с использованием вопросника «Удовлетворенность качеством жизни» участвовали 127 (36,1%) из 352 женщин. Показано, что большая часть пациенток были удовлетворены своей жизнью в целом: полностью удовлетворены 27 ($21,3 \pm 3,6\%$) женщин, удовлетворены 58 ($45,7 \pm 4,4\%$), частично удовлетворены 28 ($22,0 \pm 3,7\%$), частично не удовлетворены 8 ($6,3 \pm 2,1\%$), не удовлетворены 6 ($4,7 \pm 1,9\%$; рис. 2).

В то же время удовлетворенность трудовой деятельностью была низкой: частично не удовлетворены были 11 ($8,7 \pm 2,5\%$) из 127 пациенток, не удовлетворены 13 ($10,2 \pm 2,7\%$), полностью не удовлетворены 4 ($3,1 \pm 1,5\%$). Такая же ситуация прослеживалась и при самооценке женщи-



Рис. 3. Показатели удовлетворенности КЖ у женщин фертильного возраста в зависимости от формы эпилепсии (объяснения в тексте)

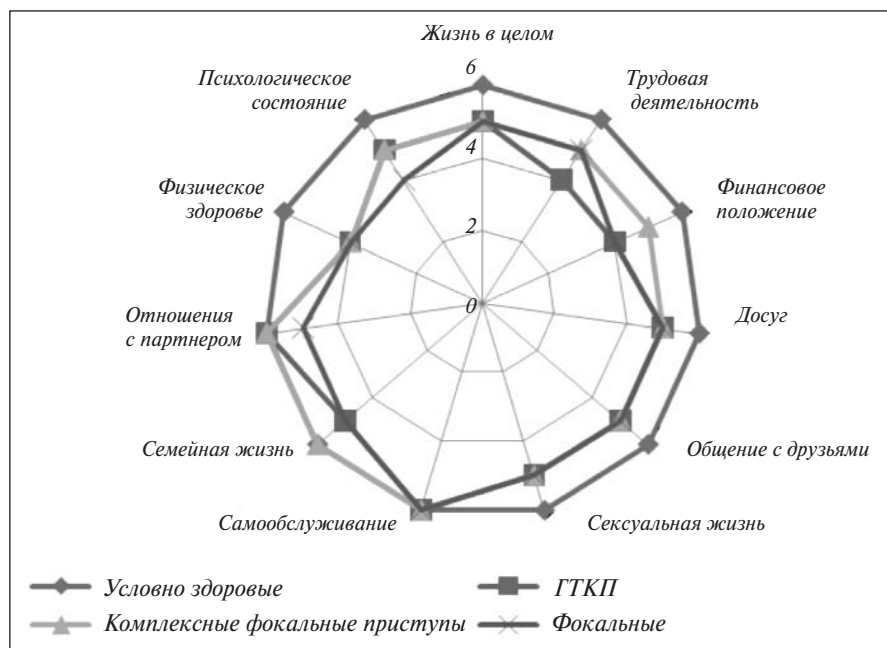


Рис. 4. Показатели удовлетворенности КЖ у женщин фертильного возраста в зависимости от типа эпилептических приступов (объяснения в тексте)

нами своего финансового положения: частично не удовлетворены 19 ($15,0 \pm 3,1\%$) из 127, не удовлетворены 15 ($11,8 \pm 2,9\%$), полностью не удовлетворены 3 ($2,4 \pm 1,3\%$). Физическим здоровьем была не удовлетворена лишь треть пациенток: частично не удовлетворены 18 ($14,2 \pm 3,0\%$) из 127, не удовлетворены 14 ($11,0 \pm 2,8\%$), полностью не удовлетворены 5 ($3,9 \pm 1,7\%$). А психологическим состоянием были не довольны не более 1/5 пациенток: частично не удовлетворены 12 ($9,3 \pm 2,6\%$) из 127,

не удовлетворены 9 ($7,0 \pm 2,3\%$), полностью не удовлетворены 4 ($3,1 \pm 1,5\%$; см. рис. 2). При этом неудовлетворенность своим психологическим состоянием высказывали преимущественно женщины с симптоматической формой эпилепсии (рис. 3).

В зависимости от типа эпилептических приступов меньшая удовлетворенность в отношении трудовой деятельности, финансового положения и физического здоровья наблюдалась у пациенток с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП), в то время как женщины с простыми и комплексными фокальными приступами были не удовлетворены лишь своим физическим здоровьем (рис. 4).

При опросе 136 пациенток ведущими причинами социальной дезадаптации являлись: неправильное представление о заболевании у окружающих (30; $22,0 \pm 3,6\%$), трудовая дезадаптация (16; $11,8 \pm 2,8\%$) и сложности, возникающие при устройстве на работу (16; $11,8 \pm 2,8\%$). Нестабильный характер семейных отношений отмечали 13 из 136 ($9,6 \pm 2,5\%$) женщин, сложности отсутствовали у 69 ($50,7 \pm 4,3\%$; табл. 1).

При оценке факторов, наиболее значимых в борьбе с заболеванием, пациентки отдали приоритет теплым отношениям в семье и помощи близких (89 из 136; $65,4 \pm 4,0\%$), надежде на выздоровление (69; $50,7 \pm 4,3\%$; табл. 2).

В то же время в семейных отношениях женщины, страдающие эпилепсией, отмечали избыточную опеку со стороны родственников (16 из 136 пациенток; $11,8 \pm 2,8\%$), необходимость скрывать заболевание от дальних родственников и посторонних (15; $11,1 \pm 2,7\%$), напряженность семейных отношений (12; $8,8 \pm 2,4\%$), необходимость скрывать заболевание от родственников со стороны мужа (9; $6,6 \pm 2,1\%$), необходимость скрывать заболевание от мужа (2; $1,4 \pm 1,0\%$). Проблемы в семье отрицали 85 ($62,5 \pm 4,1\%$) пациенток.

Обсуждение. Таким образом, 21,3% женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией и проживающих в Красноярском крае, являлись безработными, что согласуется с данными других исследований (17–65%) [8, 14–16]. Трудовая стигматизация включала сложности трудоустройства (12,5%), невозможность работать по специальности (12,5%) и получить желаемую специальность (10,3%),

трудовую дезадаптацию (8,8%), что в целом совпадает с данными зарубежных авторов (35%) [17]. В общей выборке преобладали женщины с высшим образованием (40,3%), при этом 21,3% женщин продолжали образование. Аналогичные показатели приводят Г.В. Одинцова и Л.А. Сайкова [10]. Наши данные дополняют результаты, полученные у пациентов с эпилепсией в целом, поскольку ранее в работах зарубежных авторов было показано, что большинство (40–58%) больных эпилепсией имеют неполное школьное образование [18, 19].

Инвалидность по эпилепсии имели лишь 13,1% пациенток, проживающих в Красноярском крае, по сравнению с 1/4 пациенток из других регионов России [10], что обусловлено доминированием в исследуемой выборке идиопатической формы эпилепсии, уменьшением частоты фармакорезистентных форм заболевания и изменением медико-социального статуса больных благодаря появлению противоэпилептических препаратов (ПЭП) 2-го и 3-го поколения, использованию в нашей практике персонализированного подхода к подбору противоэпилептической терапии [20, 21].

Среди пациенток статистически значимо ($p < 0,05$) преобладали женщины, состоящие в браке (62,8%), что превышает аналогичные показатели (39–46%), полученные другими авторами [10, 11].

У женщин с эпилепсией в нашем исследовании отмечена важная роль в социальной адаптации семейных и межличностных отношений, при этом наибольшее отрицательное влияние на КЖ оказывали избыточная опека со стороны родственников (11,8%), необходимость скрывать заболевание от дальних родственников и посторонних (11,1%) и нестабильный характер семейных отношений (9,6%). При оценке факторов, значимых в борьбе с заболеванием, на первый план выходили теплые отношения в семье и помощь близких (65,4%), общение с друзьями (30,1%) и планы на будущее (34,6%), что согласуется с данными других авторов [8, 22].

Полученные нами показатели сопоставимы с результатами исследования удовлетворенности женщин своей жизнью в целом (67,0%). В этом исследовании пациентки, состоящие в браке, отмечали умеренную удовлетворенность отношениями с родными и близкими, у них этот показатель был достоверно выше, чем в группе пациенток, не имеющих семьи. Это свидетельствует о том, что отсутствие семейной поддержки снижает устойчивость женщин к воздействию социально-фрустрирующих факторов [23].

Таблица 1. *Причины социальной дезадаптации у женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией (n = 136)*

Причины социальной дезадаптации	Число пациенток n	%
Проблем нет	69	50,7±4,3
Неправильное представление о заболевании у окружающих	30	22,0±3,6
Сложности при устройстве на работу	16	11,8±2,8
Трудовая дезадаптация	16	11,8±2,8
Нестабильный характер семейных отношений	13	9,6±2,5
Сложности при получении образования	10	7,3±2,2
Отсутствие поддержки со стороны друзей	9	6,6±2,1
Отсутствие поддержки со стороны родственников	6	4,4±1,8
Сложности при поступлении в высшее учебное заведение	3	2,2±1,3
Сложности при получении справок №086-у	3	2,2±1,3

Таблица 2. *Значимые факторы в борьбе с эпилепсией у женщин фертильного возраста*

Значимые факторы в борьбе с заболеванием	Число пациенток n	%
Теплые отношения в семье и помощь близких	89	65,4±4,0
Надежда на выздоровление	69	50,7±4,3
Планы на будущее	47	34,6±4,0
Общение с друзьями	41	30,1±3,9
Поддержка медицинского персонала	35	25,7±3,7
Увлечения (хобби)	33	24,3±3,7
Работа	26	19,1±3,4
Занятия хозяйством	20	14,7±3,0
Занятия с детьми	19	13,9±2,9
Учеба	14	10,3±2,6

Наши пациентки наиболее высоко среди показателей общего КЖ оценивали показатель «Самообслуживание», наименьшие оценки были получены по показателям «Боль и дискомфорт» и «Тревога и депрессия», что сопоставимо с данными о наименьших оценках по показателям «Эмоциональное благополучие» и «Социальное функционирование» [24, 25].

Итак, типичный портрет пациентки фертильного возраста, страдающей эпилепсией, проживающей в Красноярском крае, можно описать следующим образом: женщина 27 лет с симптоматической или идиопатической эпилепсией, имеющая высшее образование, не имеющая группы инвалидности, работающая по профессии гуманитарного профиля, со средним уровнем обеспеченности, покупающая самостоятельно ПЭП, состоящая в зарегистрирован-

ном браке, имеющая полную малолетнюю семью. Эта женщина не информирует о своем заболевании будущего супруга и его родственников, но информирует невролога-эпилептолога, а также акушера-гинеколога (при обращении в женскую консультацию и постановке на учет по беременности), имеет умеренный уровень тревоги и депрессии. Это женщина испытывает проблемы социальной адаптации в связи с неправильным представлением о ее заболевании у окружающих (родственников, друзей, знакомых, коллег), а также проблемы трудовой адаптации. Теплые отношения в семье и помощь близких, надежда на выздоровление и пла-

ны на будущее являются наиболее значимыми для нее в борьбе с эпилепсией. В то же время избыточная опека и необходимость скрывать заболевание от родственников осложняют семейные отношения. Современная женщина фертильного возраста, страдающая эпилепсией, удовлетворена своей жизнью в целом, досугом, общением с друзьями и знакомыми, способностью к самообслуживанию, семейной жизнью и отношениями с партнером, сексуальной жизнью, психологическим состоянием, частично удовлетворена своим физическим здоровьем и финансовым положением.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Михайлов ВА, Громов СА, Ерошина ЕС. Эпилепсия у женщин: социально-психологический аспект, качество жизни, вопросы семейной реабилитации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(10):61-4. [Mikhailov VA, Gromov SA, Eroshina ES. Epilepsy in women: social-psychological aspect, quality of life, questions of family rehabilitation. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;(10):61-4. (In Russ.)].
2. Jacoby A, Baker G, Steen N, et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from UK community study. *Epilepsia*. 1996 Feb;37(2):148-61.
3. Меликян ЭГ, Гехт АБ. Качество жизни больных эпилепсией. Лечебное дело. 2011;(1):1-9. [Melikyan EG, Gekht AB. Quality of life of patients with epilepsy. *Lechebnoe delo*. 2011;(1):1-9. (In Russ.)].
4. Berto P. Quality of life in patients with epilepsy and impact of treatments. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(15):1039-59.
5. Hessen E, Lossius MI, Gjerstad L. Health concerns predicts poor quality of life in well-controlled epilepsy. *Seizure*. 2009 Sep;18(7):487-91. doi: 10.1016/j.seizure.2009.04.008. Epub 2009 May 9.
6. Котов АС, Рудакова ИГ, Морозова ОС. Факторы, снижающие общую оценку связанного со здоровьем качества жизни у больных эпилепсией. Неврологический журнал. 2011;(1):10-4. [Kotov AS, Rudakova IG, Morozova OS. Mitigating factors for an overall assessment of health-related quality of life in patients with epilepsy. *Neurologicheskii zhurnal*. 2011;(1):10-4. (In Russ.)].
7. Меликян ЭГ, Гехт АБ. К изучению влияния частоты и тяжести эпилептических приступов на качество жизни больных эпилепсией. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2010;(3):116-21. [Melikyan EG, Guecht AB. To study influence of frequency and severity of epileptic seizures on quality of life of patients with epilepsy. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2010;(3):116-21. (In Russ.)].
8. Buck D, Jacoby A, Baker GA, et al. Cross-cultural differences in health-related quality of life of people with epilepsy: findings from a European study. *Qual Life Res*. 1999 Dec;8(8):675-85.
9. Gopinath M, Sarma PS, Thomas SV. Gender-specific psychosocial outcome for women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011 Jan;20(1):44-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.10.013. Epub 2010 Nov 18.
10. Одинцова ГВ, Сайкова ЛА. Социальные аспекты женской эпилепсии. СОЦИС (Социологические исследования). 2012;(3):116-9. [Odintsova GV, Saikova LA. Social aspects of female epilepsy. *SOTSIS (Sotsiologicheskie issledovaniya)*. 2012;(3):116-9. (In Russ.)].
11. Callaghan N, Crowley M, Goggin T. Epilepsy and employment, marital, education and social status. *Ir Med J*. 1992 Mar;85(1):17-9.
12. Новиков ОМ, Капитонов ВФ. Классификация семей. Экология человека. 2000;(4):81-2. [Novikov OM, Kapitonov VF. Classification of families. *Ekologiya cheloveka*. 2000;(4):81-2. (In Russ.)].
13. Артюхов ИП, Новиков ОМ, Капитонов ВФ и др. Методика определения и классификация типов социальной дезадаптации населения. Сибирское медицинское обозрение. 2009;(2):79-82. [Artyukhov IP, Novikov OM, Kapitonov VF, et al. Method of determination and classification of types of social exclusion of population. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2009;(2):79-82. (In Russ.)].
14. Al-Saad SK, al-Khayat JQ, al-Nooman NN. Frequency of unemployment among epileptic patients in Tikrit, Iraq. *East Mediterr Health J*. 2001 May;7(3):531-5.
15. Djibuti M, Shakarishvili R. Influence of clinical, demographic, and socioeconomic variables on quality of life in patients with epilepsy: findings from Georgian study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 May;74(5):570-3.
16. Elwes RD, Marshall J, Beattie A, et al. Epilepsy and employment. A community based survey in an area of high unemployment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Mar;54(3):200-3.
17. Chaplin JE, Wester A, Tomson T. Factors associated with the employment problems of people with established epilepsy. *Seizure*. 1998 Aug;7(4):299-303.
18. Salgado PC, Souza EA. Impact of epilepsy at work: evaluation of quality of life. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002 Jun;60(2-B):442-5.
19. Danesi MA, Odusote KA, Roberts OO, et al. Social problems of adolescent and adult epileptics in a developing country, as seen in Lagos, Nigeria. *Epilepsia*. 1981 Dec;22(6):689-96.
20. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА. Терагенез противозепилептических препаратов: обзор литературы и собственные наблюдения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;(2):61-70. [Dmitrenko DV, Shneider NA. Teratogenesis of antiepileptic drugs: a review of literature and our own observations. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2014;(2):61-70. (In Russ.)].
21. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Егорова АТ и др. Эпилепсия и беременность: монография. Москва: Медика; 2014. 142 с. [Dmitrenko DV, Shnyder NA, Egorova AT, et al. *Epilepsiya i beremennost': monografiya* [Epilepsy and pregnancy: Monograph]. Moscow: Medika; 2014. 142 p.]
22. Садыкова АВ, Шнайдер НА, Мельников ГЯ, Шульмин АВ. Социальная реабилитация семей родственников, больных с эпилепсией. Сибирское медицинское обозрение. 2008;(2):1-3. [Sadykova AV, Shneider NA, Mel'nikov GYa, Shul'min AV. Social rehabilitation of families of relatives of patients with epilepsy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2008;(2):1-3. (In Russ.)].
23. Табулина СД. Исследование качества жизни больных эпилепсией в процессе восстановительного лечения: дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2003. 147 с. [Tabulina SD. Quality of life of patients with epilepsy in the process of rehabilitation treatment: dis. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2003. 147 p. (In Russ.)].
24. Меликян ЭГ, Гехт АБ. Гендерные особенности качества жизни больных эпилепсией. Психическое здоровье. 2010;(10):71-9. [Melikyan EG, Gekht AB. Gender characteristics of quality of life of patients with epilepsy. *Psikhicheskoe zdorove*. 2010;(10):71-9. (In Russ.)].
25. Дмитренко ДВ. Организация лечебно-диагностической и медико-социальной помощи женщинам фертильного возраста, страдающим эпилепсией: дис. докт. мед. наук. Красноярск; 2014. 347 с. [Dmitrenko DV. The organization of medical, diagnostic, and social care for women of childbearing age with epilepsy: dis. doc. med. sci. Krasnoyarsk; 2014. 347 p. (In Russ.)].

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

Власов П.Н., Орехова Н.В., Филатова Н.В.

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр.1

Терапия эпилепсии у женщин – дополнительный саногенетический эффект, обусловленный приемом топирамата

Цель исследования — изучение эффективности/переносимости топирамата у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Проанализирована группа пациенток ($n=58$) фертильного возраста (18–35 лет), длительно страдающих фокальной (ФЭ, $n=44$) или идиопатической генерализованной (ИГЭ, $n=14$) эпилепсией, преимущественно получавших комбинированную терапию 2 противосудорожными препаратами (ПЭП). У 82,8% пациенток была повышена масса тела, у 51,7% имелись те или иные нарушения менструального цикла, однако у гинеколога женщины наблюдались в исключительных случаях.

Результаты. Замена одного из исходных ПЭП на топирамат либо добавление его в схему лечения в качестве дополнительного препарата привело к существенному улучшению течения заболевания: ремиссия на период 12 мес была достигнута при ФЭ у 59,1% пациенток, при ИГЭ — у 78,6%.

У 29,3% пациенток при применении битерапии, вторым препаратом в которой был топирамат, наблюдалось снижение массы тела не только в случае исходно высокого индекса массы тела (ИМТ), но и при изначально нормальном ИМТ. У 8,6% среди всех больных и у 16,7% пациенток с нарушением цикла достигнута нормализация менструальной функции. Лишь у 1 (1,7%) пациентки топирамат был отменен из-за критического снижения массы (ИМТ<15). Применение топирамата в терапии ФЭ или ИГЭ в моно- или битерапии, кроме существенного улучшения течения заболевания, может способствовать нормализации массы тела и менструального цикла. Указано на необходимость мониторингирования менструальной функции у женщин, страдающих эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия; женщины; фертильный возраст; фокальная эпилепсия; идиопатическая генерализованная эпилепсия; индекс массы тела; менструальный цикл.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов ПН, Орехова НВ, Филатова НВ.

Терапия эпилепсии у женщин — дополнительный саногенетический эффект, обусловленный приемом топирамата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):21–27.

Therapy for epilepsy in women: Additional sanogenetic effect caused by the intake of topiramate

Vlasov P.N., Orekhova N.V., Filatova N.V.

*Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473*

Objective: to investigate the efficacy/tolerability of topiramate in reproductive-aged women.

Subjects and methods. A group of 58 patients in fertile age (18–35 years) with a long history of focal ($n=44$) or idiopathic generalized ($n=14$) epilepsy (FE and IGE) who received mainly combined therapy with 2 antiepileptic drugs (AEDs) was analyzed. 82.8% of the patients were overweight; 51.7% had one or other menstrual cycle disorders; however, the women had been followed up by a gynecologist in exceptional cases.

Results. Switch from one of the parent AEDs to topiramate or its incorporation into a treatment regimen as an additional drug substantially improved the course of the disease: remission at 12 months was achieved in 59.1% of the patients with FE and 78.6% of those with IGE.

29.3% of the patients receiving dual therapy, the second medication of which was topiramate, were observed to have lost weight not only if those had high baseline body mass index (BMI), but also if those had normal BMI at baseline. 8.6% of all the patients and 16.7% of those with menstrual cycle disorder achieved normalization of menstrual function. Topiramate was discontinued only in 1 (1.7%) patient because of critical weight loss ($BMI<15$). In addition to substantial improvement, topiramate used in mono- or dual therapy for FE and IGE may normalize weight and a menstrual cycle. Menstrual function is indicated to be monitored in epileptic women.

Keywords: epilepsy; women; fertile age; focal epilepsy; idiopathic generalized epilepsy; idiopathic generalized epilepsy; body mass index; menstrual cycle.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PV, Orekhova NV, Filatova NV. Therapy for epilepsy in women: Additional sanogenetic effect caused by the intake of topiramate. Nevrology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks. 2015;7(3):21–27.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-21-27>

В последние годы в литературе неоднократно обсуждался вопрос об ассоциации эпилепсии, принимаемого противоэпилептического препарата (ПЭП) и репродуктивных эндокринных расстройств у женщин [1–3]. Основными расстройствами женской половой сферы являются: различные варианты нарушения менструального цикла, функциональная гиперпролактинемия, гиперкортицизм, гипогонадотропный гипогонадизм, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), изолированные компоненты этого синдрома, такие как гиперандрогения, гипопрогестеронемия, полифолликулярные яичники [4]. Хотя эти расстройства имеют многофакторный патогенез, на практике проблему нередко упрощают и напрямую связывают с принимаемым ПЭП. При большинстве перечисленных синдромов наблюдается увеличение массы тела [5]. Изменение массы тела, связанное с лечением, — серьезный побочный эффект, который может наблюдаться как у женщин, так и у мужчин, в том числе у пожилых больных. Увеличение массы тела — не только косметический дефект, избыточная масса тела повышает риск развития СПКЯ, а также других заболеваний, включая инфаркт, инсульт и сахарный диабет.

Топирамат обладает множественным механизмом действия: блокирует вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, потенцирует действие ГАМК на ГАМК_A-рецепторы, блокирует эффекты медиаторов возбуждения (глутамата), угнетает выработку карбоангидразы II и IV типов. Являясь слабым индуктором системы цитохрома P450, топирамат в дозе более 200 мг/сут может снижать эффективность гормональных контрацептивов [6, 7]. В литературе нам не удалось найти ответ на вопрос, каким образом топирамат влияет на менструальный цикл, в то же время хорошо известно дозозависимое снижение массы тела у пациентов при применении этого препарата. Точные механизмы, ответственные за потерю массы тела при приеме топирамата, не изучены [8]. Вероятно, подобный эффект обусловлен влиянием препарата на обмен жирных кислот и углеводов в результате активации липопротеинлипазы в жировой ткани и скелетных мышцах с повышением термогенеза [9]. Считается, что данный эффект может быть связан с блокирующим действием препарата на фермент карбоангидразу, что приводит к уменьшению подкожной жировой клетчатки. Установлено, что снижение массы тела происходит пропорционально принимаемой дозе топирамата, т. е. имеет линейную зависимость и чаще возникает при применении высоких доз. При дальнейшем приеме топирамата снижение массы тела не прогрессирует и принимает характер плато. Снижение массы тела не вызывает у большинства пациентов субъективного или объективного ухудшения самочувствия и нередко рассматривается как положительный или желательный побочный эффект, особенно у лиц, склонных к ожирению.

Цель исследования — изучение эффективности/переносимости топирамата у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Проанализирована группа пациенток (n=58) в возрасте 18–35 лет, получавших топирамат, преимущественно в комбинации с другими ПЭП (44, или 75,9% больных) или в качестве монотерапии (14, или 24,1%). Особенностью изучаемой группы явилось то, что у большинства больных (36, или 62,1%) была криптоген-

ная фокальная эпилепсия (ФЭ), симптоматическая форма имела у 8 (13,8%) женщин, у которых структурные изменения были представлены преимущественно глиозно-атрофическими изменениями головного мозга. Идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) страдали 14 (24,1%) пациенток, из них у 9 (15,5%) была ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) и у 5 (8,6%) — форма с изолированными генерализованными судорожными припадками (ГСП) пробуждения. Среди ФЭ преобладала височная и лобная локализация эпилептических очагов — 42 (95,5%) пациентки, в 2 (4,5%) случаях идентификация эпилептического фокуса оказалась затруднительной из-за недостаточной информативности/противоречивости результатов нейровизуализационных методик и электроэнцефалографии (ЭЭГ) либо их неполного применения при сложности интерпретации клинических проявлений припадков. Только в 8,6% (n=5) наблюдений длительность заболевания была от 5 до 10 лет, в абсолютном же большинстве случаев она составляла более 10 лет — 91,4% (n=53). При ФЭ (n=44) исходно наиболее часто наблюдалось сочетание парциальных и вторично-генерализованных эпилептических припадков — 32 (72,7%) пациентки, мономорфные вторично-генерализованные припадки встречались у 9 (20,5%) больных, парциальные припадки без вторичной генерализации отмечались значительно реже (n=3, 6,8%).

У 26 (59,1%) из 44 больных ФЭ и у 4 (28,6%) из 14 больных ИГЭ наблюдались нарушения менструального цикла, однако к гинекологу периодически обращались всего 11 (19%) пациенток. Нарушения менструальной функции были представлены олигоменореей (n=7), аменореей (n=1) и дисфункциональными маточными кровотечениями (n=3). У преобладающего большинства пациенток до назначения топирамата имела повышенная масса тела. Мы использовали показатель «индекс массы тела» (ИМТ), рассчитанный по общепринятой формуле. При этом показатели 18,5–24,9 соответствовали нормальной массе тела; 25–29,9 — избыточной, а ≥30 — ожирению. Была проанализирована динамика массы тела на фоне лечения.

Исходные (до назначения топирамата) клинические характеристики пациенток и лечение представлены в табл. 1–3.

Основной причиной назначения топирамата являлась недостаточная эффективность предшествующей терапии либо сочетание плохого контроля эпилептических припадков с высокой массой тела. Топирамат назначали также при ятрогенной ошибочной диагностике формы эпилепсии (пациентки с ЮМЭ, которые получали терапию карбамазепином). Титрование препарата проводили согласно инструкции: стартовая суточная доза составила 25 мг на ночь с последующим еженедельным увеличением ее на 25 мг при двукратном приеме. В этом случае при достижении медикаментозной ремиссии на фоне приема двух ПЭП в последующем предпринималась попытка отмены первого ПЭП и, если она удавалась, в дальнейшем терапия проводилась только топираматом. В результате коррекции лечения при ФЭ топирамат в качестве монотерапии получали всего 9 (20,5%) женщин, в составе битерапии — 34 (77,3%) и в составе трехкомпонентной терапии (3 ПЭП) — 1 (2,3%); при ИГЭ топирамат в качестве моно-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациенток с эпилепсией

Показатель	Число больных
ФЭ	44 (79,5)
Криптогенная	36 (62,1)
Симптоматическая	8 (13,8)
ИГЭ	14 (24,1)
ЮМЭ	9 (15,5)
ИГЭ с изолированными ГСП	5 (8,6)
Длительность заболевания:	
>10 лет	53 (91,4)
5–10 лет	5 (8,6)
Тип припадков при ФЭ:	
парциальные без вторичной генерализации	3 (6,8)
вторично-генерализованные	9 (20,5)
сочетание парциальных и генерализованных	32 (72,7)
Течение ФЭ и ИГЭ до назначения топирамата	58 (100)
Медикаментозная ремиссия	17 (29,3)
Наличие приступов за 12 мес	41 (70,7)
Эффективность лечения ФЭ после назначения топирамата (за 12 мес):	
медикаментозная ремиссия	26 (59,1)
снижение частоты приступов >50%	18 (40,9)
Эффективность лечения ИГЭ после назначения топирамата (за 12 мес):	
медикаментозная ремиссия	11 (78,6)
снижение частоты приступов >50%	3 (21,4)
Характеристики менструального цикла:	
регулярный	18 ФЭ+10 ИГЭ (48,3)
нерегулярный, тенденция к удлинению	26 ФЭ+4 ИГЭ (51,7)
Периодически консультировались у гинеколога	11 (19,0)
ИМТ исходная:	
нормальная	5 ФЭ + 5 ИГЭ (17,2)
избыточная	24 ФЭ+7 ИГЭ (53,5)
ожирение	15 ФЭ+ 2 ИГЭ (29,3)
ИМТ после терапии в комбинации с топираматом:	
нормальная	6 ФЭ + 6 ИГЭ (20,7)
избыточная	26 ФЭ+6 ИГЭ (55,2)
ожирение	12 ФЭ+ 2 ИГЭ (24,1)

Примечание. Здесь и в табл. 2–3: в скобках — процент больных.

терапии назначали 5 (35,7%) пациенткам, а в составе бите-
рапии — 64,3% (n=9), при этом сопутствующими ПЭП бы-
ли бензодиазепины, леветирацетам, вальпроат. Назначе-
ние топирамата при ФЭ привело к снижению частоты при-
падков более чем на 50% у 40,9% (n=18) больных либо к
медикаментозной ремиссии в течение более 12 мес у 59,1%
(n=26). При ИГЭ показатели были существенно выше: в
78,6% (n=11) случаев достигнута ремиссия приступов
(практически 100% ремиссий), так как все рецидивы при-
падков (n=3) наблюдались при нарушении пациентками
общего (депривация сна) либо медикаментозного (про-
пуск приема дозы/нескольких доз, самостоятельное изме-
нение схемы приема ПЭП) режима. Как видно из данных
табл. 3, в качестве сопутствующих было использовано 6 ос-
новных ПЭП.

Результаты. Как показали данные анализа, группа
пациенток характеризовалась длительным анамнезом
эпилепсии, недостаточным эффектом предшествующей
терапии, высоким процентом применения битерапии, вы-

сокой массой тела (4/5 всех наблюдений) и нарушением
менструальной функции с преобладанием олигоменореи
(в половине случаев).

Включение в схему лечения топирамата позволило
повысить показатель медикаментозной ремиссии присту-
пов с 29,3 до 59,1% на период более чем 12 мес. При мед-
ленном титровании дозы топирамата не наблюдалось
вербальных нарушений, которые иногда регистрируются
при его применении. В качестве побочного эффекта от-
мечено снижение массы тела у 17 (29,3%) пациенток.
Снижение массы тела обычно происходило в пределах
исходно выделенных градаций ИМТ (норма, избыточная
масса тела, ожирение), только в единичных наблюдениях
ИМТ снижался более значительно (до более низкой кате-
гории). При этом снижение массы тела наблюдалось у па-
циенток не только с ее исходно высокими значениями,
но и с нормальной массой тела. Из 17 пациенток, у кото-
рых отмечено снижение массы тела (все получали тера-
пию 2 ПЭП на основе топирамата), преобладали женщи-

Таблица 2. *Исходная терапия при ФЭ (до назначения топирамата) **

ПЭП	Доза, мг/сут	Число больных
Вальпроат	1000–2000	12 (27,3)
Карбамазепин	600–1500	11 (25,0)
Ламотриджин	100–400	12 (27,3)
Леветирацетам	1000–3000	7 (15,9)
Барбитураты	200–300	2 (4,5)

*1 пациентке с симптоматической ФЭ после коррекции терапии назначены 3 ПЭП (карбамазепин 900 мг/сут + леветирацетам 1500 мг/сут + топирамат 350 мг/сут).

ны (n=8) с криптогенной ФЭ (преимущественно с височной локализацией очага), 5 пациенток страдали симптоматической ФЭ и 4 – ЮМЭ. Причем у 5 (8,6%) больных снижение массы тела привело к нормализации менструальной функции. Лишь у 1 (1,7%) пациентки с ЮМЭ с критическим снижением массы тела до 31 кг (ИМТ<15), длительно не посещавшей эпилептолога, топирамат был отменен.

Приводим несколько клинических наблюдений.

Пациентка И., 35 лет, рост – 178 см, масса тела – 80 кг (ИМТ – 25,25). Диагноз: ЮМЭ.

Дебют заболевания – с 15 лет, миоклонии 1–2 раза в неделю в сочетании с ГСП 1 раз в месяц, катамениально-зависимые. С 2008 г. отмечается ремиссия. Менструации с 14 лет, нарушение цикла (дисфункциональные маточные кровотечения). ЭЭГ (2004–2008 гг.): на фоне правильного зонального распределения ритмов регистрируются пароксизмы генерализованной полипик-волновой активности при проведении гипервентиляции, фотопароксизмальный ответ на ритмическую фотостимуляцию 16 Гц. Терапия (2004 г.): барбитураты 50 мг вечером + клоназепам 1 мг 2 раза в сутки. С 2006 г. к терапии добавлен топирамат 100 мг/сут, с 2012 г. доза топирамата увеличена до 300 мг/сут, отменены барбитураты. В 2011 г. на фоне отмены клоназепама развился ГСП. В настоящее время получает топирамат 300 мг/сут, клоназепам 2 мг/сут. Медикаментозная ремиссия наблюдается в течение 4 лет. Похудела на 7 кг (ИМТ 23,04). Цикл нормализовался.

Пациентка Н., 31 года, рост – 167 см, масса тела – 84 кг (ИМТ 30,12). Диагноз: криптогенная парциальная эпилепсия с простыми парциальными приступами, преимущественно сна, и вторично-генерализованными тоническими приступами сна в анамнезе. Медикаментозная ремиссия вторично-генерализованных приступов отмечается на протяжении 6 лет.

Больна с 22 лет, когда стала отмечать эпизоды сведения правой руки в кулак на несколько секунд 1 раз в 1–2 мес. Через год появились ночные вторично-генерализованные приступы после фокального компонента в руке, мышечное (тоническое) напряжение и прикус языка, продолжительностью менее 1 мин (дважды за 2 нед). При этом сведение кулака помнила, а напряжение и прикус языка – нет. Назначен ламотриджин 100–0–200 мг/сут. Через 2 года после дебюта заболевания забеременела. Во время беременности и в течение 1 года после родов приступы не регистрировались. С 2010 г.

Таблица 3. *Исходная терапия при ИГЭ (до назначения топирамата)*

ПЭП	Доза, мг/сут	Число больных
Вальпроат	1000–1500	6 (42,9)
Ламотриджин	200–400	2 (14,3)
Леветирацетам	1000–2500	3 (21,4)
Барбитураты	200	1 (7,1)
Бензодиазепины (клоназепам)	2	1 (7,1)
Карбамазепин	200	1 (7,1)

приступы возобновились с частотой 1 раз в 1–2 мес, тем не менее дозу ламотриджина не повышали. После родов отмечено нарушение менструального цикла, однако у гинеколога-эндокринолога не наблюдалась. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), ЭЭГ патологии не выявлено. С августа 2014 г. к терапии добавлен топирамат 100–0–100 мг/сут. В настоящее время получает ламотриджин 100–0–200 мг/сут и топирамат 100–0–100 мг/сут. Ремиссии приступов длится более 12 мес. С августа 2014 г. похудела на 6 кг (ИМТ 27,97). В течение последних 3 мес нормализовался цикл.

Пациентка М., 31 года, рост – 163 см, масса тела – 91 кг (ИМТ – 34,25). Диагноз: криптогенная ФЭ с вторично-генерализованными приступами бодрствования.

Больна 5 лет. Регистрируются адверсивные (поворот головы влево) парциальные приступы с периодической генерализацией. Семейный анамнез по эпилепсии неотягощен. В раннем детском возрасте (с 5 мес до 1 года 3 мес) принимала ПЭП по поводу «эписиндрома». Другой информации, свидетельствующей о типах приступов и использовавшихся в то время ПЭП, предоставить не может. МРТ без патологии. ЭЭГ сна: периодическое замедление в правой височно-центральной области без феномена вторичной билатеральной синхронии. Исходно получала терапию леветирацетамом с повышением дозы до 1000–1500 мг/сут. Частота приступов снизилась более чем на 50%. Ремиссии приступов за последние 18 мес удалось достигнуть на фоне приема леветирацетама 1000–1000 мг/сут и топирамата 125–125 мг/сут, похудела на 13 кг (ИМТ – 29,36, соответствует градации «слегка выше нормы»), цикл нормализовался!

Пациентка К., 24 лет, рост – 167 см, масса тела – 74 кг (ИМТ – 26,53). Диагноз: недифференцированная эпилепсия с чертами симптоматической ФЭ с полиморфными (сложными парциальными и вторично-генерализованными) приступами бодрствования и ИГЭ (миоклония век с абсансами?). Сопутствующий диагноз: гипофункция щитовидной железы (принимает гомеопатические средства). Также проходила курс лечения у гинеколога-эндокринолога (данная пациентка анализировалась в составе группы ФЭ).

Больна с 4 лет (1998 г.), когда стала отмечать «отключения» сознания до 5 раз в день. В 1999 г. перенесла черепно-мозговую травму (ЧМТ), сотрясение головного мозга. До 2004 г. принимала вальпроат (депакин-энтерик) 900 г/сут. В остром периоде ЧМТ зафиксирован эпизод потери сознания. В 2004 г. развился приступ потери сознания, длившийся

Таблица 4. Характеристика пациенток, представленных в клинических наблюдениях

Пациентка	Возраст, годы	Форма эпилепсии	ПЭП, суточная доза	Снижения массы тела, кг	ИМТ, кг/м ² до коррекции терапии	ИМТ, кг/м ² после коррекции терапии
И.	35	ИГЭ	Топирамат 300 мг/сут+клоназепам 2 мг/сут	-7	25,25	23,04
Н.	31	ФЭ	Топирамат 200 мг/сут+ламотриджин 300 мг/сут	-6	30,12	27,97
М.	31	ФЭ	Топирамат 250 мг/сут+леветирацетам 2000 мг/сут	-13	34,25	29,36
К.	24	Недифференцированная эпилепсия	Топирамат 200 мг/сут+ламотриджин 200 мг/сут	-7	26,53	24,02
Б.	30	ИГЭ	Топирамат 300 мг/сут+вальпроат 750 мг/сут	-3	35,2	34,11

около 3 мин, с морганием и постприступным сном около 15 ч, спровоцированный физиотерапией, после чего переведена с вальпроата на ламотриджин 100–100 мг/сут (возраст 10 лет). Роды у матери путем кесарева сечения, обвитие пуповины, гипоксия плода. В последующем наблюдалась у педиатра по поводу общего гипертензуса. С 4 лет отмечается моторная алалия.

Неврологический статус: скрытый парез взора слева. Легкая сглаженность левой носогубной складки. Кривошея. Признаки левосторонней пирамидной недостаточности. В позе Ромберга устойчива. Дисдиадохокинез слева. Акроги-пергидроз. При МРТ изменений в веществе головного мозга не выявлено. Ультразвуковая доплерография: в бассейне позвоночной артерии справа выявляются признаки затруднения венозного оттока. ЭЭГ (2005 г.): эпилептиформные знаки регистрируются преимущественно при фотостимуляции, в фоне и при гипервентиляции определяются в редуцированном виде. ЭЭГ (2007 г.): пароксизмальная эпилептиформная активность при фотостимуляции с акцентом в лобных отделах. ЭЭГ (2009 г.): умеренные диффузные изменения. Эпилептиформные знаки регистрируются при фотостимуляции 16 Гц. ЭЭГ (2012 г.): билатерально-синхронная спайк-волновая активность 3–4 в секунду при проведении ритмической фотостимуляции 16 Гц.

С 2012 г. к ламотриджину 100–100 мг/сут добавлен топирамат 100–100 мг/сут. Данная схема терапии используется до настоящего времени. Чувствует себя хорошо. С 2012 г. зарегистрирован всего один спровоцированный алкоголем приступ (2013 г.). Похудела на 7 кг (ИМТ – 24,02, соответствует нормальным значениям). Цикл нормализовался (лечилась у гинеколога-эндокринолога). Планирует беременность.

Пациентка Б., 30 лет, рост – 166 см, масса тела – 97 кг (ИМТ – 35,2). Диагноз: ЮМЭ.

Длительно получала пролонгированную форму карбамазепина, на фоне этой терапии протекала беременность. После родов обратилась к эпилептологу, был уточнен диагноз и назначено лечение пролонгированным вальпроатом в дозе 500–800 мг/сут, достигнута ремиссия. Однако наблюдались

рецидивы миоклоний при нарушении режима отдыха (депривация сна) и пропуске приема лекарств. Ввиду недостаточности эффекта назначена комбинированная терапия: пролонгированный вальпроат 500–800 мг/сут + леветирацетам 500–500 мг/сут. На фоне этой схемы терапии ухудшился сон и вновь стали регистрироваться абсансы, а после однократного употребления алкоголя развился ГСП. Учитывая недостаточную эффективность битерапии, леветирацетам был заменен на топирамат 150–150 мг/сут + препарат вальпроовой кислоты 750 мг/сут (получает это лечение 18 мес). Похудела на 3 кг и, хотя масса тела снизилась незначительно (ИМТ – 34,11), цикл нормализовался.

Представленные наблюдения свидетельствуют о потенциально нормализующем влиянии топирамата на менструальную функцию, опосредованно через снижение массы тела (табл. 4).

Обсуждение. Результаты исследования показали, что применение топирамата, обладающего широким спектром действия при различных типах припадков и формах эпилепсии (ФЭ и ИГЭ), у пациенток с длительным анамнезом заболевания позволило добиться ремиссии припадков на период свыше 12 мес в 59,1% (ФЭ) и 78,6% (ИГЭ) случаев. Топирамат оказался эффективным и у больной с недифференцированной формой эпилепсии, что было наглядно продемонстрировано в представленном клиническом наблюдении. При этом у трети пациенток отмечено снижение массы тела при применении топирамата в качестве монотерапии или битерапии. Снижение массы тела составило от 3 до 13 кг (медиана 6 кг). Данный побочный эффект терапии привел к нормализации менструальной функции у 8,6% всех больных и у 16,7% пациенток с нарушением цикла.

Российскую медицину всегда отличал принцип «лечить не болезнь, а больного». Представленные данные отражают именно этот принцип: у женщин с высокой массой тела, страдающих эпилепсией, назначение ПЭП привело к улучшению не только течения заболевания, но и соматических показателей – похудение + нормализация

менструальной функции. Уменьшение массы тела — один из основных побочных эффектов топирамата, возникающий у 10–17% пациентов, преимущественно при ИМТ >30 кг/м² [10]. Масса тела может снижаться на 6–10 кг [11], однако это, как правило, не требует отмены препарата. Снижение массы тела при приеме топирамата наблюдалось даже при сочетании его с вальпроатами и габапентином, частым побочным эффектом которых является как раз повышение массы тела [11].

Лишь в случае снижения аппетита у детей младшего возраста с нутритивными проблемами и/или при анорексии снижение массы тела может быть критическим и вызывать серьезные опасения, однако сами больные и их родственники считают данное побочное действие топирамата «благоприятным», так как в основном оно наблюдается у пациентов с высоким ИМТ [12]. В детской популяции снижение массы тела отмечается у 5–9% пациентов, а анорексия — у 4–13%, а при комбинации топирамата с другими ПЭП — даже у 24% [13, 14]. Благоприятным оказывается не только снижение массы тела. Так, по данным J.J. Asconape [15], уменьшается также уровень глюкозы (на 16%) и инсулина (на 24%). Следовательно, снижение массы тела у взрослых можно расценить скорее как благоприятный побочный эффект, однако у детей за массой тела следует следить более пристально, так как может развиваться анорексия.

В литературе мы не встретили упоминаний о возможном влиянии габапентина, топирамата, прегабалина или других новых ПЭП на эндогенные половые гормоны у женщин, что диктует необходимость дальнейших исследований. Такие свойства новых ПЭП (за исключением окскарбазефина), как отсутствие индукции системы цитохрома P450, предопределяют меньшее их влияние на уровень биологически активных половых гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), соответственно, они могут рассматриваться в качестве альтернативы, если при приеме старых ПЭП возникли эндокринные репродуктивные нарушения. Полученные результаты ука-

зывают на определенную обратимость репродуктивных эффектов при смене ПЭП и совпадают с мнением других авторов [16].

Нормализацию менструального цикла при применении топирамата у части наших пациенток с исходно повышенной массой тела мы считаем важным клиническим проявлением, о котором должен знать epileptолог. Прямой зависимости нормализации цикла от уменьшения массы тела (количества килограммов) не получено, так как патогенез расстройств женской половой сферы значительно сложнее и включает другие факторы (наследственность, эндокринную патологию и др.) Известно, что в США топирамат зарегистрирован как препарат для снижения массы тела. Другое дело, что его следует назначать с учетом формы эпилепсии, типа приступов и индивидуальных особенностей пациентки, в частности, препарат не показан при исходно малой массе тела. Нельзя забывать и о том, что нарушения менструального цикла могут быть обусловлены не только повышенной, но и, наоборот, слишком низкой массой тела.

Таким образом, топирамат может оказаться препаратом, предупреждающим нарушения менструального цикла и в ряде случаев даже обладающим лечебным действием у пациенток с эпилепсией, имеющих изначально повышенную массу тела. На врачебном приеме контроль массы тела и простейший вопрос о регулярности цикла займут немного времени, однако они крайне важны для профилактики нарушений женской половой сферы, так как сами пациентки, даже имеющие такие нарушения, исходно не нацелены наблюдаться у гинеколога.

Полученные нами предварительные результаты требуют проведения дальнейших комплексных исследований по специально разработанной программе с учетом клинко-электроэнцефалографических характеристик эпилепсии, с привлечением гинекологов/гинекологов-эндокринологов, анализом концентрации половых гормонов, данных УЗИ органов малого таза и других исследований в зависимости от показаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов ПН, Петрухин ВА, Наумова ГИ. Сопутствующая патология со стороны женской половой сферы и беременность при эпилепсии. Качественная клиническая практика. 2005;(3):52-60. [Vlasov PN, Petrukhin VA, Naumova GI. Concomitant diseases of female genitalia and pregnancy in epilepsy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2005;(3):52-60. (In Russ.)].
2. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.]
3. Жидкова И, Карлов В, Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Москва: Palmarium Academic Publishing; 2012. 278 с. [Zhikhova I, Karlov V, Adamyan L. *Epilepsiya i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny. Klinicheskie, patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty* [Epilepsy and women's reproductive health. Clinical, pathogenetic and therapeutic aspects]. Moscow: Palmarium Academic Publishing; 2012. 278 p.]
4. Власов ПН, Филатова НВ, Наумова ГИ. Эпилепсия у женщин, гормональный аспект. В кн. Современная epileptология. Под ред. Е.И. Гусева и А.Б. Гехт. Москва: АПКППРО; 2011. С. 269-76. [Vlasov PN, Filatova NV, Naumova GI. Epilepsy in women, hormonal aspect. In: *Sovremennaya epileptologiya* [Modern epileptology]. Gusev EI, Gekht AB, editors. Moscow: APKPPRO; 2011. P. 269-76.]
5. Harden C, Sanjeev VT, Tomson T. Epilepsy in Women. John Wiley & Sons; 2013. 232 p.
6. Dose DR, Wang SS, Padmanabham M, et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia*. 2003 Apr;44(4):540-9.
7. Morrow J. The XX factor. Treating women with anti-epileptic drugs. National services of health improvement. Nuffield press Ltd; 2007. 80 p.
8. Cross JH, Shorvon S, Perucca E, et al. Topiramate. The treatment of Epilepsy. Second edition. Blackwell science; 2004. P. 535-45.
9. Зенков ЛР. Осложнения противоэпилептической фармакотерапии. Русский меди-

- цинский журнал. 2005;(5):41-6.
[Zenkov LR. Complications of antiepileptic drug therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;(5):41-6. (In Russ.)].
10. Tassinari C, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double blind placebo controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1996 Aug;37(8):763-8.
11. Reife R, Pledger G, Wu SC. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1:S66-71.
12. Мухин КЮ, Глухова ЛЮ, Петрухин АС и др. Топамакс при монотерапии эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;(8):35-40. [Mukhin KYu, Glukhova LYu, Petrukhin AS, et al. Topamax in monotherapy of epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;(8):35-40. (In Russ.)].
13. Трифонова ОЕ, Белоусова ЕД. Побочные действия топирамата. Клиническая эпилептология. 2009;(1):17-22. [Trifonova OE, Belousova ED. Side effects of topiramat. *Klinicheskaya epileptologiya*. 2009;(1):17-22. (In Russ.)].
14. Холин АА, Заваденко НН, Ильина ЕС и др. Возрастзависимая эффективность и безопасность применения топирамата у пациентов с различными формам эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013;5(3): 34-41.
- [Kholin AA, Zavadenko NN, Il'ina ES, et al. Age-dependent efficacy and safety of application of topiramat in patients with various forms of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2013;5(3): 34-41. (In Russ.)].
15. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol*. 2002 Mar;22(1):27-39.
16. Luef H. Female issues in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009 May;15(1):78-82. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.023. Epub 2009 Feb 21.

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

Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Латыпова З.К.

Межрегиональный клиничко-диагностический центр ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Республика Татарстан, Россия
420101, Казань, ул. Карбышева, 12а, Республика Татарстан, Россия

Некоторые клиничко-диагностические особенности пациентов с впервые выявленной эпилепсией на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга

Цель исследования — изучение особенностей эпилепсии, манифестировавшей на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга.

Пациенты и методы. Обследовано 304 пациента: основная группа — 174 пациента с впервые возникшими эпилептическими припадками, развившимися на фоне сосудистой патологии головного мозга, и контрольная группа — 130 пациентов с сосудистой патологией головного мозга без эпилептических приступов. Проводились клинический неврологический осмотр, электроэнцефалография (ЭЭГ), ультразвуковое дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных артерий с функциональными пробами, визуализация структур головного мозга.

Результаты. У пациентов с сосудистой патологией головного мозга и эпилепсией преобладают фокальные приступы. Установлены преобладание на ЭЭГ левосторонней локализации очагов патологической активности, а также тенденция к более частому выявлению у пациентов с эпилептическими припадками субкритических и критических стенозов в левом каротидном бассейне. У пациентов, страдающих эпилептическими припадками на фоне сосудистой патологии головного мозга, чаще наблюдается снижение перфузионных резервов в системе задней циркуляции. Кроме того, для пациентов с эпилептическими припадками характерна более выраженная степень ишемического поражения головного мозга с частой кортикальной и субкортикальной локализацией дисциркуляторных очагов.

Таким образом, изучение перфузионных резервов, локализации сосудистых очагов и степени стеноклизующих изменений брахиоцефальных сосудов позволяет определить факторы риска эпилепсии у пациентов с сосудистой патологией головного мозга, способствует прогнозированию течения заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия; хроническая сосудистая патология головного мозга.

Контакты: Татьяна Валерьевна Данилова; tatvdan@yandex.ru

Для ссылки: Хасанова ДР, Данилова ТВ, Латыпова ЗК. Некоторые клиничко-диагностические особенности пациентов с впервые выявленной эпилепсией на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):28–34.

Some clinical and diagnostic features of patients with new-onset epilepsy in the presence of chronic cerebrovascular disease

Khasanova D.R., Danilova T.V., Latypova Z.K.

*Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia
12a, Karbyshev St., Kazan 420101, Republic of Tatarstan, Russia*

Objective: to investigate the specific features of epilepsy that manifests itself in the presence of chronic cerebrovascular disease.

Patients and methods. A total of 304 patients (a study group of 174 patients with new-onset seizures developing in the presence of cerebrovascular disease and a control group of 130 patients with cerebrovascular disease and no seizures) were examined. They underwent clinical neurological examination, electroencephalography (EEG), ultrasonic duplex scanning of extra- and intracranial arteries with functional tests, and visualization of brain structures.

Results. Focal seizures were prevalent in the patients with cerebrovascular disease and epilepsy. It was found that there was a preponderance of left-sided localization of EEG foci of abnormal activity and a tendency to more commonly detect subcritical and critical stenoses in the left carotid bed in the patients with epileptic seizures. Diminished perfusion reserves in the posterior circulation system were more frequently observed in the patients with seizures in the presence of cardiovascular diseases. Moreover, the patients with seizures displayed a more profound degree of brain ischemia with the frequent cortical and subcortical localization of dyscirculatory foci.

Thus, a study of perfusion reserves, localization of vascular foci, and degree of occlusive changes in the wall of brachiocephalic vessels allows identification of risk factors for epilepsy in the patients with cerebrovascular disease and promotes the prediction of the course of the disease.

Keywords: epilepsy; chronic cerebrovascular disease.

Contact: Tatiana Valerievna Danilova; tatvdan@yandex.ru

For reference: Khasanova DR, Danilova TV, Latypova ZK. Some clinical and diagnostic features of patients with new-onset epilepsy in the presence of chronic cerebrovascular disease. Neurology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks. 2015;7(3):28–34.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-28-34>

Эпилепсия является актуальной проблемой современной неврологии и психиатрии [1–4]. Цереброваскулярная патология считается одним из ведущих факторов риска эпилепсии у больных старшей возрастной группы [5–11]. Диагностика эпилепсии у пациентов позднего возраста представляет определенные трудности, и нередко заболевание выявляют спустя несколько лет после его начала. До сих пор до конца не изучены механизмы, способствующие манифестации эпилепсии у больных с сосудистой патологией головного мозга, а также зависимость признаков эпилептизации мозга от особенностей его ишемического поражения, состояния церебральной сосудистой системы и цереброваскулярной реактивности. Это свидетельствует о важности оценки особенностей патогенеза, клинической картины, лечения и прогнозирования эпилепсии у пациентов с сосудистой патологией головного мозга.

Цель исследования — изучение особенностей эпилепсии, манифестировавшей на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга.

Пациенты и методы. Обследовано 304 пациента в возрасте 44–83 лет. Основную группу составили 174 пациента 44–83 лет (80 мужчин и 94 женщины) с впервые возникшими эпилептическими припадками, манифестировавшими на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга; контрольную группу — 130 пациентов 44–82 лет (44 мужчины и 86 женщин) с сосудистой патологией головного мозга без эпилептических приступов. Группы были сопоставимы по возрасту и продолжительности клинических проявлений сосудистой патологии головного мозга.

Критерии включения в исследование: пациенты с впервые развившимися эпилептическими припадками. **Критерии исключения:** органические изменения головного мозга, отличные от ишемии, эпилептические припадки, возникшие до развития сосудистой патологии головного мозга, инсульт в анамнезе.

Обследование проводили в неврологическом стационаре Межрегионального клинично-диагностического центра (Казань). Инструментальные исследования выполняли в межприступном периоде. Неврологический статус оценивали по общепринятой методике. Визуализация структур головного мозга осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на аппаратах Signa Horizon с напряженностью 1 Тл и «Signa DHXt» с напряженностью 1,5 Тл в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, с применением магнитно-резонансной (МР) ангиографии и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) на аппарате Toshiba Aquilion 64. Всем пациентам выполняли электроэнцефалографию (ЭЭГ) по классической методике с использованием комплексной системы Nicolet (США) на электроэнцефалографе Voyageur (США). Кроме того, проводили дуплексное экстракраниальное и транскраниальное исследование сосудов головного мозга с оценкой уровня и степени стеноза и

Таблица 1. Шкала Fazekas (баллы)

Повреждение перивентрикулярной области		Повреждение базальных ганглиев	
0	Нет повреждения	0	Нет повреждения
1	Чаши, черточки	1	Точечные очаги
2	Облачко	2	Очаги, имеющие тенденцию к сливанию
3	Распространение повреждения в глубокое белое вещество	3	Большие сливающиеся очаги

Примечание. Максимальное количество баллов — 6.

Таблица 2. Шкала ARWMC (баллы)

Повреждение белого вещества		Повреждение базальных ганглиев	
0	Нет повреждения	0	Нет повреждения
1	Точечное повреждение	1	1 точечный очаг (≥ 5 мм)
2	Очаги, имеющие тенденцию к сливанию	2	>1 точечного очага
3	Диффузное поражение области	3	Сливающиеся очаги

Примечание. Максимальное количество баллов — 30.

цереброваскулярной реактивности (ЦВР) с фотостимуляционной и гиперкапнической пробами.

Все пациенты с хронической сосудистой патологией головного мозга были распределены в группы согласно классификации стадий дисциркуляторной энцефалопатии — ДЭ (Н.Н. Яхно и соавт., 2003). I стадия ДЭ в основной группе установлена у 16 (9,2%) пациентов, в контрольной — у 19 (14,6%), II стадия — соответственно у 147 (84,5%) и 103 (79,2%), III стадия — у 11 (6,3%) и 8 (6,2%). Таким образом, большую часть в основной и контрольной группах составили пациенты с ДЭ II стадии.

Для оценки степени поражения белого вещества головного мозга использовали визуальные шкалы Fazekas и ARWMC (Age-Related White Matter Changes) [12–14] (табл. 1, 2).

Согласно критериям визуальной шкалы Fazekas, белое вещество головного мозга было разделено на перивентрикулярные отделы (1 см от боковых желудочков головного мозга) и глубокое белое вещество.

При использовании визуальной шкалы ARWMC оценивали 5 регионов головного мозга отдельно в каждом полушарии: лобная область — до центральной извилины; теменно-затылочная область; височная область; мозжечок и ствол мозга; базальные ганглии.

Цифровой материал подвергался математической обработке с использованием пакета статистических программ.

Результаты и обсуждение. В качестве основных факторов риска сосудистой патологии головного мозга в обеих группах выявлены атеросклероз брахиоцефальных сосудов, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), дислипидемия, хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС; рис. 1). При этом у пациентов контрольной группы достоверно чаще диагностировали гипертоническую болезнь (86,9% против 74,1% в основной группе, $p < 0,05$) и СД (20% против 10,9% в основной группе, $p < 0,05$). При ана-

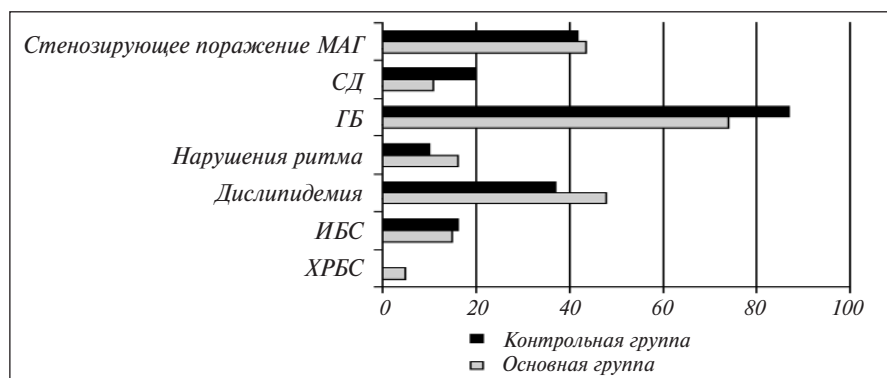


Рис. 1. Факторы риска ишемической болезни мозга у пациентов основной и контрольной групп. МАГ — магистральные артерии головы

Таблица 3. Неврологические синдромы у пациентов (в %) основной и контрольной групп

Синдром	Основная группа	Контрольная группа
Пирамидный	63,2*	36,8
Мозжечковый	57,1	43,0
Экстрапирамидный	65,0*	35,0

Примечание. * $p < 0,001$.

лизе остальных факторов риска достоверно значимых различий не выявлено.

При эпилепсии, возникшей на фоне сосудистой патологии головного мозга, простые парциальные припадки (ППП) развивались у 18 (10,34%) пациентов, сложные парциальные припадки (СПП) — у 45 (25,86%), вторично-генерализованные приступы (ВГП) — у 53 (30,46%), полиморфные фокальные приступы (ПЛП) — у 38 (21,84%) и генерализованные припадки (ГП) — лишь у 20 (11,49%). Таким образом, у пациентов преобладали фокальные приступы (88,5%).

У 100% пациентов обеих групп обнаружены органические неврологические симптомы (табл. 3). При этом у пациентов с эпилептическими припадками достоверно чаще (41,46%) наблюдалась картина сочетанного поражения каротидного и вертебробазилярного бассейнов по сравнению с пациентами контрольной группы (25,38%; $p < 0,01$).

Чаще всего (в 58% случаев) припадки встречались у пациентов 60–79 лет. В то же время при эпилептических припадках, развившихся на фоне сосудистой патологии головного мозга, очаг эпилептиформной активности на ЭЭГ был зафиксирован у 20,7% пациентов, очаговая медленно-волновая активность — у 4%. Сочетание очага эпилептиформной и медленно-волновой активности выявлено у 2,3% больных. Межполушарная асимметрия отмечалась в 5,2% наблюдений. При этом наиболее часто регистрировалась височная локализация очагов патологической активности (в 83% наблюдениях). Установлено преобладание левосторонней локализации очагов патологической активности (59,6%), в то время как очаги справа регистрировались в 23,4% наблюдений, а двусторонние — в 17%. При проведении ЭЭГ патологическая активность чаще отмечалась у пациентов с ВГП (35,9%) и ПЛП (34,2%), чем у пациентов с

ППП (5,6%; $p < 0,001$) и ГП (15%; $p < 0,05$). У пациентов со СПП очаговая патологическая активность выявлена в 24,4% наблюдений. У пациентов контрольной группы очаговой патологической активности при ЭЭГ не зафиксировано.

Общемозговые нарушения биоэлектрической активности при ЭЭГ были незначительными у 37,8% пациентов основной группы и 38,1% контрольной, умеренными соответственно у 43 и 40,5%, грубыми у 4,6 и 4,8%. При этом у пациентов с эпилептическими припадками чаще наблюдались нарушения по типу дезорганизации корковой ритмики (24,2%), чем у больных с хронической сосудистой патологией головного мозга без эпилептических приступов (11,76%; $p < 0,05$).

Всем пациентам основной и контрольной групп была проведена лучевая диагностика (МРТ — 302 больным, РКТ — 2). Нейровизуализационные признаки хронической сосудистой патологии головного мозга в виде зоны изменения интен-

сивности сигнала вещества головного мозга (сниженной в T1-режиме и повышенной в T2- и Flair-режимах, размером > 5 мм) наблюдались у 100% пациентов основной и 85,5% контрольной группы ($p < 0,001$). Немногочисленные (< 5) дисциркуляторные очаги определялись у 11,8% пациентов основной и 49,2% контрольной группы ($p < 0,001$). Множественные очаги визуализировались значительно чаще у пациентов с эпилептическими приступами (78,7%), чем у пациентов контрольной группы (36,3%, $p < 0,001$). В сравниваемых группах, помимо различий в степени выраженности структурного повреждения, отмечались и различия в локализации очагов ишемии. В основной группе кортикальная и субкортикальная локализация сосудистых очагов выявлена у 63,8% пациентов, поражение белого вещества — у 36,2%. В контрольной группе наблюдалась обратная картина: поражение белого вещества головного мозга отмечалось в 77,3% случаев, кортикальная и субкортикальная локализация очагов дисциркуляции — в 22,7% ($p < 0,001$).

Очаги в мозжечке определялись у 31,2% пациентов основной группы и 23,8% контрольной группы; очаги в стволе головного мозга — соответственно у 26,3 и 25,4% пациентов. Расширение ликворных пространств у пациентов основной группы наблюдалось достоверно чаще (86,5%), чем у пациентов контрольной группы (61,9%; $p < 0,001$).

В связи с выявленными различиями в сравниваемых группах было проведено изучение нейровизуализационных особенностей по принципу «случай-контроль» у 70 пациентов с сосудистой патологией головного мозга из общей когорты обследованных. В субанализ были включены 35 пациентов (20 женщин и 15 мужчин) 51–83 лет (средний возраст 65 лет) с хронической сосудистой патологией головного мозга, страдающие эпилептическими припадками, и 35 па-

циентов (20 женщин и 15 мужчин) 52–82 лет (средний возраст 65,1 года) контрольной группы с хронической сосудистой патологией головного мозга без приступов. Пациенты этих двух групп были сопоставимы по полу, возрасту, а также стадии ДЭ (по 10 пациентов из каждой группы имели I стадию ДЭ и по 25 пациентов – II стадию).

Выраженность лейкоареоза, очаги изменения интенсивности сигнала вещества головного мозга, размером >5 мм по данным МРТ, соответствующие 0–2 баллам по шкале Fazekas, встречались у 31,4% пациентов основной и у 40% пациентов контрольной группы; изменения, соответствующие 3–4 баллам отмечались соответственно у 37,2 и 60% ($p<0,05$), 5–6 баллам – у 31,4% пациентов основной группы, в контрольной группе таких пациентов не было ($p<0,001$; рис. 2, а, б; 3, а, б).

При оценке МРТ по визуальной шкале ARWMC, отражающей возрастные изменения белого вещества головного мозга, были получены следующие результаты: поражение головного мозга на уровне 0–5 баллов встречалось у 31,4% пациентов основной и 48,6% контрольной группы, 6–10 баллов – соответственно у 37,2 и 51,4% пациентов, 11–15 баллов – у 31,4% пациентов основной группы, в контрольной группе таких пациентов не было ($p<0,001$; рис. 4 и 5, а, б). Пациентов с поражением головного мозга >16 баллов в обеих группах не выявлено.

По анализе локализации сосудистых очагов получены следующие результаты: лобная локализация отмечалась у 84% пациентов основной и 70% контрольной группы, теменно-затылочная – у 89 и 60% соответственно ($p<0,01$), височная – у 53 и 50%. Поражение базальных ганглиев выявлено у 21% пациентов основной группы, в контрольной группе поражения базальных ганглиев не встречалось. Локализация очагов в стволе и мозжечке наблюдалась у 5,2% пациентов основной и 10% контрольной группы.

При оценке локализации сосудистых очагов по отношению к коре обнаружено, что кортикальная локализация очагов преобладала у пациентов основной группы (73,7%) по сравнению с больными контрольной группы (50%; $p<0,05$).

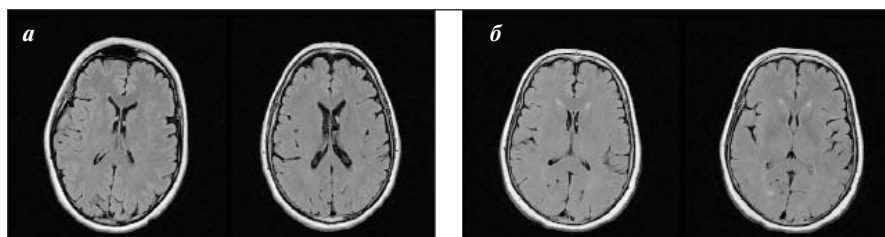


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентов с сосудистой патологией головного мозга без эпилептических припадков. а – 0 баллов по шкале Fazekas; б – 1 балл по шкале Fazekas

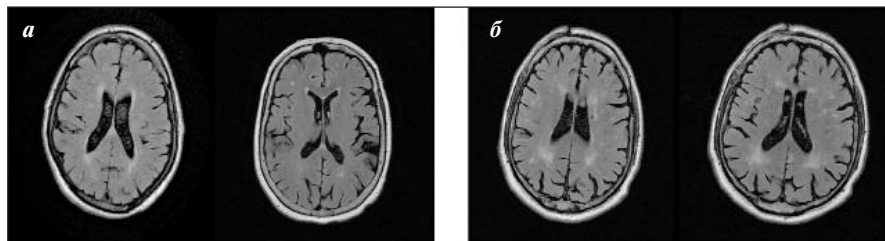


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентов с сосудистой патологией головного мозга и эпилептическими припадками. а – 3 балла по шкале Fazekas; б – 5 баллов по шкале Fazekas

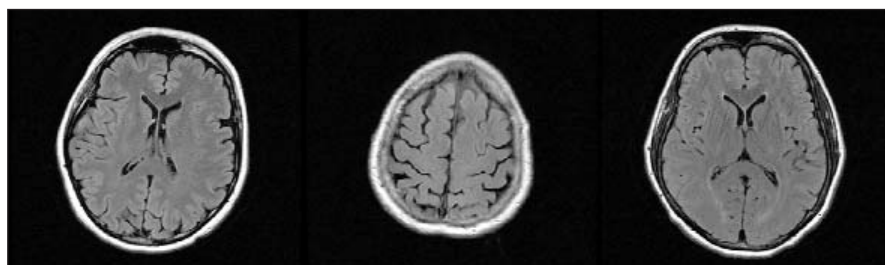


Рис. 4. МРТ головного мозга пациента с сосудистой патологией головного мозга без эпилептических припадков, 5 баллов по шкале ARWMC

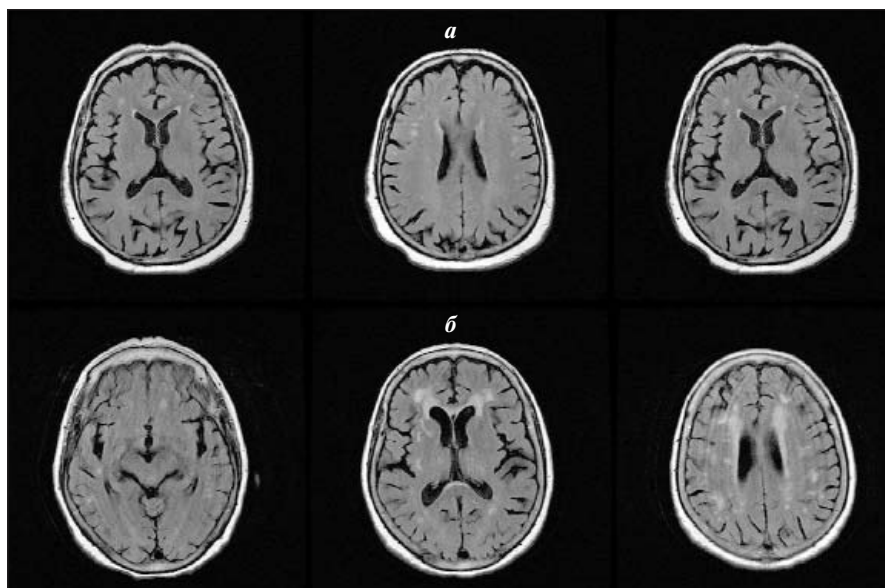


Рис. 5. МРТ головного мозга пациентов с сосудистой патологией головного мозга и эпилептическими припадками. а – 10 баллов по шкале ARWMC; б – 15 баллов по шкале ARWMC

Таблица 4. Степень стенозирующего поражения МАГ у пациентов основной и контрольной групп

Группа обследованных	Степень стенозирующего поражения, %									
	0	0–40	41–69	70–99	100					
	ПКБ	ЛКБ	ПКБ	ЛКБ	ПКБ	ЛКБ	ПКБ	ЛКБ	ПКБ	ЛКБ
Основная	53,6	56,9	35,1	33,3	6,3	8,1	1,2	1,7	1,2	0
Контрольная	58,5	56,9	37,7	35,4	3,1	6,2	0,8	1,5	0	0

Примечание. ПКБ — правый, ЛКБ — левый каротидный бассейн.

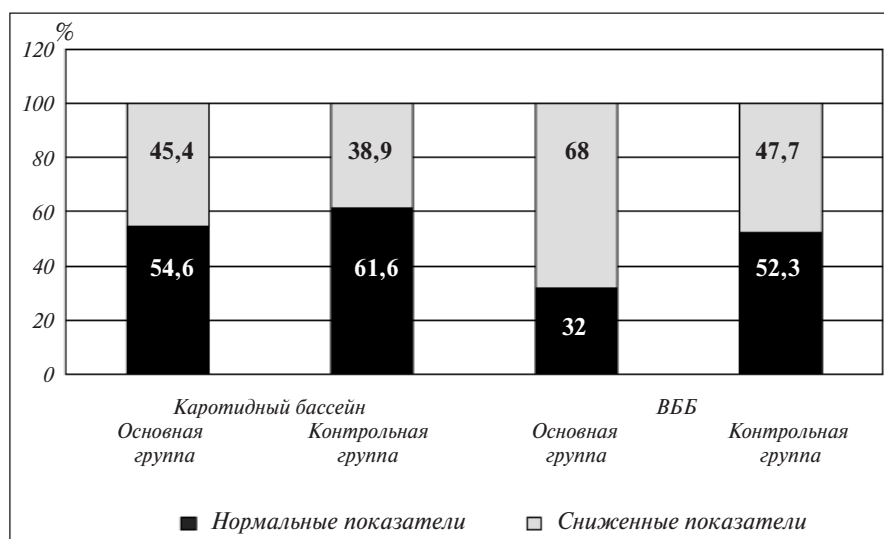


Рис. 6. Состояние ЦБР сосудов каротидного и вертебробазиллярного бассейна у пациентов основной и контрольной групп. ВББ — вертебробазиллярный бассейн

По данным дуплексного исследования интра- и экстракраниальных сосудов головного мозга достоверных различий в частоте стенозов разной степени выраженности в основной и контрольной группах не обнаружено, однако имела тенденция к более частому выявлению у пациентов с эпилептическими припадками субкритических и критических стенозов в левом каротидном бассейне (табл. 4).

Кроме того, установлено, что толщина комплекса интима-медиа $>0,09$ см чаще наблюдалась у пациентов основной группы (88,1%), чем у больных контрольной группы (80,0%; $p<0,01$).

ЦБР служит количественной характеристикой системы ауторегуляции мозгового кровообращения и отражает адаптивные и компенсаторные возможности сосудистой системы головного мозга. Было сделано предположение, что в реализации эпилепсии у больных с сосудистой патологией головного мозга может иметь значение состояние перфузионного резерва. Для изучения перфузионных характеристик мы оценили ЦБР в разных сосудистых бассейнах.

У пациентов с сосудистой патологией головного мозга в обеих группах выявлены нормальные показатели ЦБР (55,6% в основной и 54,6% в контрольной группе) или снижение перфузионного резерва (44,4% в основной и 45,4% в контрольной группе) в системе как передней, так и задней циркуляции (рис. 6). При этом у больных с сосудистой патологией головного мозга с развитием эпилептических приступов снижение реактивности в вертебробазиллярном бассейне наблюдалось достоверно чаще, чем у больных

контрольной группы (68,0 и 47,7% соответственно; $p<0,01$). Такие нарушения регуляторных механизмов мозгового кровообращения позволяют высказать предположение о возможной роли в реализации эпилептических приступов недостаточности антиэпилептической системы, значимая часть которой ассоциирована с васкуляризацией системой задней циркуляции.

При сопоставлении показателей реактивности сосудов каротидных бассейнов в основной и контрольной группах снижение реактивности выявлено у 45,4% пациентов основной и 38,9% контрольной группы, т. е. достоверных различий между группами не было.

Как показали результаты исследования, в структуре эпилептических припадков существенно преобладали фокальные приступы. На превалирование у пациентов с сосудистой эпилепсией парциальных приступов и ВГП указывают многие авторы [3, 7, 15–21]. Соответствует данным литературы и возраст (от 60 до 79 лет), в котором чаще развивались припадки [15, 22–27].

Во время ЭЭГ наиболее часто регистрировалась патологическая активность в височной области. О преобладании височной эпилепсии (88,8%) у пациентов с дебютом приступов во взрослом возрасте указано в работе В.О. Генералова и соавт. [28]. Зафиксированное преобладание левосторонней локализации очагов патологической активности свидетельствует о большей эпилептогенности левого полушария мозга, что совпадает с данными других авторов [5, 19, 29]. В ранее выполненных работах большая реактивность левого полушария по сравнению с правым объяснялась его более тесными взаимоотношениями с активирующими неспецифическими образованиями ствола головного мозга [5, 30]. Генерализации эпилептической активности, по мнению В.А. Карлова [30], способствует межполушарная асимметрия с усилением функциональной активности левого полушария, которое вызывает также диффузное активационное вовлечение всех кортикальных областей обоих полушарий.

Анализ нейровизуализационных особенностей у больных с сосудистой патологией головного мозга с развитием эпилептических припадков выявил частую кортикальную локализацию очагов ишемии. На ассоциацию такой локализации ишемического повреждения с развитием эпилептических приступов указано в ряде исследований [17–21,

28, 29, 31–37]. В немногочисленных работах, в которых отрицается связь кортикальных очагов ишемии с развитием эпилептических припадков, нейровизуализация проводилась небольшому числу пациентов, что позволяет подвергнуть сомнению выводы авторов [38–41].

Обнаруженные при оценке ЦВР нарушения регуляторных механизмов мозгового кровообращения наводят на мысль о возможной роли в развитии эпилептических приступов недостаточности антиэпилептической системы, значимая часть которой ассоциирована с васкуляризацией системой задней циркуляции.

Таким образом, у пациентов с сосудистой патологией головного мозга преобладают фокальные приступы. Установлены преобладание при ЭЭГ левосторонней локализации очагов патологической активности, а также тенден-

ция к более частому выявлению у пациентов с развитием эпилептических припадков субкритических и критических стенозов в левом каротидном бассейне. У пациентов, страдающих эпилептическими припадками на фоне сосудистой патологии головного мозга, чаще наблюдается снижение перфузионных резервов в системе задней циркуляции. Кроме того, для пациентов с эпилептическими припадками характерна более выраженная степень ишемического поражения головного мозга с частой кортикальной и субкортикальной локализацией дисциркуляторных очагов и расширением ликворных пространств.

Выявленные клинико-нейровизуализационные и доплерографические особенности могут в дальнейшем создать основу для прогнозирования развития эпилепсии у больных с сосудистой патологией головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

- Власов ПН, Шахабасова ЗС, Филатова НВ. Эпилепсия, впервые возникающая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия. Фарматека. 2010;(7):40–7. [Vlasov PN, Shakhbasova ZS, Filatova NV. Epilepsy, which first arose in an elderly patient: diagnosis, differential diagnosis, therapy. *Farmateka*. 2010;(7):40–7. (In Russ.)].
- Карлов ВА. Эпилепсия. Москва: Медицина; 1990. 336 с. [Karlov VA. *Epilepsiya* [Epilepsy]. Moscow: Meditsina; 1990. 336 p.]
- Квасов ВТ, Абдулина ОВ. Эпилепсия у пожилых. Клиническая геронтология. 2005;(8):31–6. [Kvasov VT, Abdulina OV. Epilepsy in elderly patients. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;(8):31–6. (In Russ.)].
- Hauser WA. Recent developments in the epidemiology of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995;162:17–21.
- Гехт АБ, Лебедева АВ, Рулева ЗС и др. Эпилепсия у больных инсультом. Российский медицинский журнал. 2000;(2):14–7. [Gekht AB, Lebedeva AV, Ruleva ZS, et al. Epilepsy in patients with stroke. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2000;(2):14–7. (In Russ.)].
- Гехт АБ. Эпилепсия у пожилых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(11):66–7. [Gekht AB. Epilepsy in elderly patients. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;(11):66–7. (In Russ.)].
- Генералов ВО, Федин АИ, Садыков ТР и др. Клинико-энцефалографический анализ парциальных вторично-генерализованных приступов. Эпилепсия: приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;(11):65–8. [Generalov VO, Fedin AI, Sadykov TR, et al. Clinical and encephalographic analysis of partial secondary generalised seizures. *Epilepsiya: prilozenie k Zhurnalu nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;(11):65–8. (In Russ.)].
- Bryniarska D, Zakrzewska E. Etiological spectrum of symptomatic epilepsy in adults. *Przegl Lek*. 2001;58(9):839–42.
- Knake S, Rochon J, Fleischer S, et al. Status epilepticus after stroke in associated with increased long-term fatality. *Epilepsia*. 2006 Dec;47(12):2020–6.
- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003 Apr;16(2):165–70.
- Anisya-Vasanth AV, Satishchandra P, Nagaraja D, et al. Spectrum of epilepsy in tuberous sclerosis. *Neurol India*. 2004 Jun;52(2):210–2.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351–6.
- Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, et al. Visual Rating of Age-Related White Matter Changes on Magnetic Resonance Imaging: Scale Comparison, Interrater Agreement, and Correlations With Quantitative Measurements. *Stroke*. 2003 Feb;34(2):441–5.
- Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1318–22.
- Белова ЮА, Котов СВ, Рудакова ИГ. Парциальная эпилепсия у больных пожилого возраста. Клиническая геронтология. 2010;(9–10):11–2. [Belova YuA, Kotov SV, Rudakova IG. Partial epilepsy in elderly patients. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2010;(9–10):11–2. (In Russ.)].
- Котов АС, Рудакова ИГ, Белова ЮА, Котов СВ. Затылочная эпилепсия у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;(7):4–8. [Kotov AS, Rudakova IG, Belova YuA, Kotov SV. Occipital epilepsy in adults. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;(7):4–8. (In Russ.)].
- Меликян ЭГ. Эпилепсия у больных пожилого возраста. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2004. 23 с. [Melikyan EG. Epilepsy in elderly patients. autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2004. 23 p.]
- Сорокина НД, Селицкий ГВ, Косицын НС, Свинов ММ. Нейробиологические аспекты ишемии мозга и постинсультной эпилепсии. Журнал высшей нервной деятельности. 2002;52(6):656–64. [Sorokina ND, Selitskii GV, Kositsyn NS, Svinov MM. Neurobiological aspects of brain ischemia and post-stroke epilepsy. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti*. 2002;52(6):656–64. (In Russ.)].
- Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke*. 1997 Aug;28(8):1590–4.
- Kraus JA, Berlitz P. Cerebral embolism and epileptic seizures – the role of the embolic source. *Acta Neurol Scand*. 1998 Mar;97(3):154–9.
- Rumbach L, Sablot D, Berger E, et al. Status epilepticus in stroke. Report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):350–4.
- Зейналова СР. Особенности диагностики эпилепсии в современных условиях. Военно-медицинский журнал. 2003;(10):68–70. [Zeinalova SR. Features of diagnostics of epilepsy in modern conditions. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2003;(10):68–70. (In Russ.)].
- Burneo JG, Jette N, Theodore W, et al. Disparities in epilepsy: report of a systematic review by the North American Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Oct;50(10):2285–95. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02282.x. Epub 2009 Sep 3.
- Hauser WA, Annegers JE, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota. *Epilepsia*. 1993 May-Jun;34(3):453–68.
- Jallon PM. Epilepsy in adults and elderly subjects. Epidemiological aspects, therapeutic strategies. *Praxis (Bern 1994)*. 1994 Oct 4;83(40):1126–31.
- Shorvon SD. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia*. 2011 Jun;52(6):1033–44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03051.x. Epub 2011 Apr 11.
- Tallis R, Easter D, Craig I. Multicentre trial of valproate and phenytoin in the patients with newly diagnosed epilepsy. *Age and Aging*. 1994;(23):2–5.
- Генералов ВО, Садыков ТР, Казакова ЮВ, Амчелавская ЕВ.

- Варианты генерализации эпилептических приступов при мезиальной височной эпилепсии у взрослых. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011;(3):6-14. [Generalov VO, Sadykov TR, Kazakova YuV, Amcheslavskaya EV. Variants of generalization of epileptic seizures in mesial temporal lobe epilepsy in adults. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2011;(3):6-14. (In Russ.)].
29. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004 Jul;35(7):1769-75. Epub 2004 May 27.
30. Карлов ВА. Развивающийся, инволюционирующий мозг, цереброваскулярные заболевания и эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;3:4-7. [Karlov VA. Evolving, involutionary brain, cerebrovascular diseases and epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;3:4-7. (In Russ.)].
31. Barolin GS, Sherzer E. Epileptische Anfalle bei Apoplektikern. *Wein Nervenheilmittel*. 1962;(20):35-47.
32. Giroud M, Gras P, Fayolle H, et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. *Epilepsia*. 1994 Sep-Oct;35(5):959-64.
33. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol*. 1990 Feb;47(2):157-60.
34. Lami C, Domigo V, Semah F, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology*. 2003 Feb 11;60(3):400-4.
35. Lancman M, Golimstok A, Norscini J, Granillo R. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia*. 1993 Jan-Feb;34(1):141-3.
36. So EL. Symposium on the prognostic significance of interictal epileptiform discharges. *J Clin Neurophysiol*. 2010 Aug;27(4):227-8. doi: 10.1097/WNP.0b013e3181eaa60e.
37. Velioglu SK, Ozmenoglu M, Boz C, Alioglu Z. Status epilepticus after stroke. *Stroke*. 2001 May;32(5):1169-72.
38. Alberti A, Paciaroni M, Caso V, et al. Early seizures in patients with acute stroke: Frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):715-20.
39. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke*. 1988 Dec;19(12):1477-81.
40. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, et al. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1997 Aug;28(8):1585-9.
41. Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 May;112(4):328-31. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.01.004. Epub 2010 Feb 4.

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.

Мкртчян В.Р.^{1,2}, Брылев Л.В.³, Давыдова О.В.¹, Белянин А.В.⁴, Шпак И.А.¹, Сергеев А.М.⁵

¹ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; ²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; ⁴Международный институт экономики и финансов НИУ ВШЭ, Москва, Россия;

⁵Институт прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва, Россия

¹115419, Москва, ул. Донская, 43; ²123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ³115516, Москва, ул. Бакинская, 26;

⁴119049, Москва, ул. Шаболовка, 26, корп. 3; ⁵119606, Москва, проспект Вернадского, 84

Фармакоэкономический анализ применения лекарственных средств первой и второй линии в лечении рассеянного склероза

Цель исследования — фармакоэкономическое сравнение применения лекарственных средств (ЛС) первой и второй линии в лечении рассеянного склероза (РС) с использованием показателей «стоимость», «затраты—эффективность» и «влияние на бюджет» с использованием государственных расценок на 2015 г.

Материал и методы. Фармакоэкономический анализ проведен на основании данных имеющихся в литературе исследований, в которых изучалось влияние препаратов на частоту обострений и инвалидности. При расчетах учитывались действующие стандарты ведения больных с РС в амбулаторных и стационарных условиях по программе обязательного медицинского страхования (ОМС), цены госзакупок на ЛС на март 2015 г., расценки на медицинские услуги по стандартам ОМС в Москве на 2015 г., средние размеры минимальной заработной платы, пособий по инвалидности с учетом коэффициента дисконтирования 3%. Показатели «затраты—эффективность» и «влияние на бюджет» сравнивались для препаратов интерферон (ИФН) β1а (авонекс, 30 мкг внутримышечно), ИФНβ1а (ребиф, 44 мкг подкожно), ИФНβ1b (ронбетал, 8 млн МЕ подкожно), ИФНβ1b (бетаферон, 9,6 млн МЕ подкожно), глатирамера ацетат (копаксон, 20 мг подкожно), натализумаб (тизабри, 300 мг внутривенно), финголимод (гилениа, 0,5 мг внутрь).

Результаты и обсуждение. По показателю «затраты—эффективность» препарат второй линии тизабри превосходит препараты первой линии. Данный показатель у препаратов первой линии бетаферона и копаксона несколько уступает тизабри, остальные сравниваемые препараты как первой, так и второй линии еще более выражено уступают по данному показателю. При сравнении показателя «влияние на бюджет» препаратов первой и второй линии доля стоимости ЛС в затратах больше для препаратов второй линии.

Ключевые слова: рассеянный склероз; фармакоэкономика; интерферон β1а; интерферон β1b; глатирамера ацетат; натализумаб; финголимод.

Контакты: Виолетта Рафаэлевна Мкртчян; vrm1958@gmail.com

Для ссылки: Мкртчян ВР, Брылев ЛВ, Давыдова ОВ и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственных средств первой и второй линии в лечении рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):35–39.

Pharmacoeconomic analysis of the use of first- and second-line drugs in the treatment of multiple sclerosis

Mkrtychyan V.R.^{1,2}, Brylev L.V.³, Davydova O.V.¹, Belyanin A.V.⁴, Shpak I.A.¹, Sergeev A.M.⁵

¹Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ⁴International Institute of Economics and Finance, National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia; ⁵Institute of Applied Economic Researches, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

¹43, Donskaya St., Moscow 115419; ²2/1, Barrikadnaya St., Moscow 123995; ³26, Bakinskaya St., Moscow 115516; ⁴26, Shabalovka St., Build. 3, Moscow 119049; ⁵84, Vernadsky Prospect, Moscow 119606

Objective: to make a pharmacoeconomic comparison of the administration of first- and second-line drugs in the treatment of multiple sclerosis through cost, cost-effectiveness, and budget impact analyses using the 2015 state prices.

Material and methods. A pharmacoeconomic analysis was carried out on the basis of the data available in the literature on trials of the effects of the drugs on the rates of exacerbations and disability. On calculating, the authors took into account the current standards for the out- and inpatient management of patients with this nosological entity in accordance with the compulsory health insurance (CHI) program; prices for

state drug purchases in March 2015; prices for medical services in compliance with the CHI standards in Moscow in 2015; the average sizes of minimum wage, salary, and disability grants with consideration for a discount rate of 3%. The cost-effectiveness and budget impact analyses were performed for intramuscular interferon (INF)- β 1a (avonex, 30 μ g), subcutaneous INF- β 1a (rebif, 44 μ g), subcutaneous INF- β 1b (ronbetal, 8,000,000 IU), subcutaneous INF- β 1b (bетаферон, 9,600,000 IU), subcutaneous glatiramer acetate (copaxone, 20 mg), intravenous natalizumab (tyzabri, 300 mg), and oral fingolimod (gilenya, 0.5 mg).

Results and discussion. The second-line drug tyzabri outperforms the first-line agents for cost-effectiveness. The first-line drugs betaferon and copaxone is slightly exceeded in this indicator by tyzabri; the other both first- and second-line agents compared are all the more inferior in this indicator. The budget impact analysis has shown that the cost of the second-line drugs was higher than that of the first-line ones.

Key words: multiple sclerosis; pharmacoeconomics; interferon- β 1a; interferon- β 1b; glatiramer acetate; natalizumab; fingolimod.

Contact: Violetta Rafaelyevna Mkrtchyan; vrm1958@gmail.com

For reference: Mkrtchyan VR, Brylev LV, Davydova OV, et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of first- and second-line drugs in the treatment of multiple sclerosis. *Nevrology, Neiropsikhiatriy, Psikhosomatiks.* 2015;7(3):35–39.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-35-39>

По данным отечественных авторов, в России не менее 150 тыс. больных рассеянным склерозом (РС) [1–4]. Известно, что данное заболевание поражает преимущественно молодых трудоспособных людей и, как правило, приводит к инвалидизации.

В многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность иммуномодуляторов и иммунодепрессантов в лечении больных РС. Однако даже препараты первой линии с высоким уровнем доказанной эффективности, такие как интерфероны (ИФН) β 1b и β 1a, глатирамера ацетат, являются весьма дорогостоящими. В последние годы в крупных клинических исследованиях показана высокая эффективность в лечении РС препаратов второй линии (натализумаб и финголимод), применение которых значительно снижает не только частоту обострений заболевания, но и уровень инвалидизации больных. В то же время стоимость препаратов второй линии в разы превышает стоимость традиционно применяемых препаратов первой линии. Если превосходство препаратов второй линии по влиянию на прогрессирование заболевания и изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии, количеству обострений и инвалидизации не вызывает сомнений, то фармакоэкономические аспекты целесообразности применения препаратов второй линии остаются предметом дискуссии. В России существуют единичные исследования, посвященные данной проблеме [5], однако и они проведены без учета действующих государственных стандартов лечения больных РС и цен госзакупок на лекарственные средства (ЛС), а также расценок на медицинские услуги по стандартам обязательного медицинского страхования (ОМС).

Целью исследования явилось фармакоэкономическое сравнение применения в лечении РС ЛС первой и второй линии с использованием показателей «стоимость», «затраты–эффективность» и «влияние на бюджет» с учетом государственных расценок на 2015 г.

Материал и методы. Фармакоэкономический анализ применения ЛС первой и второй линии в лечении РС проводился между препаратами первой линии: ИФН β 1a (авонекс, 30 мкг внутримышечно), ИФН β 1a (ребиф, 44 мкг подкожно), ИФН β 1b (ронбетал, 8 млн МЕ подкожно), ИФН β 1b (бетаферон, 9,6 млн МЕ подкожно), глатирамера ацетат (копаксон, 20 мг подкожно); второй линии: натализумаб (тизабри, 300 мг внутривенно), финголимод (гилениа, 0,5 мг перорально).

В исследовании представлен ретроспективный анализ затрат на ЛС, показателей «затраты–эффективность» на одного больного, «влияние на бюджет» в течение 2 лет лечения на 1000 больных РС.

Моделирование затрат осуществляли с учетом прямых — стоимость медикаментозного лечения основного заболевания препаратами первой и второй линии в течение 2 лет; стоимость врачебного наблюдения, лабораторной диагностики и реабилитационных мероприятий в период ремиссии; стоимость врачебного наблюдения, лабораторной диагностики и реабилитационных мероприятий в период обострений (стационар); разовые затраты (кровати, коляски, костыли и т. д.); стоимость затрат на другие медикаменты в период ремиссии; стоимость затрат на другие медикаменты в период обострений — и не прямых затрат — потери в связи с выплатами по листам нетрудоспособности; потери в связи с выплатами по инвалидности; потери, обусловленные нетрудоспособностью одного из ближайших родственников из-за потребности ухода за больным РС.

Расчет стоимости проводили по следующим формулам:

$$\text{Стоимость стационарного лечения} = \Sigma (\text{Стоимость медицинской услуги} \times \text{Кратность}) \times \text{Вероятность применения.}$$

$$\text{Стоимость амбулаторного лечения} = \Sigma (\text{Стоимость медицинской услуги} \times \text{Кратность}) \times \text{Вероятность применения.}$$

$$\text{Стоимость ЛС} = \Sigma \frac{\text{Цена упаковки} \times \text{СКД} \times \text{Вероятность применения}}{\text{Количество СКД в упаковке}},$$

где СКД — средняя курсовая доза.

$$\text{Критерий эффективности} = \frac{\text{Частота обострений на ПЛ} - \text{Частота обострений на ЛС}}{\text{Частота обострений на ПЛ}},$$

где ПЛ — плацебо.

$$\text{Показатель «затраты–эффективность»} = \frac{\text{Полная стоимость лечения}}{\text{Критерий эффективности}}.$$

Показатель «влияние на бюджет» складывался из суммы расходов на закупку препаратов, расходов на госпитализации при обострениях, включая применение дополнительных ЛС при обострениях, расходов на восстановительное лечение в амбулаторных условиях, разовых затрат на пациента, расходов на оплату больничных лис-

тов, затрат на выплату пособий по инвалидности, убытков, обусловленных потерей трудоспособности одним из ближайших родственников в связи с прогрессированием РС у пациента.

Все расчеты проводили исходя из действующих государственных стандартов для ОМС и цен госзакупок на ЛС на март 2015 г., расценок на медицинские услуги по стандартам ОМС в Москве на 2015 г., средних размеров минимальной заработной платы, пособий по инвалидности с учетом коэффициента дисконтирования 3%.

В расчетах использовали данные, приведенные в сетевых метаанализах, опубликованных в кокрейновской базе: для авонекса, ребифа, бетаферона, копаксона, тизабри, гилении [6], ронбетала [7].

Результаты. Затраты на препараты первой и второй линии на лечение одного больного в течение 2 лет в рекомендуемых дозах с учетом коэффициента дисконтирования 3% представлены в табл. 1.

В соответствии со стандартами ведения больных РС в амбулаторных условиях при использовании тарифов ОМС 2015 г. стоимость ведения одного больного без дополнительных медикаментов составляла 162 432,65 руб. в год, стоимость дополнительных медикаментов в период ремиссии в соответствии с представленными выше стандартами и расценками равна 150 374,60 руб. в год.

Стоимость медицинских услуг и койко-дней на одно обострение составила 25 361,25 руб., выезда экстренной консультативной неврологической бригады — 4 931,90 руб., дополнительных медикаментов в период обострения в соответствии с указанными стандартами и расценками — 4 580,85 руб.

Разовые затраты (инвалидные коляски с электроприводом, костыли, медицинская кровать, памперсы и т. д.) с учетом потребности в процентах суммарно оценены в 196 900 руб.

В расчете показателя «затраты—эффективность» для сравниваемых препаратов использовали данные критериев их эффективности, взятые из работ, указанных в разделе «Материал и методы». Составляющие стоимости лечения, критерии эффективности и рассчитанные показатели «затраты—эффективность» приведены в табл. 2.

При оценке показателя «влияние на бюджет» учитывались не прямые затраты. Выплаты по больничным листам рассчитывали исходя из длительности пребывания на больничном листе, равной 21 дню, среднемесячной заработной платы по Москве 56 095,10 руб., среднедневной заработной платы по Москве 1809,52 руб. Расчетные затраты на один больничный лист составили 37 999,90 руб.

Затраты на инвалидность рассчитывали исходя из имеющихся данных литературы об инвалидизации больных РС в сопоставимых 2-летних исследованиях для авонекса [6], ребифа [6], ронбетала [8], копаксона [6], тизабри [6], гилении [6]. Использованные данные литературы и расчеты по инвалидности приведены в табл. 3.

Учитывая, что средний месячный размер пенсии по инвалидности III группы составляет в 2015 г. 3 675,2 руб., II группы — 4 323,74 руб., I группы — 8 647,51 руб., при расчетах влияния на бюджет использовали ее средний показатель — 5 548,82 руб. в месяц, или 66 585,80 руб. в год.

Таблица 1. Результаты анализа затрат на препараты первой и второй линии в лечении РС на одного пациента в течение 2 лет терапии

Торговое название	Доза	Способ применения	Кратность применения в неделю	Кратность применения в год	Количество доз в упаковке	Количество упаковок на год	Цена из государственного реестра, март 2015 г., руб.	Затраты за 1 год, руб.	Затраты за 2 года, руб.
Авонекс	30 мкг	В/м	1	52	4	13	28 828,96	374 776,48	760 796,25
Ребиф	44 мкг	П/к	3	156	3	52	12 501,75	650 091,00	1 319 684,73
Ронбетал	8 млн МЕ	П/к	3,5	182	1	182	1246,4	226 844,80	460 494,94
Бетаферон	9,6 млн МЕ	П/к	3,5	182	15	12,13	25 989,47	315 338,90	640 137,97
Копаксон	20 мг	П/к	7	365	28	13,03	34 300	447 125,00	907 663,75
Тизабри	300 мг	В/в	0,25	13	1	13	89 800	1 167 400,00	2 369 822,00
Гилениа	0,5 мг	П/о	7	365	28	13,03	76 209,49	993 445,14	2 016 693,63

Примечание. В/м — внутримышечно, п/к — подкожно, в/в — внутривенно, п/о — перорально.

Таблица 2. Показатели «затраты–эффективность» при лечении больных РС препаратами первой и второй линии в течение 2 лет

Торговое название	Критерий эффективности	Стоимость ЛС на 2 года, руб.	Стоимость ремиссии на 2 года, руб.	Стоимость обострений на 2 года, руб.	Разовые затраты на пациента, руб.	Полная стоимость лечения, руб.	Коэффициент «Затраты–эффективность» (CER), руб.
Авонекс	0,094	760 796,25	316 821,67	60 636,40	196 900,00	1 335 154,32	14 203 769,38
Ребиф	0,141	1 319 684,73	317 238,94	57 490,80	196 900,00	1 891 314,47	13 413 577,83
Ронбетал	0,105	460 494,94	316 919,33	59 900,19	196 900,00	1 034 214,47	9 849 661,60
Бетаферон	0,153	640 137,97	317 345,48	56 687,67	196 900,00	1 211 071,12	7 915 497,54
Копаксон	0,165	907 663,75	317 452,02	55 884,54	196 900,00	1 477 900,31	8 956 971,57
Тизабри	0,435	2 369 822,00	319 849,13	37 814,09	196 900,00	2 924 385,21	6 722 724,63
Гилениа	0,282	2 016 693,63	318 490,77	48 054,01	196 900,00	2 580 138,41	9 149 426,97

Таблица 3. Расчеты по проценту инвалидизации больных РС за 2 года

Торговое название	Доля больных с инвалидизацией за 2 года на ПЛ, %	Доля больных с инвалидизацией за 2 года на ЛС, %	Относительное снижение риска, %	Пересчитанная доля больных с инвалидизацией, %
Авонекс	52	48	7,69	48
Ребиф	52	45	13,46	45
Ронбетал	52	35,9	31	36
Бетаферон	52	41	21,15	41
Копаксон	52	40	23,08	40
Тизабри	52	33	36,53	33
Гилениа	52	45	13,46	45

Стоимость обострения при РС по ОМС составляет 34 221,40 руб., выезд экстренной консультативной неврологической бригады скорой медицинской помощи — 4 931,90 руб., при расчете стоимости госпитализации эти показатели суммировались.

Кроме того, при оценке показателя «влияние на бюджет» учитывали потери из-за утраты трудоспособности ближайшими родственниками больных РС в связи с необходимостью ухода за больными с инвалидностью. Расчет потерь проводился от уровня среднемесячной заработной платы по Москве.

Все перечисленные составляющие за 2 года и «влияние на бюджет» представлены в табл. 4. Наименьшие расходы по показателю «влияние на бюджет» отмечены при терапии ронбеталом и бетафероном, т. е. препаратами ИФНβ1b.

Обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что закупочная стоимость терапии препаратами второй линии в течение 2 лет в разы превышает стоимость препаратов первой линии. Однако, по имеющимся данным, по критерию эффективности, отражающему частоту обострений, натализумаб превосходит препараты первой линии практически в 3 раза, а другой препарат второй линии финголимод — в 1,5 раза. Сказанное и стало причиной того, что по критерию «затраты–эффективность» натализумаб пре-

взошел все сравниваемые в исследовании препараты.

Что касается влияния препаратов первой и второй линии на инвалидность, то, по имеющимся данным, натализумаб и по этому показателю превосходил остальные препараты сравнения. Вторым по снижению инвалидизации больных был глатирамера ацетат (копаксон). Высокий процент снижения инвалидизации при использовании ронбетала был показан лишь в одном исследовании по сравнению с ПЛ, в то время как во втором исследовании разницы с ПЛ у этого препарата не выявлено [8]. В то же время при использовании бетаферона также показан высокий процент снижения инвалидизации за

2 года, что свидетельствует о том, что препараты ИФНβ1b значимо снижают инвалидизацию больных.

По результатам расчетов показателя «влияние на бюджет» сохранялась более высокая доля стоимости ЛС в затратах у препаратов второй линии (тизабри, гилениа), в то время как для препаратов первой линии эти показатели были ниже. Такие результаты по показателю «влияние на бюджет» обусловлены, с одной стороны, тем, что расходы на амбулаторное и стационарное лечение, оплату больничных листов, пособий по инвалидности, затраты на уход за больными рассчитывались исходя из минимальных уровней, предусмотренных в государственных расценках на 2015 г., а с другой стороны, тем, что критерии понятия «инвалидизация» при РС в нашей стране и других странах могут не совпадать, особенно степень инвалидизации. Поэтому для более точных результатов требуется проведение дополнительных исследований в условиях отечественного здравоохранения.

Вместе с тем, по данным разных источников, в мире доля больных, которым необходим прием тизабри, колеблется от 5 до 7% и в среднем не превышает 4%. С учетом возможности создания генерических препаратов первой линии, существенного увеличения расходов бюджета на лечение больных РС не предвидится.

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа по показателю «влияние на бюджет» лечения 1000 больных РС препаратами первой и второй линии в течение 2 лет

Торговое название	Стоимость ЛС на 2 года, руб.	Количество госпитализаций в течение 2 лет	Расходы на госпитализацию, руб.	Расходы на восстановительное лечение, руб.	Разовые затраты на пациента, руб.	Выплаты по больничным листам, руб.	Затраты на выплаты пособий по инвалидности, руб.	Потери, обусловленные нетрудоспособностью одного из ближайших родственников больного РС, руб.	«Влияние на бюджет», руб.
Авонекс	760 796 254,40	1721,40	67 398 490,62	279 611 555,54	196 900 000,00	65 413 038,97	64 881 203,52	655 908 785,28	2 090 909 328,32
Ребиф	1 319 684 730,00	1632,10	63 902 100,93	265 106 320,32	196 900 000,00	62 019 647,32	60 826 128,30	614 914 486,20	2 583 353 413,07
Ронбетал	460 494 944,00	1700,50	66 580 186,65	276 216 713,25	196 900 000,00	64 618 840,92	48 498 699,63	490 291 817,00	1 603 601 201,45
Бетаферон	640 137 972,41	1609,30	63 009 405,69	261 402 856,00	196 900 000,00	61 153 249,45	55 419 361,34	560 255 420,76	1 838 278 265,66
Копаксон	907 663 750,00	1586,50	62 116 710,45	257 699 391,69	196 900 000,00	60 286 851,59	54 067 669,60	546 590 654,40	2 085 325 027,73
Тизабри	2 369 822 000,00	1073,50	42 031 067,55	174 371 444,68	196 900 000,00	40 792 899,58	44 611 774,86	450 997 414,85	3 319 526 601,52
Гленния	2 016 693 629,13	1364,20	53 412 931,86	221 590 614,65	196 900 000,00	51 839 472,38	60 826 128,30	614 914 486,20	3 216 177 262,52

Выводы:

1. Согласно результатам анализа «затраты—эффективность» установлено, что препарат второй линии тизабри превосходит препараты первой линии. По данному показателю препараты первой линии бетаферон и копаксон несколько уступают тизабри, остальные сравниваемые препараты как первой, так и второй линии еще более выраженно уступают по данному показателю.

2. Результаты анализа показателя «влияние на бюджет» свидетельствуют о том, что при сравнении лечения препаратами первой и второй линии доля стоимости ЛС в затратах при лечении препаратами второй линии увеличивается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лиждвой ВЮ, Сергеев СА, Гуров АН, Туровский БМ. Эпидемиология рассеянного склероза в Московской области. Альманах клинической медицины. 2006;(13):68. [Lizhdvoi VYu, Sergeev SA, Gurov AN, Turovskii BM. Epidemiology of multiple sclerosis in the Moscow region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2006;(13):68. (In Russ.)].
2. Гусев ЕИ, Завалишина ИА, Бойко АН, редакторы. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с. [Gusev EI, Zavalishina IA, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Real Time; 2011. 528 p.].
3. Шмидт ТН, Яхно НН. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. Москва: МЕД-пресс-информ; 2010. 272 с. [Shmidt TN, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz. Rukovodstvo dlya vrachei* [Multiple sclerosis. A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 272 p.].
4. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз: достижения десятилетия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(4):4-13. [Gusev EI, Boiko AN. Multiple sclerosis: Achievements decade. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;4(Multiple sclerosis):4-13. (In Russ.)].
5. Сабанов АВ, Лунева АВ, Матвеев НВ. Фармакоэкономический анализ эффективности применения натализумаба при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(5):65-9. [Sabanov AV, Luneva AV, Matveev NV. Pharmacoeconomic analysis of the efficacy of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(5):65-9. (In Russ.)].
6. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). Copyright© 2015 The Cochrane Collaboration. JohnWiley & Sons, Ltd. 127 p.
7. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). Copyright© 2013 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. 137 p.
8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ронбетал® (интерферон β1b, раствор для подкожного введения). Государственный реестр лекарственных средств. [Instruktsiya po primeneniuyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Ronbetal® (interferon β1b, rastvor dlya podkozhnogo vvedeniya). Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv]. <http://grls.rosminzdrav.ru>

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

Шнайдер Н.А.¹, Дмитренко Д.В.¹, Говорина Ю.Б.¹, Кантимирова Е.А.¹, Алексеева О.В.¹,
Молгачев А.А.², Макаркин А.А.²

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярск, Россия; ²Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. С.М. Березина, Красноярск, Россия

¹660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²660037, Красноярск, Коломенская, 26, корп. 3

Поздняя диагностика синдрома «двойной коры» у 36-летней пациентки с резистентными атоническими приступами

Подкорковая ламинарная гетеротопия (синдром «двойной коры») является орфанным заболеванием, его частота в популяции составляет 1 на 200 тыс. Причина заболевания — мутация гена DCX (синонимы: DBCN, XLIS) на хромосоме Xq22.3-q23. Тип наследования — X-сцепленный доминантный. Правильная диагностика требует высокой квалификации невролога-эпилептолога и радиолога. Представлен клинический случай поздней диагностики синдрома «двойной коры» у 36-летней пациентки с длительным анамнезом резистентных атонических приступов и умственной отсталостью.

Ключевые слова: эпилепсия; атонические приступы; дифференциальная диагностика; синдром двойной коры; подкорковая ламинарная гетеротопия.

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер; naschnaider@yandex.ru

Для ссылки: Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Говорина ЮБ и др. Поздняя диагностика синдрома «двойной коры» у 36-летней пациентки с резистентными атоническими приступами. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):40–45.

The late diagnosis of double cortex syndrome in a 36-year-old woman with resistant atonic seizures

Shnayder N.A.¹, Dmitrenko D.V.¹, Govorina Yu.B.¹, Kantimirova E.A.¹, Alekseeva O.V.¹, Molgachev A.A.², Makarkin A.A.²

¹Neurological Centre of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, University Clinic, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia;

²Medical Diagnostic Centre, S.M. Berezin International Institute of Biological Systems, Krasnoyarsk, Russia

¹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022;

²26, Kolomenskaya St., Build. 3, Krasnoyarsk 660037

Subcortical laminar heterotopia (double cortex syndrome) is an orphan disease with an incidence of 1 to 200,000 people in the population. The cause of the disease is mutation of the gene DCX (synonyms: DBCN, XLIS) in chromosome Xq22.3-q23. The type of inheritance is X-linked dominant. Correct diagnosis requires a high degree of skills of a neurologist/epileptologist and a radiologist. The paper describes a clinical case of the late diagnosis of double cortex syndrome in a 36-year-old woman with a long history of resistant atonic seizures and mental retardation.

Keywords: epilepsy; atonic seizures; differential diagnosis; double cortex syndrome; subcortical laminar heterotopia.

Contact: Natalia Alekseevna Shnayder; naschnaider@yandex.ru

For reference: Shnayder NA, Dmitrenko DV, Govorina YuB, et al. The late diagnosis of double cortex syndrome in a 36-year-old woman with resistant atonic seizures. Neurology, Neurosychiatry, Psychosomatics. 2015;7(3):40–45.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-40-45>

Неокортекс относительно недавно стал частью коры головного мозга. Эта структура хорошо изучена благодаря ее четкой организации в виде 6 отдельных нейрональных слоев, а также из-за нарушений развития при некоторых заболеваниях человека. В последние годы генетические исследования таких заболеваний и изучение мышиных мутаций, вызывающих дефекты образования слоев кортекса, позволили приблизиться к пониманию молекулярных механизмов, предопределяющих развитие неокортекса. Показано, что формирование коры головного мозга является ре-

зультатом серии асинхронных во времени процессов, которые составляют три основные стадии: пролиферация недифференцированных клеток; миграция нейробластов; клеточная дифференцировка [1]. Нарушение этих процессов в результате генетических дефектов и/или воздействия факторов внешней среды в эмбриональном периоде обычно приводит к порокам развития коры головного мозга. Кортикальные дисплазии — группа разнообразных аномалий развития неокортекса, сопровождающихся неврологическим дефицитом, который зависит от локализации и объема

поражения, и часто дебютируют с эпилептических приступов [2–7]. Наиболее распространенные кортикальные дисплазии: фокальная; пахигирия; голопрозэнцефалия; шизэнцефалия; нейронные гетеротопии.

По данным литературы, в 5–25% случаев эпилепсии у детей выявляются нейронные гетеротопии [8]. Это нарушения нейрональной миграции с образованием эктопированных участков нодулярной или ламинарной формы в больших полушариях головного мозга. В настоящее время описаны следующие варианты гетеротопии [9, 10]: субэпендимальная нодулярная (узелковая); изолированная (одиночная); ленточная (слоистая, ламинарная).

Для ленточной (ламинарной) гетеротопии (OMIM 300067) характерно скопление гетеротопированных нейронов в глубоких и субкортикальных отделах головного мозга параллельно коре. Данный вариант гетеротопии получил название синдрома «двойной коры». Это наиболее редкая генетически детерминированная аномалия развития ЦНС из группы церебральных гетеротопий, которая возникает вследствие мутации гена *DCX* (синонимы: *DBCN*, *XLIS*) на хромосоме Xq22.3–q23 (рис. 1). Установлено, что ген *DCX* насчитывает более 100 кб ДНК и содержит 9 экзонов с 6 кодирующими экзонами. Экспрессия гена *DCX* в коре головного мозга человека резко повышается при сроке гестации 21 нед. Ген *DCX* связан с продукцией аномального белка даблкортина (молекулярная масса 40 кДа), что приводит к образованию характерных субкортикальных полос нейрональных гетеротопий [2, 6, 11], в результате создается иллюзия дублирования коры — «двойной коры». Тип наследования — X-сцепленный доминантный. Гетерозиготные носительницы (женщины) мутации гена *DCX* имеют фенотип преимущественно передней билатеральной «двойной коры», а гемизиготные носители (мужчины) — лиссэнцефалию.

Подкорковая ламинарная гетеротопия (синдром «двойной коры») впервые описана Н. Jakob в 1936 г., в дальнейшем ее наблюдали S. Ricci и A. Palmieri у больных с эпилептическими синдромами [12–14]. Морфологические изменения при этом синдроме характеризуются криволинейными лентами серого вещества, разделенными с конвексальной корой больших полушарий головного мозга «прослойкой» белого вещества; гетеротопия может быть односторонней (унилатеральной) или двусторонней (билатеральной), возможны регионарные различия в толщине полосы, вероятно, связанные с генотипом; поверхность коры — нормальная или пахиричная (комбинированная SBH-пахиририя), вышележащая конвексальная кора может быть нормальной, за исключением случаев SBH-пахирии. В клинической картине наиболее часто наблюдаются задержка психомоторного развития, фармакорезистентная эпилепсия с преобладанием фокальных/атонических приступов и дебютом припадков преимущественно после 5 лет (могут также встречаться инфантильные спазмы в анамнезе), фокальной или диффузной эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). У женщин заболевание протекает «мягче», чем у мужчин, степень его тяжести может варьироваться от легкой и умеренной до выраженной. У мужчин этот синдром встречается крайне редко (казуистические случаи), как правило, имеет тяжелое течение, в ряде случаев с летальным исходом. Тип эпилептических приступов варьируется, включая комплексные фокальные приступы с вторичной генерализацией.

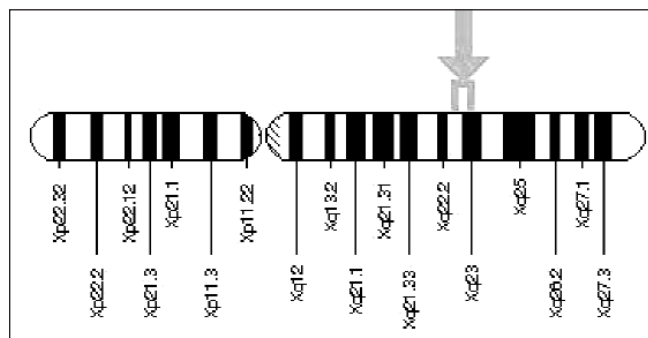


Рис. 1. Молекулярная локализация гена *DCX* на длинном плече хромосомы X между позициями 22.3 и 23
[<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/DCX>]

зацией, атонические приступы, атипичную абсансную эпилепсию с фокальным (регионарным) началом. Лечение синдрома симптоматическое, основным является противосудорожная терапия [8, 13].

Представляем собственное клиническое наблюдение поздней диагностики синдрома «двойной коры» у 36-летней пациентки.

Пациентка К., 1978 г. рождения, впервые обратилась за медицинской помощью к неврологу-эпилептологу неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (НЦ УК) в июне 2014 г. с жалобами на приступы внезапной мышечной слабости с мгновенным падением и утратой сознания, повторными травмами мягких тканей и термическими ожогами туловища и конечностей, которые получает при падениях. Эпилептические приступы протекают периодически в течение многих лет, резистентны к моно- и политерапии традиционными противосудорожными препаратами (ПЭП). Перед приступом пациентка иногда успевает сообщить о нарушении равновесия, возможно, из-за пароксизмальной мышечной слабости, хотя в связи с дефектом интеллектуального развития четко описать и дифференцировать свои ощущения не может.

Родилась от первой беременности, первых родов, возраст матери — 21 год. Течение беременности без особенностей, роды срочные при сроке гестации 39–40 нед крупным плодом (длина тела 57 см, масса 4100 г). Прикладывание к груди и грудное вскармливание — со 2-х суток, сосала активно, но в возрасте 2 мес переведена на искусственное вскармливание в связи с гипогалактией у матери. В 3 мес инфицирована *St. aureus*, отмечалось генерализованное поражение кожи туловища. Одна, без матери, была госпитализирована в детский инфекционный стационар. Выписана с присоединением внутрибольничной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). В последующем часто болела ОРВИ, прививки — по индивидуальному графику. Незначительно отставала в психомоторном и речевом развитии от сверстников. В 3 года пошла в детский сад, отмечались трудности с координацией движений, локомоцией во время танцев, страдала мелкая моторика пальцев рук. В 7 лет пошла в школу, окончила 3 класса, испытывала значительные трудности в освоении точных предметов, особенно математики, не могла пересказать текст, хотя скорость чтения была высокой. С трудом окончила 3 класса, после чего была переведена в класс коррекции 7-го вида, после при-

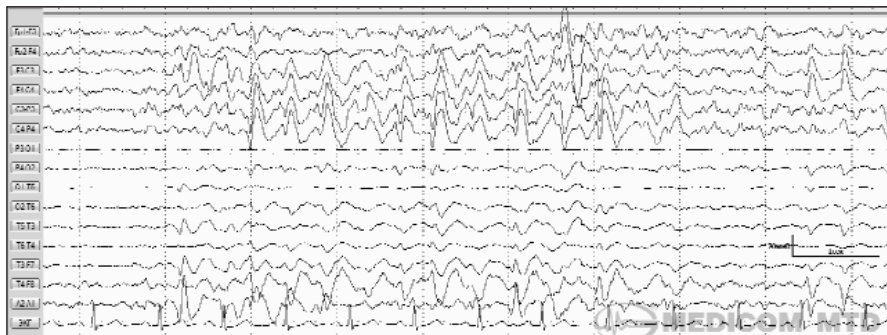


Рис. 2. ЭЭГ пациентки К., 36 лет. Пароксизмальная активность в состоянии пассивного бодрствования

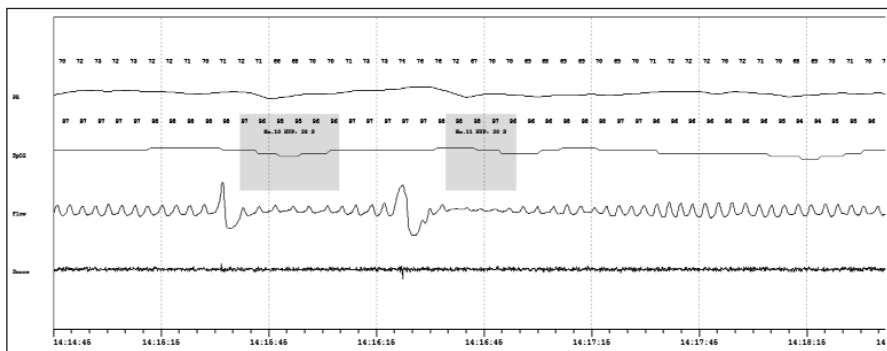


Рис. 3. Респираторный мониторинг дневного сна у той же пациентки (описание в тексте)

соединения эпилептических приступов с падениями и травматизацией рекомендовано домашнее обучение. По назначению врача-психиатра по месту жительства по поводу «эпилептической болезни», «криптогенной эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими приступами» получала смесь Серейского, в последние годы принимала нерациональную комбинацию ПЭП: карбамазепин утром 400 мг, в обед 200 мг, вечером 400 мг (суточная доза 1000 мг) и бензонал (бензобарбитал) 100 мг утром и 100 мг в обед (суточная доза 200 мг). Нарушен циркадианный ритм сна и бодрствования: ложится спать за полночь, утром долго спит (зачастую до полудня). По данным вы-

сти — марлевая повязка над термическими ожогами 2-й степени, полученными за несколько дней до консультации во время падения (в этот момент пила горячий чай). Подкожная гематома в области верхней трети левой голени по задней поверхности (размером до 3 см) — также следствие падения.

Исследование черепно-мозговых нервов: обоняние сохранено, фотореакции живые, без асимметрии сторон, установочный горизонтальный крупноразмашистый нистагм при взорах в стороны, расстройств чувствительности на лице не выявлено, мимическая мускулатура интактна, голос тихий с носовым оттенком (дисфония), негрубая дизартрия, нарушений

полненных по месту жительства и диспансеризации компьютерной томографии и низкопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга видимой патологии не выявлено; результаты повторных рутинных ЭЭГ (длительность мониторингирования фоновой записи — не более 5 мин) малоинформативны, содержат артефакты. Консультация психиатра: олигофрения 3-й степени, выраженные нарушения обучаемости.

При первичном обращении в НЦ УК: состояние 1-й степени тяжести, пациентка в сознании, заторможена. Мышление торпидное, словарный запас обеднен, интеллект снижен, понимание команд во время исследования неврологического статуса нарушено, часто команды не выполняет даже после предъявления повторно и по подобию. Лицевая дизморфия гипопизарного типа (увеличенные надбровные дуги, макроглоссия, макростомия, макрогнатия). На коже конечностей и туловища — множественные келоидные рубцы разного размера после термических ожогов, которые пациентка получала при падениях во время эпилептических приступов. На II–IV пальцах левой кисти — марлевая повязка над термическими ожогами 2-й степени, полученными за несколько дней до консультации во время падения (в этот момент пила горячий чай). Подкожная гематома в области верхней трети левой голени по задней поверхности (размером до 3 см) — также следствие падения.

Статистика сна по данным множественного теста латентности ко сну у пациентки К.

Стадия сна	Статистика сна			
	сессия 1	сессия 2	сессия 3	сессия 4
	% от ОВА	% от ОВА	% от ОВА	% от ОВА
	R 0,00% N1 7,44% N2 17,36% U 0,00% W 75,21%	N2 37,93% N1 31,03% W 31,03% R 0,00%	R 0,00% N1 16,26% N2 12,20% N3 0,00% W 71,54%	R 0,00% N1 17,36% N2 11,57% U 0,00% W 71,07%
Латентность к N1, 2, мин	1	3	5	7
Число пробуждений за время сна	1	0	2	0

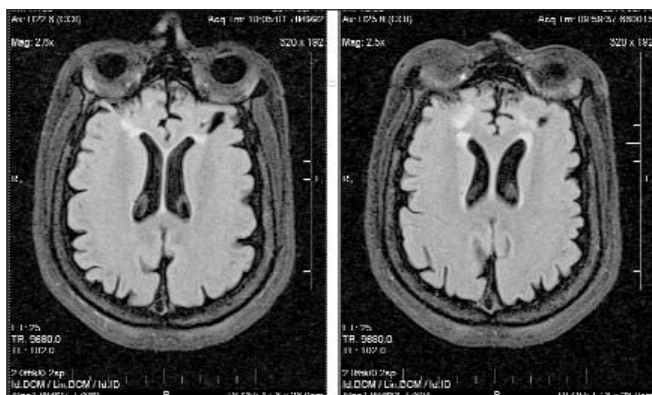


Рис. 5. МРТ головного мозга той же пациентки. Картина посттравматических изменений вещества лобных долей больших полушарий головного мозга вследствие повторных падений и травм во время атонических приступов (описание в тексте)

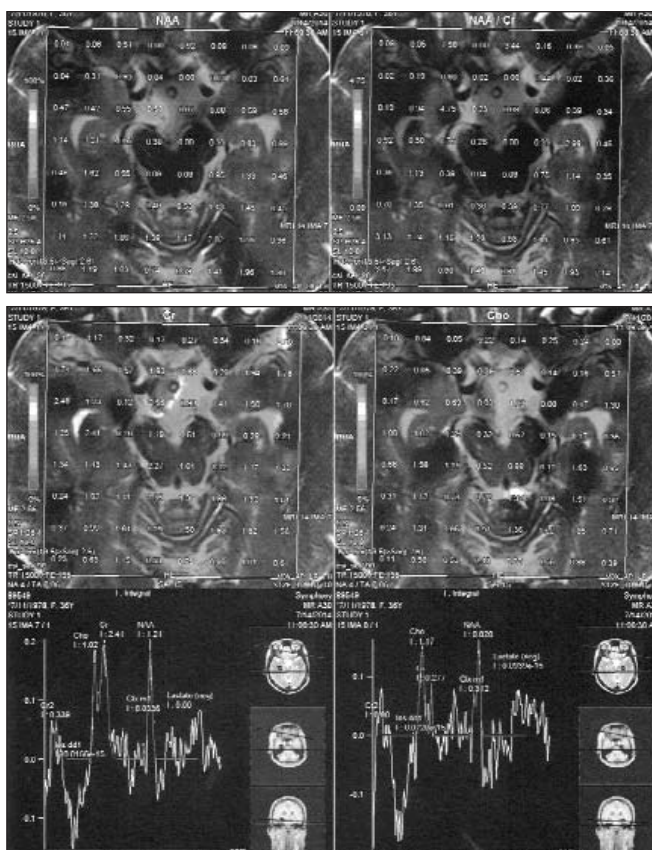


Рис. 7. МР-спектроскопия гиппокампов той же пациентки зывающих на нарколепсию, в момент настоящего исследования не получено, более вероятно вторичная гиперсомния на фоне длительного приема ПЭП из группы барбитуратов.

Терапевтический лекарственный мониторинг: концентрации карбамазепина и фенобарбитала в крови — в пределах референсного диапазона: 9,0 и 21 мкг/мл соответственно.

По данным высокопольной МРТ (1,5 Тл, шаг сканирования — 0,8 мм, по протоколу «Эпилепсия», исследование выполнено в Лечебно-диагностическом центре Международного института биологических систем им. С.М. Березина): срединные

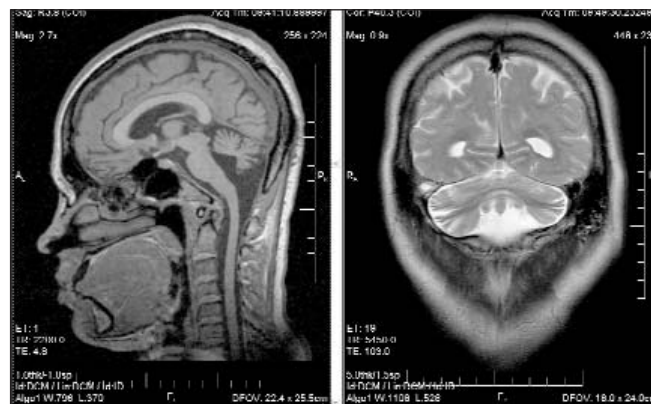


Рис. 6. МРТ головного мозга той же пациентки. Картина гипоплазии каудальных отделов червя мозжечка (описание в тексте)

структуры не смещены; в больших полушариях головного мозга симметрично, параллельно наружной стенке бокового желудочка, определяется протяженная зона лентовидной формы, по структуре и сигналам характеристикам идентичная серому веществу, отделенная от коры и стенки желудочка слоем белого вещества (рис. 4). В базальных отделах обеих лобных долей, в полюсах обеих височных долей, интрасубкортикально визуализируются участки кистозно-атрофических, глиозных изменений неправильной формы, с четкими контурами, с зонами отложений гемосидерина (посттравматического характера), размером до 3,4х1,5 см (рис. 5). Боковые желудочки мозга обычных размеров, III и IV желудочки не изменены. Гипоталамическая, хиазмальная области без особенностей, ткань гипофиза имеет обычный сигнал. Значительное расширение и углубление борозд гемисфер мозжечка, гипоплазия каудальной трети червя мозжечка, большая цистерна мозга расширена, широко сообщается с выходным отделом IV желудочка (рис. 6). Гиппокампы несимметричны, объем левого гиппокампа несколько уменьшен, архитектура его не нарушена. При МР-спектроскопии области гиппокампов отмечается снижение уровня N-ацетиласпартата и креатинина в передних отделах левого гиппокампа (рис. 7). Заключение: МР-картина ламинарной гетеротопии серого вещества (синдром «двойной коры»). Обширные посттравматические кистозно-атрофические, глиозные изменения в лобных долях и полюсах височных долей. Гипоплазия каудальной трети и миндалин мозжечка с признаками церебеллярной атрофии. Уменьшение объема левого гиппокампа с признаками нейрональной дисфункции и снижением интенсивности энергетического обмена в передних отделах.

Таким образом, по данным комплексного обследования у 36-летней пациентки с резистентными изолированными атоническими приступами, дебютировавшими в возрасте 7 лет и сопровождавшимися нарушениями обучаемости и интеллекта, впервые диагностирован врожденный порок развития ЦНС — ламинарная гетеротопия серого вещества (синдром «двойной коры») в сочетании с гипоплазией каудальной трети червя мозжечка.

Клинический диагноз: симптоматическая эпилепсия с частыми (до ежедневных) генерализованными атоническими приступами с падениями и травмами (подкожными гематомами, повторными ожогами кожи туловища и конечностей), трудноурабатываемая, резистентная на фоне нерациональной по-

литературы ПЭП (карбамазепин 1000 мг/сут + бензобарбитал 200 мг/сут). Врожденный порок развития головного мозга: билатеральная подкорковая ламинарная гетеротопия (синдром «двойной коры»), гипоплазия каудальной трети и миндалин мозжечка с признаками церебеллярной атрофии. Нарушение интеллекта (олигофрения 3-й степени, выраженные нарушения обучаемости). Лицевая дизморфия (макростомия, макроглоссия, макрогнатия, увеличенные надбровные дуги). Группа риска синдрома апноэ/гипопноэ сна.

Осложнения: обширные посттравматические кистозно-глиозно-атрофические изменения в лобных долях и полюсах височных долей на фоне повторных закрытых черепно-мозговых травм вследствие атонических приступов. Мезиальный темпоральный склероз с уменьшением объема левого гиппокампа с признаками нейрональной дисфункции и снижением интенсивности энергетического обмена в передних его отделах. Термические ожоги 2-й степени концевых фаланг II–IV пальцев левой кисти, стадия эпителизации. Множественные постожоговые келоидные рубцы на коже туловища и конечностей. Подкожная посттравматическая гематома мягких тканей в области верхней трети левого бедра по задней поверхности, стадия обратного развития.

Антиконвульсант-индуцированные нежелательные лекарственные явления: вторичная гиперсомния на фоне длительного приема барбитуратов со снижением латентности ко сну и нарушением стадийности сна.

Пациентке была рекомендована коррекция противоэpileптической терапии, решается вопрос о паллиативном нейро-

хирургическом лечении резистентной симптоматической эпилепсии с целью снижения риска повторной травматизации — фронтальная резекция может обеспечить облегчение приступов.

Таким образом, по данным Управления редких заболеваний (ORD) Национального института здоровья (NIH) США, подкорковая ламинарная гетеротопия является орфанным заболеванием, ее частота в популяции — 1 на 200 тыс. Правильная диагностика требует высокой квалификации невролога-эпилептолога и радиолога из-за сходства гетеротопии с другими массами в головном мозге. Комплексный подход к дифференциальной диагностике резистентной эпилепсии с изолированными атоническими приступами у 36-летней пациентки, включение в арсенал невролога-эпилептолога НЦ УК современных высокоинформативных лабораторных и инструментальных методик, междисциплинарное обсуждение диагноза и тактики ведения пациентки с привлечением смежных специалистов (невролога-эпилептолога, психиатра, клинического нейрофизиолога, сомнолога, радиолога, нейрохирурга) способствовали значительному улучшению качества лечебно-диагностической помощи. Данный клинический случай подчеркивает необходимость соблюдения в работе врача невролога-эпилептолога следующих принципов: корректная синдромологическая диагностика эпилептических приступов, пролонгированный видео-ЭЭГ-мониторинг, высокопольная МРТ по протоколу диагностики эпилепсии. Все это позволяет своевременно уточнить наличие фоновой патологии и тактику ведения пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*. 2002 Aug;125(Pt 8):1719-32.
2. Шестова ЕП, Евтушенко СК, Омеляненко АА и др. Эпилептический синдром и генерализованные мальформации головного мозга. Международный неврологический журнал. 2013;60(6):165-8. [Shestova EP, Evtushenko SK, Omel'yanenko AA, et al. The epileptic syndrome and a generalized malformation of the brain. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2013;60(6):165-8. (In Russ.)].
3. Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Батухтин ЕН, Молгачев АА. Современные методы нейровизуализации в диагностике эпилепсии. Красноярск; 2007. 102 с. [Shnaider NA, Dmitrenko DV, Batukhtin EN, Molgachev AA. *Sovremennye metody neirovizualizatsii v diagnostike epilepsii* [Modern neuroimaging techniques in the diagnosis of epilepsy]. Krasnoyarsk; 2007. 102 p.]
4. Шнайдер НА, Шаповалова ЕА, Дмитренко ДВ и др. Эпидемиология детской эпилепсии. Сибирское медицинское обозрение. 2012;74(2):44-50. [Shnaider NA, Shapovalova EA, Dmitrenko DV, et al. Epidemiology of childhood epilepsy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2012;74(2):44-50. (In Russ.)].
5. Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Neuroimaging of focal malformations of cortical development. *J Clin Neurophysiol*. 1996 Nov;13(6):481-94.
6. Foldvary-Schaefer N, Bautista J, Andermann F, et al. Focal malformations of cortical development. *Neurology*. 2004 Mar 23;62 (6 Suppl 3):S14-9.
7. Gordon N. Epilepsy and disorders of neuronal migration. Part I: Introduction. *Dev Med Child Neurol*. 1996 Nov;38(11):1053-7.
8. Алиханов АА. Нейрорадиологическая модель различных вариантов нарушения нейронной миграции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;(10):81-5. [Alikhanov AA. Neuroradiological model of different variants of the disorders of neural migration. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;(10):81-5. (In Russ.)].
9. Couillard-Despres S, Winkler J, Uyanik G, Aigner L. Molecular mechanisms of neuronal migration disorders, quo vadis. *Curr. Curr Mol Med*. 2001 Dec;1(6):677-88.
10. Matsumoto N, Leventer RJ, Kuc JA, et al. Mutation analysis of the DCX gene and genotype/phenotype correlation in subcortical band heterotopia. *Eur J Hum Genet*. 2001 Jan;9(1):5-12.
11. Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet*. 2003 Apr 1;12 Spec No 1:R89-96.
12. Кистень ОВ, Евстигнеев ВВ, Мисюк НН, Антоненко АИ. Кортикальные дисплазии и эпилепсия. Миграционные нарушения. [Kisten' OV, Evstigneev VV, Misyuk NN, Antonenko AI. Cortical dysplasia and epilepsy. Migration violations.] <http://www.radiomed.ru/publications/gm-kortikalnye-displazii-i-epilepsiya-migratsionnyenarusheniya>
13. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Bollen AW, Grant PE. Focal transmantle dysplasia: A specific malformation of cortical development. *Neurology*. 1997 Oct;49(4):1148-52.
14. Palmini A. Disorders of cortical development. *Curr Opin Neurol*. 2000 Apr;13(2):183-92.

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.

Прохорова С.В., Максимова Т.Н.

Кафедра психиатрии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Опыт применения пролонгированного мелатонина для терапии нарушений сна при депрессии

Проанализированы данные литературы, посвященной роли мелатонина в регуляции циркадианных ритмов и нарушений сна в популяции и у пациентов с психическими заболеваниями. Причиной инсомнии может быть расстройство циркадианных ритмов в результате снижения с возрастом выработки эндогенных гормонов, отвечающих за качество и длительность сна, одним из которых является мелатонин.

Мелатонин пролонгированного действия является синтетическим аналогом эндогенного гормона эпифиза человека мелатонина. По данным клинических исследований, основными доказанными клиническими эффектами пролонгированного мелатонина в дозе 2 мг, являются снижение латентности ко сну, улучшение качества сна и отсутствие сонливости днем. Препарат не вызывает зависимости при длительном применении и «симптома рикошета» (усиление симптомов бессонницы), положительно влияет на когнитивные функции, снижает ночное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией.

Приведено клиническое наблюдение пациентки, страдающей рекуррентным депрессивным расстройством, в котором пролонгированный мелатонин в дозе 2 мг, продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в комплексной терапии нарушений сна в структуре депрессии.

Ключевые слова: инсомния; депрессия; циркадианные ритмы; пролонгированный мелатонин.

Контакты: Светлана Владимировна Прохорова; mmasvetlana@yandex.ru

Для ссылки: Прохорова СВ, Максимова ТН. Опыт применения пролонгированного мелатонина для терапии нарушений сна при депрессии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):46–50.

Experience with sustained-release melatonin for the treatment of sleep disorders in depression

Prokhorova S.V., Maksimova T.N.

*Department of Psychiatry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048*

The data available in the literature on the role of melatonin in the regulation of circadian rhythms and sleep disorders in the population and in patients with mental diseases are analyzed. The cause of insomnia may be circadian rhythm disorders due to the age-related decline in the elaboration of the endogenous hormones that are responsible for the quality and duration of sleep, one of which is melatonin.

Sustained-release melatonin is a synthetic analogue of the endogenous human pineal hormone melatonin. According to clinical findings, the main proven clinical effects of sustained-release melatonin 2 mg are a reduction in the latency of sleep, improvement of its quality, and lack of daytime sleepiness. The drug causes no dependence on its long use and rebound symptoms (increased insomnia symptoms), positively affects cognitive functions, and lowers nocturnal blood pressure in hypertensive patients.

The paper describes a clinical case of a female patient with recurrent depressive disorder, in whom sustained-release melatonin 2 mg has demonstrated high efficacy and good tolerability in the combination therapy of sleep disorders in the pattern of depression.

Keywords: insomnia; depression; circadian rhythms; sustained-release melatonin.

Contact: Svetlana Vladimirovna Prokhorova; mmasvetlana@yandex.ru

For reference: Prokhorova SV, Maksimova TN. Experience with sustained-release melatonin for the treatment of sleep disorders in depression. Nevrology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks. 2015;7(3):46–50.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-46-50>

Подавляющее большинство физиологических процессов организма подвержены так называемым циркадианным (суточным) колебаниям. Сон и бодрствование — основные состояния человека, повторяющиеся каждые сутки. Нарушения сна сказываются на дневном функционировании организма, поскольку определенные стадии и фазы сна обеспечивают восстановительную функцию, переработку и сохранение в памяти полученной в период бодрствования информации, оптимизацию функций внутренних органов [1, 2]. Наиболее частым расстройством цикла

«сон — бодрствование» является инсомния (или диссомния). В Международной классификации расстройств сна (2005) она определяется как состояние затрудненного начала сна с прерывистым поверхностным сном и/или преждевременным пробуждением, нередко сочетающееся с дневной слабостью, разбитостью, сниженной работоспособностью и сонливостью [3].

В практике врача любой специальности есть пациенты с жалобами на нарушения сна. Эпизодическая инсомния (бессонница) встречается у половины, а хроническая —

у 10–20% взрослого населения [4]. Инсомния коррелирует с наличием хронических болезней, особенно таких, как артериальная гипертензия [5], заболевания костно-мышечной системы, сахарный диабет [4], полиартрит [6]. Бессонница чаще наблюдается у женщин, особенно в период менопаузы [4]. Идентифицированы многие факторы риска нарушений сна. Среди них выделяют демографические (увеличение возраста, женский пол и др.), социальные (смена работы и безработица, отсутствие семьи и др.), клинические (соматические и психические заболевания) [4]. Хотя факторы риска инсомнии хорошо изучены, механизм их влияния на сон не всегда понятен. Расстройства сна — диагностический критерий многих психических заболеваний невротического и психотического уровня (неврозов, постстрессового и генерализованного тревожного расстройств, маниакально-депрессивного психоза, шизофрении, болезней зависимости и др.) [7, 8]. Очень часто инсомния является одним из проявлений депрессии. По данным W.V. McCall и соавт. [9], 93% пациентов с депрессией жалуются на нарушения сна. Инсомнические расстройства при депрессии разнообразны и зависят от природы и тяжести депрессивного состояния. При психогенных депрессиях указывается на преобладание в структуре инсомнии нарушений засыпания с компенсаторным удлинением утреннего сна, в то время как при эндогенных депрессиях чаще регистрируются частые ночные и окончательные ранние пробуждения [10].

Терапевтическая тактика при инсомнии традиционно заключается в двух подходах: этиологическом и симптоматическом. Этиологический подход предполагает устранение причин нарушений сна, т. е. лечение заболеваний, вызвавших бессонницу, или немедикаментозное воздействие на внешние (не связанные с заболеванием) факторы или «обстоятельства», оказывающие негативное влияние на цикл «сон — бодрствование» и процесс сна. Симптоматический подход подразумевает непосредственное влияние на качество (продолжительность и структуру) сна без воздействия на этиологические факторы. На практике обычно используют оба подхода, особенно при терапии бессонницы в рамках психических заболеваний.

Для коррекции инсомнии в условиях клинической практики назначают лекарственные средства различных клинко-фармакологических групп: седативные препараты растительного происхождения, транквилизаторы со снотворным эффектом, барбитураты, седативные нейрорептики и антидепрессанты [11–13]. Однако их применение часто сопряжено с рядом серьезных недостатков: невысокой эффективностью, плохой переносимостью, небезопасностью, низким качеством терапевтического сотрудничества (комплаенса).

В последнее время наряду с традиционными методами коррекции инсомнии все большую популярность приобретает использование нового поколения снотворных — мелатонинергических средств. По-видимому, такая терапия имеет как симптоматическую, так и патогенетическую и даже этиотропную направленность. Считается, что важным патогенетическим фактором развития инсомнии, является снижение выработки эндогенных гормонов, определяющих длительность и качество сна. Одним из таких гор-

монов является мелатонин — естественный регулятор цикла «сон — бодрствование» [14, 15], вырабатываемый эпифизом, сетчаткой и кишечником. Мелатонин образно называют «гормоном ночи», «Дракула-гормоном» или «биохимическим аналогом темноты». Мелатонин также оказывает антидепрессивное действие, обладает противотревожным, иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектом, улучшает когнитивные способности и влияет на продолжительность жизни [15]. Принципиально важной является циркадианная (суточная) периодичность выработки мелатонина. Синтез мелатонина эффективно происходит только с наступлением темноты и замедляется в светлую фазу суток — факт впервые показанный R. Wurtman в 1960 г. На образование мелатонина влияет ряд внешних и внутренних факторов. Среди внешних факторов особенно значимым надо признать длину фотопериода, поскольку величина секреции мелатонина находится в обратных отношениях с продолжительностью светового дня. Спустя несколько суток после инверсии светового режима извращается и суточная динамика выработки мелатонина. Повреждение любого звена пути регуляции синтеза гормона (эпифиз, сетчатка) приводит к снижению секреции мелатонина, распаду циркадианного ритма на отдельные ультраничные составляющие. Из эндогенных факторов существенное значение имеют характер гормональной активности, особенно состояние гонад, и возраст. Вследствие возрастной инволюции эпифиза наблюдается прогрессивное снижение амплитуды и величины секреции гормона на протяжении суток. Существует четкая корреляция между возрастным снижением уровня мелатонина и возрастным увеличением частоты распространенности инсомнии в общей популяции, что подтверждено крупными когортными исследованиями [16, 17]. Именно возрастная особенность выработки эндогенного мелатонина послужила основанием для создания препарата мелатонина длительного высвобождения для лечения первичных нарушений сна.

В настоящее время известно несколько лекарственных средств, влияющих на мелатонинергическую систему и использующихся для коррекции инсомнии. В 2012 г. в России появился новый препарат мелатонина пролонгированного действия циркадин*. Мелатонин пролонгированного действия является синтетическим аналогом эндогенного гормона эпифиза человека и эквивалентен молекуле человеческого мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамиин) [18]. Благодаря особенностям строения оболочки таблетки в организме создается и поддерживается в течение продолжительного времени концентрация мелатонина, достаточная для обеспечения физиологической структуры ночного сна. Пиковые концентрации пролонгированного мелатонина в плазме определяются в среднем через 2,5–2,6 ч после приема и затем сохраняются в течение 3,5–4 ч, тем самым поддерживается необходимая концентрация препарата в течение ночи [19]. Впервые циркадин как снотворный препарат для лечения первичной бессонницы с низким качеством сна у пациентов старше 55 лет был зарегистрирован в 2007 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) [20]. С регистрацией циркадина начала формиро-

*Зарегистрированное название «Циркадин» (Circadin — Prolonged-release melatonin). Владелец регистрационного удостоверения «Neurim Pharmaceuticals» (Израиль), производитель SwissCo Services (Швейцария), дистрибьюцией на территории России занимается французская компания Ipsen.

ваться новая группа лекарственных средств, обладающих снотворными свойствами, — агонистов рецепторов мелатонина. Препараты этой группы в отличие от традиционных снотворных, влияющих на ГАМК-рецепторы, взаимодействуют с различными типами мелатониновых рецепторов в головном мозге [21]. По данным многочисленных клинических исследований, основными доказанными клиническими эффектами пролонгированного мелатонина (циркадина) в дозе 2 мг являются снижение латентности ко сну, улучшение качества сна и поведенческой работоспособности на следующее утро, а также улучшение качества жизни у пациентов старше 55 лет с инсомнией. Важно, что препарат обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится в указанных дозах [22]. Кроме того, пролонгированный мелатонин улучшает сон, а также обладает равной эффективностью с традиционными снотворными (зопиклон, залеплон), однако не вызывает зависимости при длительном применении и «синдрома отмены» (усиление симптомов бессонницы) после отмены терапии. Одновременно терапия пролонгированным мелатонином в отличие от лечения снотворными-транквилизаторами положительно влияет на когнитивные функции и не вызывает утренней сонливости. Интересно, что в метаанализе, посвященном действию пролонгированного мелатонина (циркадин) на ночное артериальное давление (АД) у пациентов с ночной артериальной гипертензией, получавших стандартную антигипертензивную терапию, подчеркнуто, что только пролонгированный мелатонин (в отличие от мелатонина быстрого высвобождения) в дозе от 2 до 5 мг достоверно снижал АД ночью и тем самым улучшал контроль ночной гипертензии [23]. В целом пролонгированный мелатонин зарекомендовал себя как эффективный препарат для коррекции инсомнии у разных групп пациентов, в том числе с коморбидной соматической и психической патологией. Таким образом, пролонгированный мелатонин может рассматриваться в качестве препарата выбора при коррекции инсомнии в комплексной терапии различных заболеваний, ассоциированных с нарушением циркадианных ритмов. Это утверждение еще раз подтверждается приведенным ниже клиническим наблюдением.

Больная Н., 1965 года рождения, предъявляет жалобы на расстройства сна. Анамнез жизни (со слов больной и по данным медицинской документации): из родственников никто к психиатрам не обращался. Живет с матерью 92 лет. Мать по характеру всегда была властной, строгой. Отца не помнит, он был старше матери на 20 лет, умер от инфаркта, когда пациентке было 2 года. Есть сестра, старше на 8 лет, психически здорова. Больная родилась в срок, от нормально протекавшей беременности. Раннее развитие без особенностей. До школы перенесла паротит, ветряную оспу, корь. Простудными заболеваниями болела редко. Воспитывалась дома бабушкой со стороны матери, детские дошкольные учреждения не посещала. В школу пошла в 7 лет. В детском коллективе адаптировалась не сразу, была застенчивой, неуверенной в себе, огорчалась по поводу своей внешности, долго привыкала к новым людям, стеснялась первой подойти, обратиться с вопросом. Училась хорошо, на «четыре» и «пять». Быстро усваивала учебный материал, но если ее вызывали к доске, волновалась и ничего не могла сказать из-за стеснительности и неуверенности в себе. Казалась себе нескладной и боялась, что над

ней будут смеяться. Дружила с двумя одноклассниками. Окончила музыкальную школу. Мать строго ее контролировала, не пускала гулять одну на улицу, поэтому после уроков обычно сидела дома, много читала. Закончила экономико-статистический институт. После окончания института и до настоящего времени работала экономистом на одном и том же предприятии. Работу выполняла очень тщательно, много раз перепроверяла все документы. Сотрудники относились к ней с большим уважением и признательностью за то, что она всем старалась помочь. Легко обижалась на самые невинные замечания, но старалась не показывать этого окружающим, избегала конфликтов, считала правильным промолчать, быстро забывала обиды. Живя вдвоем с матерью, всегда тревожилась за ее здоровье, боялась, что с ней может что-то случиться. Личная жизнь не сложилась. Восемь лет была в близких отношениях с женатым мужчиной, потом отношения прекратились по его инициативе. Тяжело переживала разрыв, около 3 мес настроение было снижено. Работала в это время через силу, приходила домой и сразу ложилась, много плакала, подолгу не могла заснуть из-за неприятных мыслей, осуждала себя, пыталась понять, что она делала не так. Постепенно настроение улучшилось, поняла, что «даже лучше, что расстались, исчезла неопределенность, нет пустых надежд, что он оставит семью и уйдет к ней, нет переживаний», но после этого избегала отношений с мужчинами, «чтобы в другой раз не было опять так больно». Старалась дружить с такими же одинокими женщинами, как она. В свободное время ходила с подругами на концерты, в театры, ездила на экскурсии, любила принимать дома гостей, старалась вкусно накормить их. Помогала сестре растить сына. К мальчику была очень привязана, «вкладывала в него всю душу». В последующем очень привязалась к его дочке.

Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, установились сразу, по 5 дней, обильные, безболезненные через 28 дней; беременностей не было; в настоящий момент менопауза.

Анамнез заболевания (со слов больной и по данным медицинской документации): считает себя больной с тех пор, как племянник развелся с женой и та запретила видеться с девочкой (ее внучатой племянницей), а потом увезла ее за границу. Резко снизилось настроение, не могла заснуть, так как все время думала, что можно сделать, утром с трудом вставала на работу, не могла сосредоточиться, появилась головная боль. Каждый вечер повышалось АД до 150/100 мм рт. ст.

В сентябре 2013 г. обратилась на амбулаторный консультативный прием в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на периодическое повышение АД до 150/100 мм рт. ст., головную боль, снижение работоспособности, трудности с засыпанием.

Была назначена терапия: мексидол 5,0 внутримышечно в течение 2 нед, энап 5 мг/сут, миртазапин 30 мг на ночь. Через 2 нед АД нормализовалось, улучшился сон, постепенно улучшилось настроение. Через 1 мес отметила увеличение массы тела на 10 кг, по этой причине самостоятельно прекратила прием миртазапина. После отмены миртазапина вновь ухудшился сон, иногда «всю ночь лежала и смотрела на часы», но бывали дни, когда удавалось выспаться. С работой справлялась, спокойней относилась к сложившейся семейной ситуации. Около 6 мес чувствовала себя достаточно хорошо. Лекарства не принимала. Много работала, в свободное время встречалась с подругами, ходила в театры и на концерты, занима-

лась здоровьем матери. Постепенно, начиная с февраля 2014 г., все реже просыпалась отдохнувшей, снизилось настроение, ухудшилась работоспособность, периодически повышалась АД. Свое состояние связывала с отсутствием сна. Много читала медицинской литературы. В голове крутились мысли о том, что плохой сон может привести к развитию серьезного заболевания. Обратилась к врачу. Заключение терапевта: артериальная гипертензия I степени. Была проконсультирована неврологом и назначена магнитно-резонансная томография (МРТ). При МРТ (23 апреля 2014 г.) определялась картина очаговых изменений головного мозга сосудистого характера; для уточнения диагноза и назначения лечения рекомендована консультация психиатра.

Впервые обратилась на амбулаторный прием в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова в апреле 2014 г. Психическое состояние (при первичном обращении): выражение лица тревожное, страдальческое. Сразу начинает активно жаловаться на отсутствие сна, снижение настроения и работоспособности, ощущение постоянного внутреннего беспокойства. Говорит, что вечером никак не может заснуть и это приводит ее в отчаяние, потому что всем известно, как вредно не спать, и из-за этого у нее даже может случиться инсульт. Говорит быстро, подробно описывает, как она всю ночь лежит и смотрит на часы. Спрашивает, может ли она от этого умереть. Рассказывает, что на работе всегда была «как огонь», а теперь весь день хочется спать и трудно сосредоточиться. Настойчиво просит помочь ей.

Диагностирован депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами. F 32.11.

Назначен пароксетин в дозе 20 мг утром, феназепам 1 мг на ночь. На фоне терапии появились жалобы на сердцебиение, приступы потливости, тошноту. Когда принимала феназепам, засыпала, но днем чувствовала сонливость. Старалась не принимать феназепам, так как боялась развития зависимости. Через 2 нед настроение улучшилось, но засыпала по-прежнему с трудом. Через 1 мес после начала лечения поехала отдыхать в Турцию, продолжала принимать лекарства. Считала, что и там как следует не высыпается, спит меньше, чем нужно. Но настроение было хорошим, связывала это с тем, что не надо ходить на работу, можно гулять, плавать в море. После возвращения с отдыха перестала принимать пароксетин, считала, что настроение «и так хорошее». Приступила к работе, но по-прежнему была убеждена, что спит недостаточно. Так продолжалось около 4 мес, до октября, когда состояние вновь стало ухудшаться: с трудом справлялась с работой, в свободное время выписывала из интернета фрагменты статей о влиянии недосыпания на здоровье. После работы приходила домой, готовила еду для матери, но сама не притрагивалась, есть не хотелось, похудела за месяц на 10 кг. Часто в голову лезли мысли, что может умереть от заболевания, вызванного недостатком сна, тогда начинала плакать, представляя картины своего умирания, раздумывала, кто будет без нее ухаживать за матерью. Было ощущение, что совсем нет сна. Ночью вставала и часами бродила по квартире или даже тихонько выходила и гуляла на улице возле дома, иногда больше часа, приходила и все равно не могла заснуть. Вновь обратилась к психиатру.

Психическое состояние (при повторном обращении в ноябре): выглядит старше своих лет, лицо страдальческое, говорит тихо, периодически на глазах появляются слезы. Жалуется на отсутствие сна. Уверена, что уже месяц не

спит совсем. Сообщает, что измучилась. Опасается, что ее «организм на пределе», уверена, что очень скоро у нее возникнет онкологическое заболевание или инсульт. Отмечает, что ее иногда бросает то в жар, то в холод. Периодически повышается АД до 150/100 мм рт. ст. Считает, что с работой и домашним хозяйством справляется нормально. Говорит, что «делает все автоматически», ничего не радует, потому что в голове постоянно крутятся мысли о нарушениях сна. Постоянно прислушивается к работе своего организма. Сообщает, что похудела, есть ничего не хочется. С обидой отвечает, что никогда не было суицидальных мыслей. Ей надо ухаживать за матерью, помочь родным. Категорически отказывается от госпитализации.

Диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство. F 33.11.

Был назначен амитриптилин в дозе 75 мг с постепенным ее повышением до 300 мг/сут (100 мг 3 раза в день).

Динамика состояния: через 2 мес улучшилось настроение, уменьшилась тревога, повысилась работоспособность, сон по-прежнему считала недостаточным. Отмечала на фоне лечения появление запоров, сухости во рту, чрезмерное повышение аппетита, нарушение зрения.

В январе 2015 г. в связи с улучшением состояния доза амитриптилина была уменьшена до 75 мг/сут. К терапии добавлен препарат циркадин (пролонгированный мелатонин) в дозе 2 мг на ночь.

Динамика состояния: через 1 нед после присоединения к терапии пролонгированного мелатонина почувствовала улучшение состояния, стабилизировалось АД, исчезло ощущение приходящего жара и холода. Через 2 нед появились дни, когда чувствовала, что выспалась. Днем была хорошая работоспособность. Отметила, что на многие ситуации на работе реагирует спокойнее. Через 1 мес приема пролонгированного мелатонина, почувствовала, что сон нормализовался. Утром легко вставала, днем была активной и бодрой.

Консультация в апреле: выражение лица спокойное, настроение ровное. Говорит, что наконец-то поняла, что такое хороший сон. Жалоб не высказывает. Однако опасается, что сон может вновь ухудшиться. Сообщает, что активно проводит свободное время — общается с подругами, катается на велосипеде, возобновила занятия фитнесом.

Комментарий

Представленное клиническое наблюдение интересно с точки зрения эффективности пролонгированного мелатонина в комплексной терапии депрессии. Пациентка перенесла три депрессивных приступа, по поводу которых лечилась антидепрессантами. Часто прекращала самостоятельно прием поддерживающей терапии из-за побочных эффектов препаратов. На фоне терапии очередного приступа депрессии симптоматика редуцировалась, но оставались нарушения сна (чувство отсутствия сна, недостаточности сна, утренняя сонливость) и фиксация на этом. Невозможно с полной уверенностью утверждать, были ли эти нарушения связаны с депрессией или коморбидны ей. В любом случае пролонгированный мелатонин оказался эффективным и не вызвал побочных эффектов. Пациентка отмечала улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, уменьшение уровня тревожности. Улучшение состояния может быть связано не только с нормализацией структуры сна благодаря влиянию пролонгированного мелатонина на

циркадианные ритмы, но и с его благоприятным воздействием на вегетативную симптоматику, а также стабилизацией АД в ночное время.

Представляется важным, что пациентка находилась в климактерическом периоде. В последние годы препараты мелатонина с успехом применяются при прогрессивном снижении ночных пиков этого гормона, ассоциированных с развитием менопаузы. У женщин с климактерическим синдромом назначение препаратов мелатонина в виде монотерапии или в комбинации с гормональными препаратами

приводит к субъективному улучшению настроения, повышению работоспособности и ощущению психологического комфорта [24].

Таким образом, анализ данных литературы и представленное клиническое наблюдение свидетельствуют о целесообразности применения пролонгированного мелатонина (в дозе 2 мг/сут) для коррекции инсомнии в комплексной терапии депрессивных расстройств. Учитывая хорошую переносимость и безопасность, препарат можно назначать амбулаторно на длительный срок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин ЯИ. Клиническая сомнология: проблемы и решения. Неврологический журнал. 2004;9(4):4-13. [Levin YaI. Clinical somnology: problems and solutions. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004;9(4):4-13. (In Russ.)].
2. Тювина НА, Шукина ЕП, Изотова ЕА. Расстройства сна при психических заболеваниях и их коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1):105-11. [Tyuvina NA, Shchukina EP, Izotova EA. Sleep disorders in mental diseases and their correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):105-11. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-372>
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
4. Zammit GK. The prevalence, morbidities, and treatments of insomnia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007 Feb;6(1):3-16.
5. Schwartz S, McDowell Anderson W, Cole SR, et al. Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *J Psychosom Res*. 1999 Oct;47(4):313-33.
6. Abad VC, Sarinas P, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev*. 2008 Jun;12(3):211-28. doi: 10.1016/j.smrv.2007.09.001.
7. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med*. 2008 Oct 15;4(5):487-504.
8. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*. 1996 Mar 15;39(6):411-8.
9. McCall WV, Reboussin BA, Cohen W. Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J Sleep Res*. 2000 Mar;9(1):43-8.
10. Левин ЯИ. Депрессия и сон. Лечащий врач. 2008;(8):29-32. [Levin YaI. Depression and sleeping. *Lechashchii vrach*. 2008;(8):29-32. (In Russ.)].
11. Шацберг АФ, Коул Джо, ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 608 с. [Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 608 p.]
12. Данилов ДС. Алпразолам: возможности использования на современном этапе развития фармакотерапии психических расстройств. Томск: Иван Федоров; 2013. 56 с. [Danilov DS. *Alprazolam: vozmozhnosti ispol'zovaniya na sovremennoy etape razvitiya farmakoterapii psikhicheskikh rasstroystv* [Alprazolam: use at the present stage of development of pharmacotherapy of mental disorders]. Tomsk: Ivan Fedorov; 2013. 56 p.]
13. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Москва: Практика; 2006. 1648 с. [Clinical pharmacology by Goodman and Gilman. Moscow: Praktika; 2006. 1648 p.]
14. Анисимов ВН. Мелатонин и его место в современной медицине. Русский Медицинский Журнал. 2006;14(4):269-73. [Anisimov VN. Melatonin and its place in modern medicine. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2006;14(4):269-73. (In Russ.)].
15. Арушанян ЭБ. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности. Русский Медицинский Журнал. 2005;13(26):1755-60. [Arushanyan EB. The hormone of the pineal gland melatonin and its therapeutic potential. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(26):1755-60. (In Russ.)].
16. Waldhauser F, Weissenbacher G, Tatzler E, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Mar;66(3):648-52.
17. Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol Psychiatry*. 1989 Feb 1;25(3):305-19.
18. Circadin® 2 mg prolonged-release tablets. Summary of product characteristics. 2008. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000695/human-med_000701.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true
19. Circadin: European Medicines Agency Public Assessment Reports for Circadin. www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm
20. European Medicines Agency. Circadin: Product Information (SPC). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf
21. Szabadi E. Drugs for sleep disorders: mechanisms and therapeutic prospects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Jun;61(6):761-6.
22. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2005 Dec;20(12):1151-8.
23. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:307-13. doi: 10.2147/DMSO.S23904. Epub 2011 Aug 2.
24. Мальцева ЛИ, Гафарова ЕА. Роль мелатонина в развитии климактерического синдрома у женщин и возможности применения мелатонина в лечении симптомов патологического климакса. Русский медицинский журнал. 2007;(4):266-99. [Mal'tseva LI, Gafarova EA. The role of melatonin in the development of climacteric syndrome in women and the possible application of melatonin in the treatment of pathological symptoms of menopause. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;(4):266-99. (In Russ.)].

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

Суслова Е.Ю., Парфенов В.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Москва, Россия,
119435, Москва, Россолимо, 11, стр. 1

Лечение боли в нижней части спины, применение мелоксикама

Ведение пациентов с болью в нижней части спины является актуальной проблемой современной медицины. Рассматриваются основные причины, принципы диагностики и лечения пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины. Отмечается высокая эффективность медикаментозного лечения с использованием анальгетиков (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, слабые опиоиды), антидепрессантов, лечебной физкультуры, когнитивно-поведенческой терапии в качестве компонентов мультидисциплинарного лечения. Излагаются эффективность и побочные эффекты НПВП, высокая эффективность и безопасность применения мелоксикама в различных лекарственных формах. Представлены собственный опыт лечения 85 пациентов с хронической болью в нижней части спины, наблюдение пациентки, страдающей сочетанной хронической мигренью и злоупотребляющей анальгетиками.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; люмбагия; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Суслова ЕЮ, Парфенов ВА. Лечение боли в нижней части спины, применение мелоксикама. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):51–56.

Treatment for low back pain, use of meloxicam

Suslova E. Yu., Parfenov V. A.

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

To manage patients with low back pain is an urgent problem of modern medicine. The paper considers the main causes of chronic nonspecific lumbago and the principles of its diagnosis and treatment in the context of evidence-based medicine. Medical treatment using analgesics (nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), weak opioids), antidepressants, therapeutic exercises, and cognitive-behavioral therapy as components of a multidisciplinary treatment is noted to be highly effective. The efficacy and side effects of NSAIDs, the high efficiency and safety of using meloxicam in different dosage forms are outlined.

The authors set forth their experience in treating 85 patients with chronic low back pain and an observation of a female patient who has concurrent chronic migraine and abuses analgesics.

Keywords: low back pain; lumbago; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Suslova EYu, Parfenov VA. Treatment for low back pain, use of meloxicam. Nevrology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks. 2015; 7(3):51–56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-51-56>

Классификация боли в нижней части спины, причины и диагностика

Боль в нижней части спины (БНЧС) — одна из самых распространенных жалоб современного человека и наиболее частых причин временной нетрудоспособности у лиц разного возраста [1, 2]. Боль в спине существенно ухудшает качество жизни пациентов, нередко имеет хроническое течение. По продолжительности выделяют острую (до 6 нед), подострую (6–12 нед) и хроническую (более 12 нед) боль. В соответствии с классификацией G. Waddell (1987) рекомендованной рабочей группой Европейской федерации неврологических обществ по ведению пациентов с БНЧС, выделяют специфическую боль в спине, радикулопатию, неспецифическую боль [3].

Специфическая БНЧС (не более 1–3%) может быть вызвана остеопорозом, опухолью, сирингомиелией, компрессионным переломом, инфекционными заболеваниями, аутоиммунными воспалительными процессами, миеломной болезнью, заболеваниями органов малого таза [4, 5].

Радикулопатия (невропатическая боль), по данным разных авторов, наблюдается в 1–5% случаев, в ее основе лежит компрессия спинномозгового корешка, возникающая в результате сдавления экструзией диска или диско-остеофитным комплексом, или при спондилолистезе. Болевой синдром при этом сопровождается периферическими парезами мышц, чувствительными расстройствами, выпадением рефлексов [2, 5, 6].

Неспецифическая БНЧС (более 85% случаев острой БНЧС) не связана с поражением корешков спинного мозга и специфическими заболеваниями позвоночника. Формирование неспецифической БНЧС вызвано патологией мышечно-суставно-связочного аппарата — поражением мышц и связок, дисфункцией крестцово-подвздошных сочленений (КПС), фасеточных суставов.

Диагностика неспецифической БНЧС основана на исключении специфических причин и поражения спинномозговых корешков и предполагает неврологический, невроортопедический, соматический осмотр. При подозрении на специфическую природу боли проводят лабораторные и инструментальные обследования: рентгенографию, рентгеновскую компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию, электронейромиографию и др. [2, 3, 7].

Лечение БНЧС

Терапия БНЧС должна быть направлена как на уменьшение интенсивности болевого синдрома, так и на улучшение качества жизни пациента. При острой неспецифической БНЧС в первую очередь необходимо информировать пациента о благоприятном прогнозе и доброкачественном характере заболевания, рекомендовать сохранение умеренной двигательной активности и избегать избыточных физических нагрузок. Эффективно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов [8]. При хронической неспецифической БНЧС необходимо добавление лечебной гимнастики (ЛГ), когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и в ряде случаев антидепрессантов [6]. При радикулопатии наиболее эффективны эпидуральное введение анестетиков и глюкокортикоидов (ГК), а также хирургическое лечение, часто помогают антиконвульсанты, НПВП и миорелаксанты.

Медикаментозное лечение. Для лечения БНЧС применяют различные препараты. При этом доказанной эффективности обладают НПВП, слабые опиоиды, антидепрессанты, миорелаксанты.

НПВП (мелоксикам, напроксен, диклофенак, ибупрофен, коксибы и др.) — одни из наиболее часто назначаемых лекарственных средств для лечения БНЧС. НПВП воздействуют на периферические механизмы формирования боли. Их эффективность для терапии острой и хронической боли в спине считается доказанной (уровень доказательности А). Из-за побочного действия НПВП должны назначаться на короткий срок (согласно Европейским рекомендациям по лечению неспецифической БНЧС, максимальная продолжительность приема НПВП не должна превышать 3 мес) [6].

Наиболее частыми неблагоприятными эффектами НПВП являются желудочно-кишечные осложнения — раздражение, язвы и кровотечение (их частота увеличивается с возрастом) [9]. Данные, опубликованные в США, свидетельствуют о том, что при использовании традиционных НПВП смертность в результате побочных эффектов составляет 6 случаев на 100 тыс. населения. Только желудочно-кишечные осложнения, возникающие при использовании НПВП, приводят к смерти большего количества людей, чем рак шейки матки, бронхиальная астма или меланома [10]. В связи с этим в последние годы основное внимание привлечено к созданию эффективных и безопасных НПВП. Известно, что механизм действия НПВП заключается в ин-

гибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которая участвует в метаболизме арахидоновой кислоты. Существуют как минимум две изоформы ЦОГ (ЦОГ1 и ЦОГ2); при этом ЦОГ2 в норме не присутствует, но образуется в воспалительном очаге. Противовоспалительный эффект НПВП в первую очередь обусловлен с ингибированием ЦОГ2. В то же время развитие побочных эффектов связано почти исключительно с ингибированием физиологической изоформы ЦОГ1. Поэтому более безопасны те НПВП, которые не влияют или мало влияют на активность ЦОГ1 [11]. Среди традиционных НПВП препараты, более селективные в отношении ЦОГ2, чем ЦОГ1, в 3–4 раза реже вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), чем менее селективные [12–14].

Другими серьезными побочными эффектами НПВП являются сердечно-сосудистые осложнения. Все селективные и неселективные НПВП ингибируют биосинтез простаноидов, поэтому было сделано предположение, что при селективном подавлении ЦОГ2-зависимого синтеза простацилина (сосудорасширяющий фактор и ингибитор агрегации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов) без сопутствующего ингибирования ЦОГ1-зависимого синтеза тромбоксана (сосудосуживающий фактор и промотор агрегации тромбоцитов и пролиферации сосудов) может возрасти риск сердечно-сосудистых побочных эффектов вследствие тромбоэмболии или повышения кровяного давления у пациентов [15, 16]. По данным ряда исследований, некоторые НПВП (напроксен, ибупрофен) могут подавлять антиагрегационный эффект аспирина, в то же время препараты, имеющие умеренную или высокую селективность в отношении ЦОГ2 (мелоксикам, коксибы), не оказывают подобного действия [17, 18].

На сегодняшний день одним из наиболее известных и изученных селективных ингибиторов ЦОГ2 является мелоксикам. Этот препарат имеет такие же фармакодинамические свойства, как и классические представители класса НПВП, но обладает более высокой селективностью к ЦОГ2, которая подтверждена в различных тест-системах [12, 19]. В клинических исследованиях побочные эффекты со стороны ЖКТ в целом возникали реже при приеме мелоксикама (Мовалис®) 7,5 и 15 мг, чем при приеме других НПВП, с которыми проводилось сравнение [20, 21]. Также можно отметить наименьший риск сердечно-сосудистых осложнений при приеме этого препарата по сравнению с другими НПВП [22]. Безопасность мелоксикама подтверждена данными метаанализа 28 клинических исследований (24 196 больных), в которых показано, что препарат характеризуется меньшим риском развития желудочно-кишечных осложнений, чем традиционные НПВП (диклофенак, напроксен и пироксикам), и более низким числом тромбоэмболических осложнений по сравнению с диклофенаком [21]. В более позднем обзоре Y.F. Chen и соавт. [23], посвященном анализу эффективности и безопасности мелоксикама у пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом в сравнении с другими НПВП, при оценке объединенных данных также оказалось, что эффективность препарата соответствовала таковой неселективных НПВП, а частота желудочно-кишечных осложнений была на 70% ниже. Так как потенциальный риск побочных реакций зависит от дозы и продолжительности лечения, следует использовать максимально низкие дозы и длительность применения препарата. Максимальная реко-

мендуемая суточная доза — 15 мг. Период полувыведения — 20 ч, поэтому суточную дозу следует принимать 1 раз в день во время еды. Мовалис® имеет форму для парентерального введения (15 мг/1,5 мл) и для приема внутрь (7,5 и 15 мг). Для получения быстрого эффекта рекомендуется использовать так называемую ступенчатую терапию, которая заключается во внутримышечном введении 15 мг препарата в первые 3 дня лечения, после чего переходят на прием внутрь [24]. В последние годы с успехом используется лекарственная форма для приема внутрь — суспензия Мовалис® (7,5 мг), которая оптимальна для значительного числа пациентов, имеющих проблемы с глотанием таблетированных препаратов. Отмечены высокая эффективность и безопасность применения мелоксикама у пациентов с БНЧС по сравнению с плацебо и другими НПВП (в частности, с диклофенаком) [25, 26].

Нами проведено клиническое наблюдение 280 пациентов с острой и хронической неспецифической болью в спине и радикулопатией [19]. Все пациенты получали Мовалис® внутримышечно или внутрь в дозе 15 мг/сут. Длительность лечения в группе пациентов с острой болью в спине составила в среднем $12,1 \pm 5,2$ дня, с подострой и хронической болью — соответственно $17,1 \pm 5,7$ и $18,0 \pm 7,9$ дня. Средняя длительность лечения была выше в группе пациентов с радикулопатией, чем в группе пациентов с неспецифической болью в спине. У большинства пациентов (96,4%) наблюдался полный регресс боли или ее существенное уменьшение (с 7–9 до 1–2 баллов по визуальной аналоговой шкале — ВАШ). Наибольшая степень снижения интенсивности боли отмечалась у пациентов с острой и подострой болью. Отмечены хорошая переносимость терапии и низкая частота побочных эффектов (1,8%), которые носили преходящий характер и не требовали дополнительного лечения.

Положительный эффект при ведении пациентов с болью в спине (особенно подострой и хронической) во многом был связан с применением элементов рациональной психотерапии, КПТ и ЛГ.

В Москве проведено фармакоэкономическое исследование лечения мелоксикамом (Мовалис®) и диклофенаком ретард больных с остеоартрозом [27]. Результаты исследования показали, что мелоксикам, при условии его приобретения по средней розничной цене московских аптек, экономически выгоден по сравнению с диклофенаком ретард как без учета побочных эффектов, так и с учетом расходов на лечение осложнений. В условиях российского здравоохранения экономическая выгода от применения мелоксикама вместо диклофенака ретард может составлять до 20%. Учитывая доказанную достаточную эффективность мелоксикама по сравнению с диклофенаком, меньшую стоимость и большую безопасность [19, 21, 23, 25], мелоксикам следует считать препаратом выбора при лечении не только остеоартроза, но и БНЧС.

Также с целью уменьшения интенсивности боли могут применяться слабые опиоиды (трамадол). Что касается сильных опиоидов, то данных об их использовании недостаточно. Однако наличие побочных эффектов (головокружение, повышенное потоотделение, снижение потенции, запор и риск развития зависимости) ограничивает назначение этих препаратов.

Из группы миорелаксантов при БНЧС в нашей стране наиболее часто назначаются толперизон, тизанидин, бакло-

фен. Применение миорелаксантов основано на том, что повышение возбудимости ноцицепторов вызывает рефлекторную активацию мотонейронов передних рогов в соответствующих сегментах спинного мозга и как следствие — тоническое сокращение мышц. Развившееся мышечное напряжение способствует поддержанию и возможному усилению боли. Воздействуя на мышечный спазм, миорелаксанты помогают прервать поток болевой афферентации. Поэтому использование миорелаксантов при острой и хронической боли в спине является патогенетически оправданным [28]. Наиболее эффективным в отношении уменьшения болевого синдрома считается их сочетание с НПВП. Существуют также миорелаксанты из группы бензодиазепинов, которые преимущественно используются в качестве транквилизаторов, снотворных, седативных, противосудорожных средств и гораздо реже — для расслабления скелетных мышц. Побочные эффекты миорелаксантов включают тошноту, сонливость, головокружение, обратимое снижение функции печени и зависимость (только для бензодиазепинов).

Антиконвульсанты (габепентин, прегабалин) в основном применяются при лечении невропатической боли (радикулопатии) [29, 30]. Предполагаемый механизм их действия включает биохимические эффекты повышения соотношения гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата, влияние на ионные каналы и/или усиление несинаптического высвобождения ГАМК.

Среди антидепрессантов наиболее хорошо изучены трициклические антидепрессанты с норадренергическим и серотонинергическим механизмом действия. Эти препараты блокируют обратный захват нейромедиаторов: норадреналина и серотонина и вследствие этого модулируют болевые ощущения [6]. Анальгетический эффект антидепрессантов не зависит от наличия или отсутствия сопутствующей депрессии [2]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина при хронической боли неэффективны, однако их можно назначать для лечения сопутствующих депрессивных или панических расстройств у пациентов с острой болью или радикулопатией. Среди побочных эффектов встречаются сонливость, сухость во рту, головокружение и запор. Противопоказаниями для применения антидепрессантов являются беременность, хроническая обструктивная болезнь легких, патология почек, глаукома и сердечная недостаточность.

Нелекарственные методы лечения

Помимо медикаментозной терапии, крайне важны нелекарственные методы лечения. При расспросе пациента очень часто выясняется, что он имеет неправильные представления о причинах, механизмах и примерном прогнозе своей боли. При острой неспецифической БНЧС необходимо информировать пациента о благоприятном прогнозе, высокой вероятности скорейшего выздоровления, целесообразности сохранения активности. При хронической неспецифической БНЧС эффективна КПТ. Основанием для применения КПТ является положение о том, что у пациентов с хронической неспецифической БНЧС болевая инвалидизация вызвана не только патологией мышц, связок и капсул суставов, но и психологическими и социальными факторами (зачастую ложными взглядами и убеждениями пациента, психическими расстройствами, «болевым» поведением). КПТ направлена на изменение мыслей и поведения пациен-

та, когнитивных процессов и окружающих обстоятельств. Основа КПТ — выявление и помощь в осознании пациентом «неадаптивных» мыслей и способов поведения и замена их на «адаптивные» стратегии управления болью. Существуют убедительные доказательства того, что поведенческая терапия является более эффективной при лечении хронической неспецифической БНЧС в плане уменьшения болевого синдрома, улучшения функционального состояния и достижения поведенческих результатов, а также сокращения сроков нетрудоспособности, чем ее имитация или отсутствие лечения (уровень доказательности А) [6, 31–35].

ЛГ — комплекс специализированных статических и/или динамических упражнений с возможной дополнительной нагрузкой, предназначенных для лечения БНЧС. Проведено большое количество разнообразных исследований, в которых оценивали эффективность различных комплексов упражнений при хронической БНЧС. При этом эффективны как индивидуальные, так и групповые занятия. Отмечаются уменьшение болевого синдрома и количества дней нетрудоспособности, улучшение функционального состояния. ЛГ можно рассматривать в качестве одного из основных методов лечения хронической неспецифической БНЧС, а также профилактики повторных обострений [2, 6]. Наилучшие результаты при этом достигаются при сочетании ЛГ с КПТ в рамках мультидисциплинарного подхода.

Описаны данные, свидетельствующие о том, что мануальная терапия превосходит по эффективности ее имитацию, имеет не меньшую эффективность, чем лекарственная терапия. Мануальные приемы должны исключать грубые манипуляции на позвоночнике, показаны мягкие мышечно-энергетические техники на связочно-мышечно-суставном аппарате, такие как постизометрическая релаксация мышц (ПИР). Сочетание массажа с корригирующими упражнениями и обучением пациента может быть более результативным, чем изолированная методика [6].

Собственный опыт лечения

В качестве примера приводим результаты лечения 85 пациентов (61 женщина и 24 мужчины) с хронической неспецифической БНЧС в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст $49,9 \pm 16,1$ года), находившихся на лечении в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с 2013 по 2015 г. Большинство пациентов (62,7%) неоднократно проходили амбулаторное и/или стационарное лечение (в том числе с назначением витаминов, сосудистых и метаболических препаратов) без существенного эффекта. Пациенты получали стандартное стационарное лечение, включавшее НПВП (почти у половины применялся мелоксикам), миорелаксанты, при необходимости антидепрессанты, при наличии в анамнезе гастропатии назначались блокаторы протонной помпы (омепразол); проводилось 2–3 обучающих групповых занятия ЛГ, а также 2–3 сеанса КПТ, некоторым пациентам выполнялись лечебные блокады КПС, фасеточных суставов, сеансы ПИР. Для оценки тяжести состояния использовали ВАШ, шкала инвалидизации Освестри (ШИО), психологические шкалы. Выяснялись представления пациентов о своем заболевании — причинах, прогнозе, необходимом лечении, а также осуществлялась попытка изменения неправильных и неадаптивных представлений на правильные и адаптивные.

Результаты исходного обследования показали, что минимальную инвалидизацию по ШИО ($\leq 20\%$) имели 8,2% пациентов, умеренную (21–40%) — 40%, значительную (41–60%) — 37,7% и выраженную ($\geq 61\%$) — 14,1%. Около половины больных — 49,4% оценивали интенсивность боли в 5–7 баллов по ВАШ и примерно по 25% — в 0–4 и 8–10 баллов.

При выяснении представлений пациентов оказалось, что только 18 (21,2%) из них правильно представляют себе причину боли, а остальные имеют неправильные 37,6% или не полностью правильные 41,2% понятия. Значительная часть (68,2%) пациентов полагали одной из основных причин боли в спине «грыжу или повреждение диска» и/или «защемление нерва». Около 25% пациентов опасались любой физической нагрузки, включая работу по дому и ходьбу, так как это может способствовать ухудшению течения заболевания, увеличению размеров грыжи и большему защемлению нерва.

В результате лечения в стационаре положительная динамика (снижение балла по ВАШ и/или ШИО) отмечена у большинства (71%) пациентов. Мы связываем первоначальный эффект терапии с назначением курса НПВП, выполнением лечебных блокад и активизацией пациентов. Ни у одного из пациентов, получавших Мовалис®, не развилось значимых нежелательных эффектов. Индивидуальный анализ показал, что через 3 и 6 мес более чем у половины (52%) пациентов сохраняется улучшение по аналогичным параметрам. Через 6 мес выявлено уменьшение доли пациентов со значительной и выраженной инвалидизацией ($\geq 61\%$ по ШИО) с 48 до 30% и увеличение доли пациентов с минимальной степенью инвалидизации ($\leq 20\%$ по ШИО) с 8 до 30%. Эффект лечения чаще отсутствовал у больных с сочетанной ортопедической патологией, избыточной массой тела, выраженной депрессией, тяжелыми соматическими заболеваниями, негативным отношением к ЛГ.

Инвазивные методы лечения

Лекарственные блокады включают инъекции ГК и/или анестетиков в область триггерных точек мышц, КПС, фасеточных суставов, эпидуральное пространство [36, 37]. Они уменьшают болевой синдром преимущественно в остром периоде, а при хронической боли менее эффективны. Блокады фасеточных суставов и фораминальные блокады, выполненные под рентгенологическим контролем, могут использоваться также в качестве лечения и диагностики фасеточного синдрома или радикулопатии соответственно [6]. Радиочастотные методы лечения, включающие радиочастотную денервацию фасеточных суставов или КПС, с целью термического разрушения чувствительных нервных волокон (при положительном эффекте от ранее проведенной блокады с местным анестетиком) также применяются для лечения при острой и хронической неспецифической БНЧС [2, 6, 36].

Хирургическое лечение в основном показано при наличии специфических заболеваний (опухоль, травма, миелопатический синдром) и дискогенной радикулопатии.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 46 лет, при поступлении в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова предъявляла жалобы на постоянную ноюще-тянущую боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (больше слева) с иррадиацией по задней поверх-

ности бедер и до средней трети голени с обеих сторон. Боль усиливалась при статической нагрузке и перемене положения тела. С небольшими ремиссиями боль беспокоила пациентку не менее 8 лет. В течение последнего года боль стала постоянной и более интенсивной. Эпизодически принимала НПВП с кратковременным положительным эффектом. Также много лет пациентку беспокоит преимущественно односторонняя головная боль давящего характера, иногда сопровождающаяся тошнотой, купирующаяся приемом комбинированных анальгетиков (мигрень без ауры). На протяжении около полутора лет головная боль возникала 4–5 раз в неделю (хроническая мигрень), количество анальгетиков достигало 15–20 в месяц. При КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника определялись дегенеративно-дистрофические изменения.

В соматическом статусе изменений не выявлено. По шкале депрессии Бека — 8 баллов, по госпитальной шкале тревоги и депрессии — 10 и 4 балла соответственно. Парезов, расстройств чувствительности (данных в пользу радикулопатии) не выявлено. Определялись левосторонний сколиоз на верхнегрудном уровне; умеренный мышечно-тонический синдром паравerteбральных мышц на поясничном уровне; болезненность при пальпации в проекции КПС с двух сторон, больше слева, фасеточных суставов на уровне L_{IV-V}, L_{V-S1} с двух сторон, больше слева; дисфункция левого КПС в пробе на опережение; синдром грушевидной мышцы слева. Максимальная интенсивность боли достигала 9 баллов по ВАШ, средняя — 7–8 баллов. Инвалидизация по ШИО — 38 баллов.

Лечение включало полный отказ от «привычных» анальгетиков, назначение амитриптилина с постепенным увеличением дозы до 50 мг/сут, баклосана (30 г/сут), Мовалиса® 15 мг/сут в течение 7 дней, лечебные блокады с дипроспаном в проекцию КПС с двух сторон, ПИР грушевидной мышцы слева, три групповых занятия ЛГ с инструктором, три сеанса КПТ.

КПТ в данном случае была направлена не только на болевой синдром пояснично-крестцовой локализации, но и на хроническую головную боль: выявлялись собственные представления пациентки о боли в спине и головной боли и разъяснялись

истинные причины боли. Разъяснялось также отсутствие «сдавления нервного корешка» какими-либо структурами позвоночника. Выделялась ведущая роль в развитии боли в спине напряжения грушевидной мышцы и паравerteбральных мышц, нарушения функции КПС и фасеточных суставов. Объяснялась ведущая роль ЛГ в лечении.

Особое внимание было уделено злоупотреблению лекарственными средствами,отягощающему течение мигрени без ауры: была обоснована необходимость отказа от приема «привычных» комбинированных анальгетиков. Разъяснялись цели назначения антидепрессантов — лечение хронического БНЧС и хронической мигрени.

К моменту выписки интенсивность боли в спине уменьшилась с 7 до 5 баллов по ВАШ, пациентка полностью отказалась от приема анальгетиков. В течение года наблюдения состояние постепенно улучшалось, интенсивность боли не превышала 3 баллов по ВАШ, индекс по ШИО — 22 балла (вместо 38 до лечения).

Представленное наблюдение демонстрирует эффективность мультидисциплинарного подхода (лекарственная терапия, ЛГ, КПТ) при ведении пациентов с хронической БНЧС, которая часто сочетается с хронической головной болью.

Таким образом, лечение БНЧС должно быть комплексным и индивидуальным в зависимости от генеза болевого синдрома. Больному необходимо назначать эффективные и безопасные препараты, которые влияют на интенсивность болевого синдрома, ускоряют выздоровление и при этом не ухудшают течение сопутствующих заболеваний. При хронической боли, помимо лекарственной терапии, следует проводить КПТ и ЛГ. Желательно лечение таких больных в отделении, специализированном на боли в спине. К сожалению, подобных отделений в нашей стране очень мало. Среди НПВП следует отметить мелоксикам, высокая эффективность и безопасность которого доказана при лечении пациентов с острой и хронической БНЧС; препарат имеет несколько лекарственных форм, позволяющих применять его в разных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боли в спине и конечностях. В кн.: *Болезни нервной системы. Руководство для врачей*. Под ред. Н.Н. Яхно. Москва: Медицина; 2005. Т.2. С. 306–31. [Podchufarova EV, Yakhno NN. Pain in the back and limbs. In: *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the nervous system. A guide for physicians]. Yakhno NN, editor. Moscow: Meditsina; 2005. Vol. 2. P. 306–31.]
2. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Pain in the back]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 368 p.]
3. Вахнина НВ. Хроническая пояснично-крестцовая боль: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(3):30–4. [Vakhnina NV. Chronic lumbosacral pain: diagnosis and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(3):30–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-97>
4. Цурко ВВ. Пожилой возраст и боль в спине. *Consilium Medicum*. 2006;(8):35–7. [Tsurko VV. Old age and back pain. *Consilium Medicum*. 2006;(8):35–7. (In Russ.)].
5. Алексеев ВВ, Яхно НН. Основные синдромы поражения нервной системы. В кн.: *Болезни нервной системы. Руководство для врачей*. Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. Москва: Медицина; 2001. Т.1. С. 106–24. [Aleksseev VV, Yakhno NN. Main syndromes of nervous system affections. In: *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the nervous system. A guide for physicians]. Yakhno NN, Shtul'man DR, editors. Moscow: Meditsina; 2001. Vol. 1. P. 106–24.]
6. Airaksinen O, Brox JJ, 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.
7. Aoki Y, Sugiura S, Nakagawa K, et al. Evaluation of nonspecific low back pain using a new detailed visual analogue scale for patients in motion, standing, and sitting: characterizing nonspecific low back pain in elderly patients. *Pain Research and Treatment*. 2012;2012:680496. doi: 10.1155/2012/680496. Epub 2012 Nov 18.
8. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S169–91.
9. Ferrell B, Argoff CE, Epplin J, et al. Pharmacological management of persistent pain in older persons. American geriatrics society panel on the pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Aug;57(8):1331–46. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x. Epub 2009 Jul 2.
10. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory gastropathy. *Am J Med*. 1998 Jul 27;105(1B):31S–38S.
11. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective

- inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain*. 2003 Aug;4(6):307-15.
12. Насонов ЕЛ. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (мовалиса). Научно-практическая ревматология. 2001;39(1):58-62. [Nasonov EL. The modern doctrine of selective COX-2 inhibitors: new aspects of the use of meloxicam (Movalis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(1):58-62. (In Russ.)].
13. Brooks P, Emery P, Evans JE, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Aug;38(8):779-88.
14. Feldman M, McMachon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med*. 2000 Jan 18;132(2):134-43.
15. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004 May;18(7):790-804.
16. Clark DW, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events?: Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf*. 2004;27(7):427-56.
17. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal antiinflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
18. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, et al. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;69(3):365-71. doi: 10.1007/s00228-012-1370-y. Epub 2012 Aug 14.
19. Kaplan-Machlis B, Klostermeyer BS. The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. *Ann Pharmacother*. 1999 Sep;33(9):979-88.
20. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):937-45.
21. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos S. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100-6.
22. Мазуров ВИ. Применение мелоксикама (Мовалиса) у больных с ревматическими заболеваниями с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина. 2004;(12):54–9. [Mazurov VI. The use of meloxicam (Movalis) in patients with rheumatic disease with concomitant coronary artery disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;(12):54-9. (In Russ.)].
23. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(11):1-278, iii.
24. Герасимова ОН, Парфенов ВА. Клинический опыт применения мелоксикама (мовалис) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):68-73. [Gerasimova ON, Parfenov VA. Clinical experience with meloxicam (Movalis®) in nonspecific back pain and radiculopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):68-73. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-387>
25. Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P, Llew PL. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 2001 Mar;50 Suppl 1:S17-23.
26. Gonzalez Maza C, Moscoso Lopez L, Ramirez Elizalde G, Abdo Andrade A. Multimodal treatment of chronic unspecific low back pain. *Acta Ortop Mex*. 2010 Mar-Apr;24(2):88-94.
27. Насонова ВА, Воробьев ПА, Цветкова ЕС, Аксентьева МВ. Фармакоэкономический анализ применения двух нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2002;40(1):63–8. [Nasonova VA, Vorob'ev PA, Tsvetkova ES, Aksent'eva MV. Pharmacoeconomic analysis of application of two non-steroid antiinflammatory drugs in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2002;40(1):63-8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2002-754>
28. Лукина ЕВ, Колоколов ОВ, Колоколова АМ. Болевой синдром: возможности использования миорелаксантов. Русский медицинский журнал. 2013;(16):852-6. [Lukina EV, Kolokolov OV, Kolokolova AM. Pain: the possibility of using muscle relaxants. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;(16):852-6. (In Russ.)].
29. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x. Epub 2010 Apr 9.
30. Подчуфарова ЕВ. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(3):22-9. [Podchufarova EV. Discogenic lumbosacral radiculopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(3):22-9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-96>
31. Мелкумова КА. Когнитивно-поведенческая психотерапия при лечении хронической боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(1):9-13. [Melkumova KA. Cognitive behavioral psychotherapy in the treatment of chronic pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(1):9-13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-63>
32. Gatchel RJ, Rollings KH. Evidence informed management of chronic low back pain with cognitive behavioral therapy. *Spine J*. 2008 Jan-Feb;8(1):40-4. doi: 10.1016/j.spinee.2007.10.007.
33. Staal JB, Hlobil H, Twisk JW, et al. Graded activity for low back pain in occupational health care: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004 Jan 20;140(2):77-84.
34. Sveinsdottir V, Eriksen HR, Reme SE. Assessing the role of cognitive behavioral therapy in the management of chronic nonspecific back pain. *J Pain Res*. 2012;5:371-80. doi: 10.2147/JPR.S25330. Epub 2012 Oct 11.
35. Chou R, Huffman LH; American Pain Society; American College of Physicians. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 2;147(7):492-504.
36. Исайкин АИ. Скелетно-мышечная боль в пояснично-крестцовой области. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(2):34-41. [Isaikin AI. Musculoskeletal pain in the lumbosacral region. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2):34-41. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-144>
37. Rho ME, Tang CT. The efficacy of lumbar epidural steroid injections: transforaminal, interlaminar, and caudal approaches. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011 Feb;22(1):139-48. doi: 10.1016/j.pmr.2010.10.006. Epub 2010 Dec 3.

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

Мокина Т.В.^{1,3}, Зверева А.В.^{1,3}, Павлов Ю.И.², Сумкин Н.К.¹, Карпова Т.В.¹

¹БУ «Больница скорой медицинской помощи», Чебоксары, Чувашия; ²БУ «Республиканская клиническая больница», Чебоксары, Чувашия; ³Кафедра психиатрии, медицинской психологии и неврологии ГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Минздрава России, Чебоксары, Чувашия

¹428015, Чебоксары, Московский проспект, 47; ²428015, Чебоксары, Московский проспект, 9; ³428015, Чебоксары, Московский проспект, 15

Клиническое наблюдение пациента из Чувашии с вероятной церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ)

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией — синдром ЦАДАСИЛ (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy — CADASIL) представляет собой врожденное заболевание сосудов малого калибра, протекающее с повторными лакунарными инсультами, приводящее к постепенно нарастающим подкорковым, псевдобульбарным, мозжечковым синдромам и деменции. При нейровизуализации выявляются множественные лакунарные инфаркты в базальных ганглиях, таламусе, варолиевом мосту и белом веществе полушарий мозга, а также атрофия головного мозга. Особенностью заболевания является поражение белого вещества вблизи височных рогов боковых желудочков и наружных капсул. В статье приводится описание больного с ЦАДАСИЛ-синдромом. Клиническая картина ЦАДАСИЛ имеет прогрессирующее течение и включает следующие неврологические расстройства: когнитивные, пирамидные, экстрапирамидные и аксиальные. Проведена дифференциальная диагностика данного клинического случая с рассеянным склерозом, в том числе с учетом данных нейровизуализации. ЦАДАСИЛ-синдром — редкое, потенциально опасное неврологическое состояние, которое наблюдается у пациентов молодого возраста и требует детального обследования с применением современных методов диагностики.

Ключевые слова: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией; симптомы; диагностика.

Контакты: Татьяна Владимировна Мокина; mokina@mail.ru

Для ссылки: Мокина ТВ, Зверева АВ, Павлов ЮИ. и др. Клиническое наблюдение пациента из Чувашии с вероятной церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):57–61.

A clinical case of a patient with probable cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) from Chuvashia

Mokina T.V.^{1,3}, Zvereva A.V.^{1,3}, Pavlov Yu.I.², Sumkin N.K.¹, Karpova T.V.¹

¹Emergency Care Hospital, Cheboksary, Chuvashia; ²Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Chuvashia; ³Department of Psychiatry, Medical Psychology, and Neurology, I.N. Ulyanov Chuvash State University, Ministry of Health of Russia, Chuvashia

¹47, Moskovsky Prospekt, Cheboksary 428015; ²9, Moskovsky Prospekt, Cheboksary 428015; ³15, Moskovsky Prospekt, Cheboksary 428015

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) syndrome is a congenital small-vessel disease running with recurrent lacunar infarcts and leading to gradually progressive subcortical, pseudobulbar, and cerebellar syndromes and dementia. Neuroimaging reveal multiple lacunar infarcts in the basal ganglia, thalamus, pons Varolii, and cerebral hemispheric white matter, as well as cerebral atrophy. The specific feature of the disease is white matter lesion adjacent to the temporal horns of the lateral ventricles and to the external capsules. The paper describes a patient with CADASIL syndrome. The latter runs a progressive course and includes the following neurological disorders: cognitive, pyramidal, extrapyramidal, and axial ones. This clinical case was differentially diagnosed with multiple sclerosis, including with consideration for neuroimaging findings. The CADASIL syndrome is a rare potentially menacing neurological condition that is observed in young patients and requires a detailed examination using current diagnostic techniques.

Keywords: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; syndromes; diagnosis.

Contact: Tatiana Vladimirovna Mokina; mokina@mail.ru

For reference: Mokina TV, Zvereva AV, Pavlov YuI, et al. A clinical case of a patient with probable cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) from Chuvashia. Nevrology, Neuropsikhiatriy, Psikhosomatiks. 2015; 7(3):57–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-57-61>

Этиология, патогенез, клинические проявления и диагностика

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией — синдром ЦАДАСИЛ (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy — CADASIL) характеризуется повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, мигренью с аурой, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожности. Синдром ЦАДАСИЛ — распространенное заболевание, выявленное к настоящему времени в сотнях семей по всему миру. Распространенность ЦАДАСИЛ в различных популяциях составляет не менее 2 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. Тип наследования ЦАДАСИЛ — аутосомно-доминантный. Оба пола поражаются в одинаковой степени. Заболевание обусловлено мутацией гена *Notch3*, расположенного на хромосоме 19q12. Идентифицировано свыше 150 мутаций различного типа в гене *Notch3*. Известно, что ген *Notch3* играет роль регулятора дифференцировки и созревания гладкомышечных клеток стенки мелких артерий головного мозга, мышц, кожи и внутренних органов. Указанная мутация приводит к дегенерации и утолщению гладкомышечной оболочки сосудистой стенки, что вызывает сужение просвета сосуда, повышение тонуса и снижение способности к вазодилатации и как результат — развитие хронической ишемии, в основном в области подкорковых структур и белого вещества полушарий головного мозга [3, 4].

Клинически синдром ЦАДАСИЛ проявляется обычно на 3-м—7-м десятилетии жизни повторными ишемическими инсультами или транзиторными ишемическими атаками. Инсульты носят лакунарный характер и возникают обычно в отсутствие артериальной гипертензии (АГ) и иных сосудистых факторов риска. Нередкими предвестниками лакунарных инсультов и наиболее ранними клиническими симптомами болезни являются мигренозные приступы (мигрень с аурой). Спустя несколько лет течение болезни может меняться: на смену острым сосудистым эпизодам приходят постепенно прогрессирующая деменция подкоркового типа, нарастающий псевдобульбарный и мозжечковый синдромы, а также аффективные расстройства (чаще по типу депрессии, либо биполярных расстройств). В редких случаях деменция может быть единственным проявлением синдрома ЦАДАСИЛ [1, 4].

Весьма характерными ранними признаками ЦАДАСИЛ являются изменения головного мозга, обнаруживаемые при рентгеновской компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга: определяется комбинация небольших лакунарных инфарктов в белом веществе больших полушарий, базальных ганглиях, таламусе и мозгу с диффузными изменениями белого вещества по типу лейкоареоза. Специфичным МРТ-признаком ЦАДАСИЛ считается вовлечение переднего полюса височной доли. Большое значение придается также нарастающей по мере прогрессирования болезни атрофии головного мозга: ежегодно его объем при ЦАДАСИЛ уменьшается вдвое быстрее, чем у здоровых лиц соответствующего возраста. Изменения в белом веществе головного мозга у носителей мутации могут иметь место уже на 2-м десятилетии жизни при полном отсутствии каких-либо клинических проявлений болезни, поэтому нейровизуализационные исследования считаются важнейшим элементом диагностического алгоритма при об-

следовании семей,отягощенных ЦАДАСИЛ. В отличие от болезни Бинсвангера, имеющей сходную МРТ-картину, у больных отсутствуют АГ, сахарный диабет [5].

Наиболее простым и доступным методом прижизненной диагностики синдрома ЦАДАСИЛ является биопсия кожи. При электронной микроскопии обнаруживают специфические гранулярные осmioфильные включения среди дегенерировавших гладкомышечных клеток стенки артериол дермы. Наличие гранулярных включений отличает данное заболевание от васкулопатии при АГ и болезни Бинсвангера.

Идентификация мутации гена *Notch3* возможна при прямом ДНК тестировании у лиц с подозрением на ЦАДАСИЛ.

Критерии диагностики ЦАДАСИЛ:

- возраст в дебюте заболевания моложе 50 лет;
- наличие хотя бы 2 из следующих клинических симптомов: инсульт, мигрень, нарушения настроения, субкортикальная деменция;
- отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями;
- очевидность наследственной аутосомно-доминантной передачи;
- поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при МРТ.

Для постановки достоверного диагноза необходимы соответствие критериям диагностики ЦАДАСИЛ и выявление генетической мутации или артериопатии с характерными гранулярными осmioфильными включениями при биопсии кожи/мышцы [6, 7].

Лечение

В настоящее время лечение больных ЦАДАСИЛ не разработано. Большинство специалистов рекомендуют постоянный прием аспирина в малых дозах или других антиагрегантов, статинов, вазоактивных препаратов, которые участвуют в регуляции функций эндотелия и микроциркуляции. Прием антикоагулянтов противопоказан из-за возможного развития геморрагического инсульта. Лечение мигрени и других состояний при ЦАДАСИЛ проводится по общепринятым схемам. Поскольку одним из клинических проявлений заболеваний являются когнитивные нарушения (КН) различной степени выраженности, вплоть до развития сосудистой деменции, целесообразно применение нейрометаболических препаратов, способных улучшать когнитивные функции и предотвращать прогрессирование патологического процесса. Одним из потенциальных препаратов является актовегин — высокоочищенный, лишенный белковой части ультрафильтрат крови телят, содержащий более 200 биологически активных компонентов. В многочисленных экспериментальных работах продемонстрировано, что актовегин обладает плеiotропным эффектом, связанным с нейропротективными и метаболическими свойствами, реализующимися за счет инсулиноподобной, антигипоксанта, антиоксидантной активности, а также способности улучшать микроциркуляцию в тканях, позитивно воздействуя на эндотелий сосудов [8, 9]. В ряде зарубежных и отечественных исследований получены положительные свидетельства эффективности актовегина при сосудистых и нейродегенеративных КН различной степени выраженности. Препарат улучшал не только показатели памяти и внимания, но и психоэмоциональный статус паци-

ентов и общее самочувствие [10]. Эффективность препарата у пациентов с постинсультными КН была изучена в недавно завершившемся крупном международном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании АРТЕМИДА [11]. В исследовании получена статистически достоверная разница по первичной конечной точке — изменению по шкале ADAS-Cog+ через 6 мес лечения в группе актовегина по сравнению с плацебо, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на когнитивные функции у пациентов, перенесших инсульт.

В качестве примера приводим собственное наблюдение пациента с синдромом ЦАДАСИЛ.

Больной С., 38 лет, впервые поступил в клинику по направлению участкового терапевта в связи с ухудшением состояния. При активном расспросе отмечал головную боль, периодически выраженную, головокружение, усиливающуюся в положении сидя, с последующим возникновением тошноты, страха падения, тревожность, дрожание левой руки, усиливающееся при движении и уменьшающееся в покое.

Ввиду наличия у пациента КН анамнез заболевания собран со слов его матери. В течение 5 лет у пациента отмечаются нарушение походки, ухудшение памяти, появление раздражительности, вспыльчивости, эгоцентричности. Последние 2,5 года не ходит, прикован к постели. Насильственные движения левой верхней конечности появились около полугода назад.

Из анамнеза известно, что пациент и его родители уроженцы Чувашской Республики. Родился от 2-й беременности. Беременность и роды протекали без осложнений. Не женат. Из перенесенных заболеваний: черепно-мозговую травму, инфекции с поражением нервной системы отрицает. Операция: аппендэктомия. Вредные привычки — курение, алкоголь, наркотики — отрицает. Старший сын живет в пределах Чувашии, со слов матери, не болеет. Непереносимость медицинских препаратов не наблюдалась.

Объективные данные: общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы бледноваты, пролежни в крестцовой области. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 140/90–120/80 мм рт. ст, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 88 в минуту. Пульс на периферических артериях удовлетворительный.

Неврологический статус: сознание ясное. Беспокоен, тревожен, легко возбудим, раздражителен. Гипокритичен, безынициативен. Ориентирован в месте, ориентировка во времени затруднена: дату не называет. Простые команды выполняет после нескольких повторений. На вопросы отвечает односложно. Память на текущие события резко снижена. Речь дизартрична. Менингеальные симптомы отрицательные. Зрение снижено на оба глаза. Поля зрения сохранены. Глазные щели равные. Взгляд фиксирует. Двоения нет. Поворот глазных яблок и головы синергичен. Движение глазных яблок в полном объеме. Нистагм — горизонтальный, вертикальный среднеразмашистый. Зрачки равные, 3 мм. Фотореакции живые. Корнеальные рефлексы сохранены. Носогубные складки асимметричны, носогубная складка справа сглажена. Слух сохранен, голос звучный, глоточный рефлекс повышен. Мягкое небо фонировано. Глотание не нарушено. Язык по средней линии. Сила в верхних конечностях: слева — 4 балла, справа — 4 балла, сила в нижних конечностях: слева — 2 балла, справа — 2 балла. Мышечный тонус повышен по спастическому типу, больше справа; повышен тонус аксиальных мышц. Феномен противодействия в ко-

нечностях. Сухожильные рефлексы с рук: повышены $D>S$, с ног повышены $D>S$. Брюшные рефлексы отсутствуют. Патологические знаки стопные: двусторонний симптом Бабинского. Симптомы орального автоматизма — симптом Маринеску—Радовичи. Координаторные пробы: пальценосовую пробу справа выполняет с легкой дисметрией, слева из-за выраженного акционного тремора выполнить не может; коленно-пяточная проба проводится с выраженной дисметрией с двух сторон. Выраженный акционный тремор левой верхней конечности. Пациент самостоятельно не поворачивается, не сидит. Ввиду выраженных КН тазовые функции полностью не контролирует.

Таким образом, у больного имеется поражение пирамидной, экстрапирамидной и мозжечковой систем, выявляется субкортикальная когнитивная дисфункция.

Лабораторные исследования: в общем, биохимическом анализе крови и коагулограмме отклонений от нормы не выявлено. Реакция на волчаночный антикоагулянт отрицательная.

Обзорная рентгенография органов грудной полости: в прямой проекции легочной рисунок усилен, деформирован, больше справа, мелкоузловая деформация. Корни легких структурны, несколько уплотнены. Кулола диафрагмы ровные, четкие с обеих сторон. Синусы свободные. Сердечно-сосудистая тень без особенностей.

ЭКГ: синусовый ритм. ЧСС — 88 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца. Синдром ранней реполяризации желудочков.

МРТ головного мозга (см. рисунок): в базальных ядрах справа — небольшой очаг (4 мм) повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2 и пониженной интенсивности в режимах T1 и FLAIR. В мосту, мозговом теле мозжечка, нижних, средних ножках мозжечка, среднем мозге, перивентрикулярном белом веществе, субкортикальном белом веществе лобных, затылочных, теменных долей средней степени выраженности диффузно-очаговые изменения МР-сигнала — повышенной интенсивности в режимах T2 и FLAIR, слабо пониженной в режиме T1. Несколько расширены все отделы желудочковой системы, силвиевы щели, обводящая, четверохолмная цистерны, конвексимальные борозды полушарий большого мозга. Периваскулярные пространства Вирхова—Робена незначительно расширены.

Заключение: МРТ-признаки лакунарной кисты в базальных ядрах справа. Диффузно-очаговые изменения в стволе, белом веществе мозжечка, полушарий большого мозга по типу дисциркуляторной энцефалопатии. Смешанная атрофическая гидроцефалия.

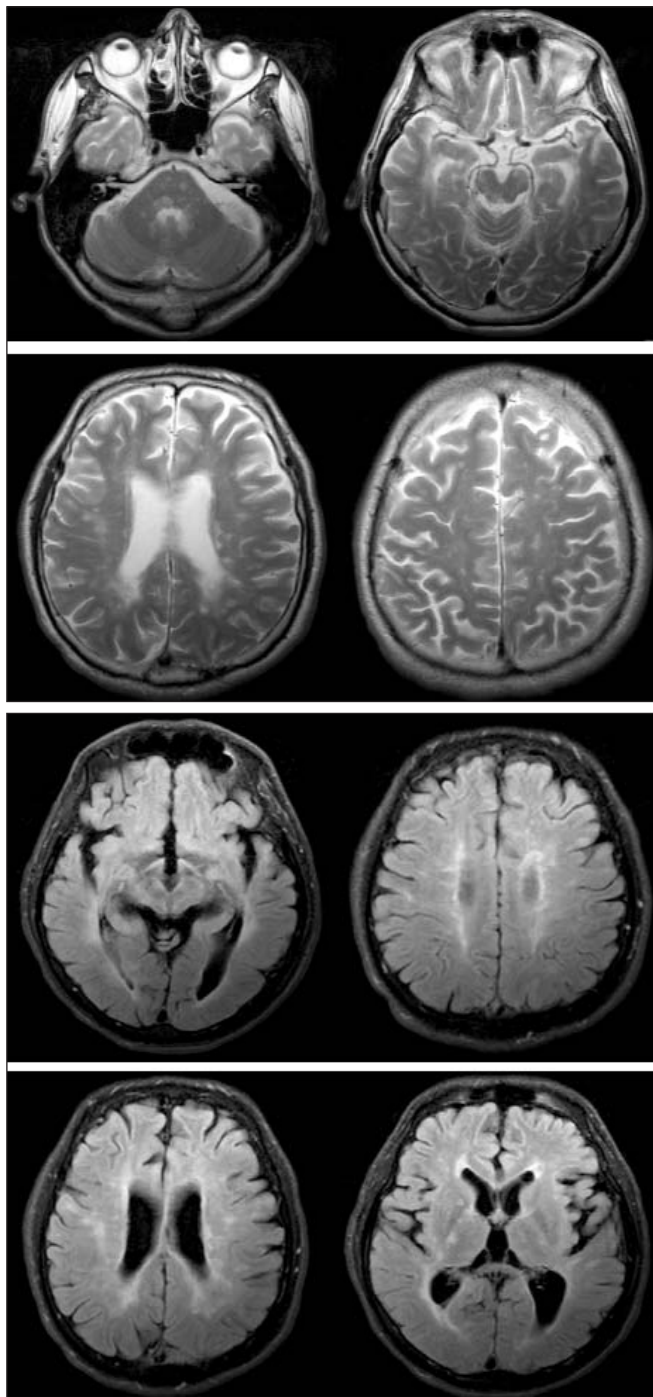
Консультация хирурга: пролежни крестцовой области.

Консультация уролога: нейрогенная дисфункция мочевого пузыря.

Консультация оториноларинголога: двусторонняя сенсоневральная тугоухость I-й степени.

Консультация окулиста: ОУ-ангиопатия сетчатки.

Учитывая молодой возраст пациента, дифференциальную диагностику проводили с первично-прогрессирующим вариантом течения рассеянного склероза. Клинико-лабораторные данные не соответствовали критериям диагностики рассеянного склероза. Первично-прогрессирующая форма рассеянного склероза дебютирует чаще после 40 лет (у нашего пациента заболевание началось в 33 года). В клинической картине при первично-прогрессирующем варианте течения рассеянного



МРТ головного мозга пациента С., 38 лет. Диффузно-очаговые изменения вещества головного мозга

склероза превалирует спинальная симптоматика, однако в данном наблюдении имелись церебральные проявления. Деменция при рассеянном склерозе обычно развивается лишь при длительном тяжелом течении заболевания, в то время как для ЦАДАСИЛ характерно появление КН на начальном этапе заболевания. При МРТ головного мозга при данной форме рассеянного склероза определяются незначительные изменения без очагов демиелинизации, что обусловлено в большей степени аксональным, чем воспалительным, повреждением. Кроме того, патогномичным признаком рассеянного склероза являет-

ся наличие очагов демиелинизации в мозолистом теле и спинном мозге, чего не наблюдалось у нашего пациента.

Лечение проводилось антиагрегантами, вазоактивными и ноотропными препаратами.

Принимая во внимание жалобы пациента, анамнез заболевания и жизни, данные объективного осмотра (поражение пирамидной, экстрапирамидной, мозжечковой систем, ствола головного мозга, субкортикальная когнитивная дисфункция) и нейровизуализации (лакунарная киста в базальных ганглиях справа, диффузно-очаговые изменения в стволе, белом веществе мозжечка, полушариях большого мозга, расширение желудочковой системы головного мозга и конвекситального субарахноидального пространства), а также молодой возраст, отсутствие АГ и сахарного диабета, антифосфолипидного синдрома, системного васкулита, констатируется, что больше данных в пользу синдрома ЦАДАСИЛ. И хотя клинические и лабораторно-инструментальные данные указывали на ЦАДАСИЛ, однако, из-за отсутствия результатов генетического исследования и биопсии кожи, установлен вероятный диагноз ЦАДАСИЛ: субкортикальная когнитивная дисфункция, псевдобульбарный синдром, тетрапарез (легкий парапарез верхних конечностей и спастический парапарез нижних конечностей), выраженный акционный тремор левой верхней конечности.

Цереброваскулярные заболевания на протяжении многих лет остаются одной из наиболее значимых проблем современной неврологии и здравоохранения в целом, что обусловлено ростом уровня заболеваемости, высокой смертностью и тяжестью медицинских, экономических и социальных последствий.

ЦАДАСИЛ – потенциально опасный синдром в отношении возникновения инсульта и деменции у лиц трудоспособного возраста. Сложность диагностики ЦАДАСИЛ и других артериопатий связана с их субклиническим течением, патогенетической гетерогенностью и отсутствием возможности комплексного обследования пациентов на амбулаторно-поликлиническом уровне для выявления генетических заболеваний в целом.

По данным литературы, синдром ЦАДАСИЛ и другие артериопатии встречаются часто. Однако в Чувашии многие случаи заболевания все еще не диагностируются ввиду отсутствия достаточных знаний не только у терапевтов и неврологов, но даже и у ангионеврологов. Поэтому у большой группы пациентов болезнь протекает под маской «дисциркуляторной энцефалопатии».

Современные методы диагностики позволяют проводить первичную верификацию морфологических изменений при ЦАДАСИЛ. В связи с этим возникает необходимость в оснащении медицинских учреждений Чувашской республики диагностическим оборудованием (электронными микроскопами, реактивами для проведения ДНК-тестирования и др.).

Среди пациентов с сосудистой патологией головного мозга особое внимание следует уделять лицам молодого возраста с целью выявления всех возможных причин артериопатий с последующим проведением комплекса лечебных и профилактических мероприятий для предотвращения сосудистых катастроф и деменции. Это даст возможность снизить показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarct and dementia. *Brain Pathol.* 2002 Jul;12(3):371-84.
2. Мозолевский ЮВ, Янакаева ТА, Мельникова ЕА и др. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. *Неврологический журнал.* 2005;(2):34-40. [Mozolevskii YuV, Yanakaeva TA, Mel'nikova EA, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2005;(2):34-40. (In Russ.)].
3. Иллариошкин СН, Сломинский АА. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене *Notch3*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2008;2(2):45-50. [Illarioshkin SN, Slominskii AA. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL): the first description of the Russian family with an identified mutation in the gene *Notch3*. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii.* 2008;2(2):45-50. (In Russ.)].
4. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. *Notch3* mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996 Oct 24;383(6602):707-10.
5. Мельников АА, Дьяченко ВВ, Фрайтер ЕВ. Случай диагностики церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ синдром) по данным МРТ. *Трудный пациент.* 2015;13(5-6):37-8. [Mel'nikov AA, D'yachenko VV, Frajter EV. Case of diagnosis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL syndrome) using MRI data. *Trudnyy pacient.* 2015;13(5-6):37-8. (In Russ.)].
6. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol.* 1998 May;5(3):219-233.
7. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Meiki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet.* 1993 Mar;3(3):256-9.
8. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci.* 2012 Nov 15;322(1-2):222-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069. Epub 2012 Aug 19.
9. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res.* 2012 Jul;84(1):86-93. doi: 10.1016/j.mvr.2012.03.011. Epub 2012 Apr 4.
10. Михайлова НМ, Селезнева НД, Калын ЯБ и др. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;(7):69-76. [Mikhailova NM, Selezneva ND, Kalyn YaB, et al. The efficacy of Actovegin in elderly patients with the syndrome of mild cognitive decline of vascular origin. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;(7):69-76. (In Russ.)].
11. Guekht A, Skoog I, Korczin AD, et al. A randomized double blind placebo controlled trial of actovegin in patients with post stroke cognitive impairment ARTEMIDA study design. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013 Dec 14;3(1):459-67. doi: 10.1159/000357122. eCollection 2013.

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

Катунина Е.А.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии

Сосудистые когнитивные нарушения (КН) гетерогенны по механизму возникновения и могут развиваться при различном объеме поражения головного мозга, различной локализации и количестве очагов. Разнообразны и этиологические факторы, их вызывающие. Механизм развития КН может быть связан с нарушением как непосредственно структур, отвечающих за когнитивные функции (лобная кора, гиппокамп), так и подкорково-корковых взаимодействий, дифференциацией коры, лимбических структур вследствие поражения белого вещества околожелудочкового пространства или локального поражения базальных ганглиев и таламуса. Паттерн КН зависит от преимущественного вовлечения корковых или подкорковых отделов или их комбинации. Характер нарастания КН также вариабелен. При хронической недостаточности мозгового кровообращения КН развиваются постепенно, в течение нескольких лет. Постинсультные КН проявляются остро или подостро. У 6–27% пациентов деменция диагностируется через 3 мес после острого нарушения мозгового кровообращения. В последующем риск развития деменции составляет 7% в течение первого года и 48% через 25 лет.

Представлен обзор наиболее значимых исследований, посвященных применению цитиколина при КН. Цитиколлин оказывает многокомпонентное действие, позволяющее использовать его при КН различного генеза. С учетом хорошей переносимости и безопасности препарат можно рекомендовать широкому кругу пациентов, в том числе пожилым больным с сопутствующей патологией.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; патогенез; нейропротекция; цитиколлин.

Контакты: Елена Анатольевна Катунина; Elkatunina@mail.ru

Для ссылки: Катунина ЕА. Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):62–69.

The heterogeneity of vascular cognitive impairments and the issues of therapy

Katunina E.A.

Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Vascular cognitive impairments (CIs) are heterogeneous in the mechanism of their occurrence and may develop in different extent of brain damage, in different locations, and the number of foci. Their etiological factors are various. The mechanism for the development of CIs may be associated with impairments of both per se the structures responsible for cognitive functions (frontal cortex, subcortical-cortical interactions, and hippocampus) and deafferentation of the cortex and limbic structures due to periventricular white matter lesion or local lesion of the basal ganglia and thalamus. The pattern of CIs depends on the predominant involvement of cortical or subcortical regions or their combinations. The progression of CIs is also variable. In chronic cerebral circulatory insufficiency, CIs develop gradually over several years. Poststroke CIs manifest themselves acutely or subacutely. 6–27% of patients are diagnosed with dementia 3 months after acute cerebrovascular accident. The risk of subsequent dementia is 7% within the first year and 48% after 25 years.

The paper reviews the most important trials of citicoline used in CIs. The drug has a multicomponent activity spectrum that permits its use in CIs of varying genesis. By taking into account its good tolerability and safety, the drug may be recommended for a wide circle of patients, including for elderly patients with comorbidity.

Keywords: vascular cognitive impairments; pathogenesis; neuroprotection; citicoline.

Contact: Elena Anatolyevna Katunina; Elkatunina@mail.ru

For reference: Katunina E.A. The heterogeneity of vascular cognitive impairments and the issues of therapy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(3):62–69.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-62-69>

Проблема когнитивных нарушений (КН) с каждым годом становится все более острой. Количество пациентов с КН неуклонно увеличивается. Если в 2010 г. в мире деменцией страдали 35,6 млн человек, что на 10% больше, чем в

2005 г., то к 2030 г. число таких пациентов составит уже 66 млн, а к 2050 г. — 115 млн. [1]. Безусловно, одной из причин такого прогрессирующего роста заболеваемости КН является увеличение средней продолжительности жизни и доли в

популяции людей старше 60 лет. Наибольший рост числа деменций наблюдается в экономических развитых странах, в которых средняя продолжительность жизни увеличивается со скоростью 3 мес в год [2]. Вместе с тем сам по себе возраст — не причина когнитивного снижения. С возрастом у здорового пожилого человека может меняться динамическая составляющая когнитивного процесса, но не его качество. При нейропсихологическом тестировании отмечаются снижение темпов познавательного процесса, беглости речи, ухудшение переработки зрительно-пространственной информации. При этом уменьшение суммарного балла по краткой шкале оценки психического статуса за 10 лет у пожилых людей составляет не более 0,8–1,6 пункта [3]. Тем не менее возраст неизменно ассоциируется с увеличением риска нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, которые и являются основными причинами когнитивного снижения. Поэтому жалобы пациента на ухудшение памяти, внимания, трудности ориентации, подбора слов должны быть тщательно проанализированы врачом, установлена их причина и оперативно назначено лечение. На стадии умеренных КН возможности улучшения памяти, стабилизации процесса, замедления темпов прогрессирования заболевания неизмеримо выше.

Сосудистая деменция по распространенности стоит на 3-м месте после болезни Альцгеймера (БА) и смешанной деменции. По данным европейских клинических исследований, распространенность сосудистой деменции увеличивается с возрастом, составляя в 65–69 лет 2,2% (20–40 больных на 100 тыс. населения), а после 80 лет — 16,3% (200–700 больных на 100 тыс. населения) [4]. В исследованиях, выполненных с патоморфологическим подтверждением, показатели были еще выше. В недавно проведенном в Японии исследовании среди пациентов геронтологических клиник выявлено от 23 до 35% случаев сосудистой деменции [5]. Сосудистый компонент обнаруживается у каждого 3-го пациента с БА, особенно часто смешанная патология отмечается в самых старших возрастных группах (старше 80 лет) [6].

Причины, приводящие к развитию сосудистых КН, обусловлены патологией как крупных, так и мелких сосудов. Чаще всего в основе сосудистого поражения лежат атеросклероз крупных сосудов, артериолосклероз, амилоидная ангиопатия, реже — васкулиты, церебральная аутосомнодоминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy — CADASIL) [7–9]. Распространенность и тяжесть атеросклеротического поражения крупных и мелких сосудов увеличивается с возрастом. Атеросклероз сопровождается пролиферацией интимы, накоплением холестерина внутри стенки сосудов, формированием бляшки со снижением гемодинамических свойств сосуда, локальным тромбообразованием или тромбоэмболией [10, 11]. Атеросклеротическое поражение артерий приводит, как правило, к крупным территориальным инфарктам, реже — к лакунарному поражению.

Патология мелких сосудов сопряжена с артериолосклерозом и липогиалинозом. Наиболее часто изменения встречаются в артериях, кровоснабжающих базальные ганглии, таламус, околожелудочковое белое вещество, мозжечок, и в лептоменингеальных артериях, иногда — в артериях ствола мозга. Кортикальные артерии обычно не вовлекаются в процесс [12]. С поражением мелких сосудов связано форми-

рование лакунарных инфарктов, микроинфарктов, кровоизлияний, микрогеморрагий [13, 14]. Постепенное нарастание КН с развитием дисрегуляторных и нейродинамических нарушений специфично для данной области поражения. По данным экспериментальных работ и патоморфологических исследований, когнитивное снижение связано прежде всего с вовлечением таламуса и базальных ганглиев и в меньшей степени — белого вещества [15]. Распространенность поражения мелких сосудов головного мозга увеличивается с возрастом. Среди пожилых людей у 23% при магнитно-резонансной томографии выявляются немые лакуны и у 95% — лейкоареоз той или иной степени выраженности, что ассоциируется с риском развития деменции [16].

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) связана с отложением бета-амилоида в стенке лептоменингеальных и церебральных сосудов [17]. Эти отложения локализируются вблизи базальной мембраны или гладкомышечных клеток. ЦАА часто встречается у пожилых людей. При патоморфологическом исследовании ЦАА обнаруживается примерно в 10% случаев, а у больных с БА — в 80–100% [18]. ЦАА является триггером изменений, приводящих к нарушениям структуры стенки артерий в виде истощения мышечного слоя, формирования микроаневризм, концентрического сужения сосуда, фибриноидного некроза стенки, периваскулярного отека. В результате развиваются кровоизлияния, микрогеморрагии, стенозы, капиллярный стаз, микроинфаркты [19, 20]. При наследственных формах ЦАА могут наблюдаться отложения не только бета-амилоида, но и цистатина С, прионных белков [21]. При ЦАА поражаются лептоменингеальные и неокортикальные артерии, вены и/или капилляры. Спорадическая ангиопатия может быть причиной повреждения белого вещества головного мозга, повышения уязвимости мозга к ишемическим нарушениям. При прогрессирующем течении ЦАА в процесс могут вовлекаться сосуды гиппокампа, энториальной коры с формированием микроинфарктов. Результаты ряда исследований показали, что с возрастом число геморрагических проявлений при ЦАА уменьшается, а ишемических — увеличивается [22]. Клинико-патоморфологические исследования однозначно свидетельствуют о том, что ЦАА является самостоятельной причиной сосудистых КН, независимо от амилоидного поражения сосудов при БА [23, 24]. У пациента с когнитивным снижением выявление множественных геморрагических очагов в лобной доле (при отсутствии других возможных причин кровоизлияний — травмы, опухоли, лечение антикоагулянтами в высоких дозах) с большой долей вероятности может свидетельствовать о наличии ЦАА. Подтверждением диагноза потенциально могут служить снижение уровня бета-амилоида в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а также данные позитронно-эмиссионной томографии [25, 26].

Изменения стенки мелких сосудов и возникающие на этом фоне КН могут иметь наследственный характер. Наиболее частой причиной является CADASIL. Мутации в гене *Notch3* на 19-й хромосоме приводят к формированию гранулярных осмиофильных включений, утолщению стенки и сужению просвета сосуда. Морфологическим проявлением подобных изменений являются лакунарные субкортикальные инфаркты, а также лейкоареоз височной доли и околожелудочкового вещества [27, 28]. КН нарастают постепенно и имеют тот же паттерн, что и при хронической недостаточности мозгового кровообращения. В анамнезе могут быть

мигренозная головная боль, повторные обратимые ишемические эпизоды. Подтверждением диагноза служат данные биопсии (осьмиофильные включения в сосудах кожи), а также генетического тестирования [29].

Геморрагический инсульт, включая обширные кровоизлияния в лобную долю, кровоизлияния в базальные ганглии, микрокровоизлияния и субарахноидальные кровоизлияния, также могут быть причиной сосудистых КН. С возрастом макрокровоизлияния встречаются все реже, тогда как микрокровоизлияния (геморрагические очаги, диаметром до 5 мм) — очень частое явление, обусловленное как амилоидной ангиопатией, так и субкортикальной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии (АГ). Согласно проведенным исследованиям, в возрасте от 45 до 50 лет микрокровоизлияния наблюдаются в 6,5% случаев, а после 80 лет — в 35,7%. Микрокровоизлияния ассоциируются прежде всего с нарушением исполнительных функций в 5–7-летней перспективе [30]. В исследовании AGES-Reykjavik, включавшем 3906 пожилых пациентов, показано, что микрокровоизлияния локализовались преимущественно в глубинных отделах мозга и сопровождалась снижением исполнительных функций [31]. В другом исследовании (Rotterdam Scan), в которое вошло 3979 пациентов, выявлена связь между множественными микрокровоизлияниями, особенно в лобных долях, со снижением уровня выполнения когнитивных тестов и изменениями почти во всех когнитивных сферах за исключением памяти [32]. Наиболее значимые изменения отмечены в сфере внимания, счета, ориентации. Кроме того, микрокровоизлияния важнейший фактор прогрессирования КН.

По характеру морфологической картины сосудистую деменцию можно разделить на: 1) мультиинфарктную; 2) возникшую в результате одиночного инфаркта стратегической зоны и 3) субкортикальную энцефалопатию.

Мультиинфарктное поражение включает в себя большие территориальные инфаркты, обусловленные поражением крупных сосудов; инфаркты на границе водораздельных зон, главным образом в результате нарушений гемодинамики и стеноза каротидных артерий; множественные микроинфаркты на фоне эмбологического процесса, небольшие субкортикальные очаги в функционально значимых для когнитивных функций областях мозга, лакуны, поражение белого вещества [16]. К другим причинам относят субкортикальную энцефалопатию Бисвангера, кортикальный псевдоламинарный некроз на фоне глобальной ишемии или гипоперфузии, гиппокампальный склероз и множественное постигипоксическое поражение мозга [33, 34]. Гиппокампальный склероз, характеризующийся потерей клеток и глиозом, — нередкая находка у людей старше 85 лет. Чаще всего он наблюдается у пациентов с кардиогенной патологией и церебральной гипоперфузией. Кроме того, гиппокампальный склероз отмечается при различных нейродегенеративных заболеваниях, таких как лобно-височная деменция, таупатии [9].

Фокальное поражение мозга может быть односторонним или симметричным с вовлечением функционально значимых зон (таламус, лобно-височные области/гиппокамп, базальные ганглии). Фокальное поражение мозга может развиваться вследствие повреждения крупных и мелких сосудов, кардиогенной эмболии, гемодинамических нарушений, а также ишемических процессов более редкой этиологии — воспалительной ангиопатии, генетических артериопатий [9, 16, 22].

Субкортикальная энцефалопатия ассоциируется с обширным поражением белого вещества, или лейкоареозом. Патология белого вещества включает в себя следующую триаду — демиелинизацию, потерю аксонов, лакунарные инфаркты в перивентрикулярной и субкортикальной зонах. Возникает в результате атеросклероза, гиалиноза, фокального фибриноидного некроза с наличием или без окклюзии. Изменения развиваются на фоне длительной гипоперфузии, нарушения микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера [35].

Наиболее значимыми факторами риска для сосудистых КН являются АГ, сахарный диабет, гиперлипидемия, а также поведенческие факторы (ожирение, гиподинамия), регистрируемые в среднем возрасте [36]. В развитии когнитивного снижения могут быть задействованы одновременно несколько механизмов атеросклероз, АГ, отложения амилоида. Важнейшим фактором риска КН является возраст. Во многих исследованиях отмечают защитную роль более высокого уровня образования [36, 35]. Вместе с тем уровень образования, по мнению исследователей, позволяет лишь отсрочить клинические проявления когнитивного снижения, но не влияет на степень его прогрессирования [37]. В некоторых эпидемиологических исследованиях предпринимались попытки связать риск развития деменции и род деятельности пациента. Так, в исследованиях A. Singh-Manoux и соавт. [37] и P.M. Rist и соавт. [38] было показано, что люди с высоким уровнем занятости, сопряженным с руководящей деятельностью, имеют меньший риск развития деменции в отличие, например, от разнорабочих.

Генетические факторы также могут оказывать влияние на развитие сосудистых КН. Наличие аллеля $\epsilon 4$ гена апополипротеина Е повышает риск развития амилоидогенеза [39, 40]. Другой вариант наследственной сосудистой патологии, сопровождающейся когнитивным снижением, — CADASIL — связан с мутацией в гене *Notch3*.

Развитие КН определяется объемом поражения головного мозга, локализацией очагов, их количеством, а также сочетанием с изменениями альцгеймеровского типа.

Результаты более ранних исследований показали, что для развития деменции необходимо поражение не менее 100 мл мозгового вещества [41]. Однако позже была доказана возможность развития деменции при небольших очагах повреждения. В работе D. Zekry и соавт. [42] было установлено, что в среднем объем повреждения головного мозга при сосудистой деменции составляет 39–47 мл. В то же время более крупное поражение может и не привести к снижению когнитивных функций [43]. Большое значение имеет локализация очагов. Инфаркты в доминантном полушарии, билатеральное поражение с вовлечением ангулярной извилины, височной, лобной доли, двусторонние инфаркты таламуса, лакунарное поражение базальных ганглиев, особенно головки хвостатого ядра, а также внутренней капсулы с вовлечением таламокортикальных путей являются стратегическими для когнитивных функций. Количество очагов также может быть различным. Показало, что среднее число инфарктов у больных с сосудистой деменцией составляло 5,8–6,7, тогда как у пациентов без деменции — 3,2 [44].

Очень часто у пациентов с жалобами на КН имеется сочетанная патология. Коморбидность сосудистой деменции и БА составляет 30–60% [45]. Тесная связь имеется между БА и атеросклерозом, ЦАА, микроангиопатией [46]. У

пожилых пациентов с начальными проявлениями БА микроинфаркты могут значительно усугубить течение болезни. Вместе с тем поражение белого вещества приводит к снижению исполнительных функций, но не к нарастанию специфического когнитивного дефекта, характерного для БА, и это доказывает, что сосудистая патология имеет аддитивный эффект по отношению к нейродегенерации [47]. В некоторых работах показано большее накопление с возрастом бета-амилоида в мозге у пациентов с сосудистой деменцией по сравнению с теми, кто не имел этого заболевания [48].

Таким образом, сосудистая деменция и сосудистые КН в целом — гетерогенная по механизму поражения, по вовлеченности церебральных структур патология. Механизм развития КН может быть связан с нарушением как непосредственно структур, отвечающих за когнитивные функции (лобная кора, гиппокамп), так и подкорково-корковых взаимодействий, дифференциацией коры, лимбических структур вследствие поражения белого вещества околожелудочкового пространства или локального поражения базальных ганглиев и таламуса. Паттерн КН зависит от преимущественного вовлечения корковых или подкорковых отделов или их комбинации. Характер нарастания КН также варьируется. При хронической недостаточности мозгового кровообращения КН развиваются постепенно, в течение нескольких лет. Постинсультные КН проявляются остро или подостро. У 6–27% пациентов деменция диагностируется через 3 мес после острого нарушения мозгового кровообращения. В последующем риск развития деменции составляет 7% в течение первого года и 48% через 25 лет [49].

На сегодняшний день диагноз сосудистой деменции устанавливается на основании клинических критериев. Хотя для установления этого диагноза по МКБ-10 и NINDS-AIREN DSM IV необходимо наличие сосудистых изменений по данным нейровизуализации, четких общепринятых морфологических критериев сосудистой деменции нет. Более того, наличие этих изменений еще не доказывает, что причиной деменции являются именно они. В среднем чувствительность клинических критериев, по данным клинко-морфологических исследований, составляет 50–56%, специфичность — 64–98% [22, 50, 51].

Попытки определения биомаркеров сосудистых КН на сегодняшний день не увенчались успехом. Результаты исследования ЦСЖ показали, что при сосудистой деменции, как и при БА, отмечается снижение уровня бета-амилоида и повышение уровня тау-протеина, в том числе фосфорилированного, однако выраженность этих изменений меньше. Интересно, что показатели биомаркеров при умеренных КН смешанного типа занимают промежуточное положение между показателями, выявляемыми при альцгеймеровском и сосудистом типе. Вместе с тем достоверных отличий в показателях биомаркеров не установлено. Кроме того, не выявлено и разницы в уровне бета-амилоида и тау-протеина у больных без деменции с различной выраженностью лейкоареоза [52, 53]. Среди других обсуждаемых биомаркеров сосудистой деменции — повышенный уровень альбумина в ЦСЖ (показатель нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера), металлопротеазы 9 (показатель нейровоспалительных процессов) [54–56].

На данный момент единых рекомендаций по лечению сосудистых КН нет. Акцент делается на профилактику факторов риска — коррекцию артериального давления, гипер-

липидемии, сахарного диабета, заболеваний сердца, а также поддержание активного образа жизни, прекращение курения и избыточного потребления алкоголя. Широко используется нейротрансмиттерная терапия с применением ингибиторов ацетилхолинэстеразы и ингибиторов глутамата. С учетом гетерогенности патогенетических факторов, вызывающих сосудистые КН, имеется большая доказательная база, касающаяся применения нейропротективных, нейрометаболических препаратов.

Среди нейропротективных средств следует отдавать предпочтение препаратам, оказывающим мультимодальное действие, имеющим различные точки приложения, обладающим нейротрансмиттерным потенциалом, а также доказанным профилем безопасности. Цитиколин (цераксон) широко применяется в клинической практике для лечения острой и хронической сосудистой патологии. Метаанализ клинических исследований применения цитиколина в остром периоде ишемического инсульта продемонстрировал, что препарат достоверно снижает показатели смертности и стойкой инвалидизации [57]. Цитиколин включен в Европейские рекомендации и Российские стандарты по лечению инсульта [58]. Нейропротективный эффект препарата связывают с его выраженным мембраностабилизирующим действием. Цитиколин участвует в синтезе основных фосфолипидов (фосфатидилхолина, сфингомиелина, кардиолипина) клеточных мембран. Прямой репарационный эффект препарата препятствует повреждению клеточной поверхности и мембран митохондрий при воздействии факторов ишемии/гипоксии, а также при нейродегенеративных заболеваниях. Стабилизируя мембраны, цитиколин предотвращает процесс расщепления фосфолипидов на жирные кислоты и образование свободных радикалов [59]. Дополнительный защитный эффект может быть связан с увеличением экспрессии в нейронах мозга белка сиртуина 1 — важнейшего фактора эндогенной нейропротекции. Цитиколин оказывает многокомпонентное нейротрансмиттерное действие. Препарат служит донором холина при биосинтезе ацетилхолина — важнейшего нейромедиатора, с которым связывают процессы синаптической пластичности, консолидацию следов памяти, активацию коры во время бодрствования. Цитиколин повышает высвобождение ацетилхолина в нервных окончаниях, активирует мускариновые рецепторы в ЦНС, а также способен модулировать глутаматергическую нейротрансмиссию [60]. В ряде экспериментальных моделей паркинсонизма было доказано, что цитиколин может повышать уровень дофамина в полосатом теле, стимулируя его высвобождение, за счет усиления активности тирозингидроксилазы [59]. Цитиколин обладает нейрорегенераторными свойствами: влияет на процессы активации нейроглии, усиливает постишемический нейрогенез и нейропластичность, стимулирует выработку сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF) и эндотелиальных клеток-предшественников в перинфарктной зоне [60].

В последние годы интерес к цитиколину возрос в связи с полученными в экспериментальных и клинических работах данными об эффективности применения его при сосудистых КН, нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БА и болезни Паркинсона.

Эффективность и безопасность цитиколина при КН различной этиологии убедительно продемонстрированы в

Кохрейновском обзоре, включавшем 14 плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, 6 из которых были мультицентровыми [61]. В исследованиях участвовали пожилые люди (старше 55 или 70 лет в зависимости от исследования) с диагностированными КН и поведенческими расстройствами. Этиология КН была неоднородна: в большинстве исследований (в 8 из 14) вошли пациенты с хронической сосудистой патологией, в 3 — пожилые пациенты с неспецифическими КН, в 2 — больные с БА, в 1 — пожилые люди с субъективными нарушениями памяти. Целью исследований была оценка эффективности цитиколина в отношении КН (памяти, внимания), поведенческих нарушений, глобального клинического впечатления, а также переносимости препарата и возможных нежелательных реакций (НР). Цитиколин назначали в суточной дозе 1000 мг/сут (в 12 исследованиях) или 600 мг/сут (в 2 исследованиях) в виде парентерального введения (внутримышечно, внутривенно) или в виде питьевого раствора. В 7 из 14 исследований продолжительность наблюдения составила 20–30 дней, в 1 — 6 нед, в 5 — более 2–3 мес и только в 1 — более 12 мес. Анализ результатов исследований выявил достоверное влияние цитиколина на память в среднесрочной перспективе и поведенческие расстройства [61]. Положительное действие препарата отмечено у пациентов как с субъективными расстройствами, так и с умеренной и тяжелой деменцией. В 6 исследований были включены пациенты с сосудистой патологией. Проведенный метаанализ в этой группе больных выявил однородные результаты в виде достоверного положительного влияния цитиколина на память. Еще в одном исследовании [62], в которое вошли пожилые пациенты с легкими и умеренными нарушениями памяти, наилучшие результаты были достигнуты в отношении вербальной памяти. В другом исследовании у пожилых пациентов через 3 мес на фоне приема 1000 или 2000 мг/сут цитиколина достоверно улучшились непосредственное воспроизведение запоминаемых слов, а также отсроченная память [63]. Более значимые результаты были достигнуты в группе пациентов, получавших 2000 мг/сут цитиколина [64]. Оценка отсроченного влияния цитиколина на когнитивные функции проведена в двойном слепом исследовании В. Chandra и соавт., не вошедшем в Кохрейновский обзор. После внутривенного курса цитиколина (750 мг/сут) в течение 2 мес у больных с постинсультной деменцией стабильное улучшение когнитивных функций сохранялось на протяжении 10 мес, тогда как в группе плацебо отмечалась отрицательная динамика [64]. В обзор вошло также небольшое исследование Х.А. Alvarez и соавт. [65], в которое были включены пациенты с деменцией альцгеймеровского типа. Для оценки динамики КН использовалась шкала ADAS-cog. Назначение цитиколина в дозе 1000 мг/сут показало незначительное улучшение по сравнению с группой плацебо. Интересно, что в исследованиях, выполненных позднее, отмечено положительное влияние цитиколина на гемодинамику у пациентов с БА [66, 67]. Аналогичные данные о влиянии цитиколина на перфузионные показатели недавно были получены при остром ишемическом инсульте [68]. Подобный эффект авторы связывают с влиянием цитиколина на экспрессию VEGF: связываясь с мембранными рецепторами, VEGF запускает сигнальный каскад, который стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию [60]. В исследовании С.И. Гавриловой и Я.Б. Федоровой [69] отме-

чен положительный эффект цитиколина при назначении пациентам с умеренными КН амнестического типа в дозе 1000 мг/сут в течение 3 мес.

Внимание исследовалось в 7 из 14 исследований Кохрейновского обзора. Гетерогенность, включенных в обзор пациентов, привела к неоднозначным результатам. В исследовании А. Agnoli и соавт. [62] подчеркивалось положительное влияние препарата на внимание у пожилых людей с умеренными КН, что объяснялось его дофаминергическим действием. Суммарный эффект цитиколина в отношении внимания по результатам данного обзора был признан незначительным. В недавно проведенном исследовании J. Alvarez-Sabin и G.C. Roman [70] у больных с постинсультными КН, принимавших цитиколин в первые 6 нед в дозе 2000 мг/сут, а в последующие 6 мес в дозе 1000 мг/сут, улучшались внимание, ориентация, а также исполнительные функции.

Поведенческие расстройства — неотъемлемая часть клинической картины деменции. Пациенты становятся подозрительными, злобными и даже агрессивными по отношению к окружающим, в том числе и к самым близким людям. У других пациентов появляется расторможенность, теряются нравственные границы, появляется неадекватность поведения, несоответствующая обстановке. Нередко поведенческие расстройства рассматриваются родственниками не как симптомы болезни, а как проявление плохого характера, чрезмерного упрямства, природной сварливости. Поведенческие нарушения могут наблюдаться как в начальной, так и в развернутой стадии когнитивного снижения. Неадекватная реакция пациента может быть спровоцирована ситуацией, когда больной не понял предъявляемых ему инструкций или не может справиться с ними. Подозрительность может объясняться забывчивостью. Нередко, не найдя нужного предмета, больной начинает обвинять в этом окружающих. Согласно имеющимся представлениям, поведенческие расстройства связывают с вовлечением лобных долей или их инактивацией, обусловленной поражением кортико-кортикальных и кортико-субкортикальных связей, а также нарушением связей гиппокампа с теменной корой. Выраженные поведенческие нарушения с развитием бредовых расстройств и галлюцинаций характерны для тяжелой деменции. Поведенческие нарушения затрудняют взаимоотношения пациента с близкими, его социальную адаптацию. Родственники больного отмечают, что изменение его личностных характеристик воспринимается ими гораздо тяжелее, чем снижение памяти. Коррекция поведенческих расстройств — важнейший аспект действия противодementiaльных препаратов.

Влияние цитиколина на поведенческие нарушения было оценено в 8 исследованиях, включенных в обзор. Результаты всех исследований продемонстрировали достоверный положительный эффект препарата [61]. В целом положительное действие препарата на когнитивные и поведенческие симптомы отразилось на положительной общей клинической оценке (общее клиническое впечатление). Во всех исследованиях подчеркивалась хорошая переносимость цитиколина, в том числе у пожилых пациентов. Результаты интегративного анализа показали, что у пациентов, принимавших цитиколин, НР встречались реже, чем в группе плацебо [61]. Небольшое количество НР цитиколина отмечено также в специальном исследовании, включавшем 2817 пациентов в возрасте 60–80 лет с различной нев-

рологической патологией. НР регистрировались в 5,01% случаев (наиболее частыми были расстройства пищеварения — 3,6%). Случаев отмены терапии из-за развития НР, связанных с приемом цитиколина, не было [71]. Цитиколин безопасен и при длительном лечении. В исследовании J. Alvarez-Sabin и соавт. [72], в котором пациенты с постинсультными КН принимали цитиколин в течение 1 года, НР развились в 2,3% случаев. Важно, что даже длительное назначение препарата не сопровождается нарастанием судорожной активности, что характерно для группы антидементных нейротрансмиттерных препаратов, воздействующих на NMDA- и холинергические рецепторы.

Таким образом, результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показали эффективность и безопасность цитиколина (цераксон) у пациентов с

КН различной этиологии. В настоящее время наиболее убедительные данные получены в отношении пациентов с сосудистыми КН, как постинсультными, так и развившимися на фоне хронической недостаточности мозгового кровообращения. В исследованиях продемонстрирована эффективность различных доз цитиколина — от 500 до 2000 мг/сут. Оптимальным считается назначение 1000 мг/сут. Появившаяся недавно пакетированная форма цераксона (пероральный раствор) очень удобна для этой категории больных. Рекомендованная длительность курса лечения — 3–6 мес с последующим его повторением. Хорошая переносимость и безопасность препарата позволяют принимать его и более длительное время, что способствует стабилизации негативных процессов и предотвращению нарастания когнитивного дефекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2010 Mar;6(2):158-94. doi: 10.1016/j.jalz.2010.01.009.
2. World Population Ageing 2009, New York, NY, United Nations, 2009. <http://www.Un.org/esa/population/publications/WPA2009-orkingPaper.pdf>
3. Ферстл Х, Мелике Ф, Вайхель К. Деменция. Москва: Медпресс-информ; 2011. 112 с. [Ferstl Kh, Melike A, Vaikhel' K. *Dementsiya* [Dementia]. Moscow: Medpress-inform; 2011. 112 p.]
4. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S10-5.
5. Akatsu H, Takahashi M, Matsukawa N, et al. Subtype analysis of neuropathologically diagnosed patients in a Japanese geriatric hospital. *J Neurol Sci.* 2002 Apr 15;196(1-2):63-9.
6. Alafuzoff I, Gelpi E, Al-Sarraj S, et al. The need to unify neuropathological assessments of vascular alterations in the ageing brain: multicentre survey by the BrainNet Europe consortium. *Exp Gerontol.* 2012 Nov;47(11):825-33. doi: 10.1016/j.exger.2012.06.001. Epub 2012 Jun 15.
7. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke.* 2006 Sep;37(9):2220-41. Epub 2006 Aug 17.
8. Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011 Feb;37(1):75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x.
9. Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15;299(1-2):139-49. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.039. Epub 2010 Sep 16.
10. Liberato B, Chong JY, Sacco RL. Focal brain ischemia. Clinical features, epidemiology, risk factors and outcome, in *Cerebrovascular Diseases*, Kalimo H, editor. Basel: ISN Neuropath Press; 2005. P. 176-85.
11. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol.* 2010 Mar;119(3):277-90. doi: 10.1007/s00401-010-0652-7. Epub 2010 Feb 14.
12. Thal DR, Ghebremedhin E, Orantes M, Wiestler OD. Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003 Dec;62(12):1287-301.
13. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, et al. (2000). Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000 Nov;59(11):931-45.
14. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol.* 2010 Mar;119(3):277-90. doi: 10.1007/s00401-010-0652-7. Epub 2010 Feb 14.
15. Giannakopoulos P, Gold G, Kovari E, et al. (2007). A sssessing the cognitive impact of Alzheimer disease pathology and vascular burden in the aging brain: the Geneva experience. *Acta Neuropathol.* 2007 Jan;113(1):1-12. Epub 2006 Oct 12.
16. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment — a critical update. *Front Aging Neurosci.* 2013 Apr 10;5:17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017. eCollection 2013.
17. Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011 Feb;37(1):75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x.
18. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm.* 2002 May;109(5-6):813-36.
19. Okamoto Y, Yamamoto T, Kalara RN, et al. Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts. *Acta Neuropathol.* 2012 Mar;123(3):381-94. doi: 10.1007/s00401-011-0925-9. Epub 2011 Dec 15.
20. Thal DR, Capetillo-Zarate E, Larionov S, et al. Capillary cerebral amyloid angiopathy is associated with vessel occlusion and cerebral blood flow disturbances. *Neurobiol Aging.* 2009 Dec;30(12):1936-48. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.017. Epub 2008 Mar 21.
21. Revesz T, Holton JL, Lashley T, et al. (2009). Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol.* 2009 Jul;118(1):115-30. doi: 10.1007/s00401-009-0501-8. Epub 2009 Feb 19.
22. Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol.* 2007 Apr;113(4):349-88. Epub 2007 Feb 7.
23. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):320-7. doi: 10.1002/ana.22112. Epub 2010 Nov 8.
24. Pfeifer LA, White LR, Ross GW, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology.* 2002 Jun 11;58(11):1629-34.
25. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 2007 Sep;62(3):229-34.
26. Ly JV, Donnan GA, Villemagne VL, et al. 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology.* 2010 Feb 9;74(6):487-93. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cef7e3.
27. Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, et al. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging.* 2010 Sep;31(9):1629-36. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.001.

Epub 2008 Oct 15.

28. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, et al. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol*. 2000 Mar;47(3):388-91.

29. Malandrini A, Gaudiano C, Gambelli S, et al. Diagnostic value of ultrastructural skin biopsy studies in CADASIL. *Neurology*. 2007 Apr 24;68(17):1430-2.

30. Gregoire SM, Smith K, Jager HR, et al. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(5):430-5. doi: 10.1159/000336237. Epub 2012 Mar 28.

31. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2010 Dec 14;75(24):2221-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182020349.

32. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2012 Jan 31;78(5):326-33. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182452928. Epub 2012 Jan 18.

33. Farkas E, de Vos RA, Donka G, et al. (2006). Age-related microvascular degeneration in the human cerebral periventricular white matter. *Acta Neuropathol*. 2006 Feb;111(2):150-7. Epub 2006 Feb 2.

34. Ince P. Acquired forms of vascular dementia. In *Cerebrovascular Diseases*. Kalimo H, editor. Basel: ISN Neuropath Press; 2005. P. 316-23.

35. Elbaz A, Vicente-Vytopilova P, Tavernier B, et al. Motor function in the elderly: evidence for the reserve hypothesis. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):417-26. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d8761. Epub 2013 Jun 26.

36. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3. Epub 2010 Jun 17.

37. Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, et al. Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Ann Neurol*. 2011 Aug;70(2):296-304. doi: 10.1002/ana.22391. Epub 2011 May 11.

38. Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):1790-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.680728. Epub 2013 May 16.

39. Yip AG, McKee AC, Green RC, et al. (2005). APOE, vascular pathology, and the AD brain. *Neurology*. 2005 Jul 26;65(2):259-65.

40. Baum L, Lam LC, Kwok T, et al. (2006). Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(4):301-5.

Epub 2006 Aug 22.

41. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*. 1970 Sep;11(3):205-42.

42. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):213-9.

43. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, et al. (2000). Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000 Nov;59(11):931-45.

44. del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. (2005). Alzheimer's disease with and without cerebral infarcts. *J Neurol Sci*. 2005 Apr 15;231(1-2):3-11. Epub 2004 Dec 29.

45. Jellinger KA, Attems J. (2005). Prevalence and pathogenic role of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2005 Mar 15;229-230:37-41. Epub 2004 Dec 22.

46. Attems J, König C, Huber M, et al. Cause of death in demented and non-demented elderly inpatients: an autopsy study of 308 cases. *J Alzheimers Dis*. 2005 Sep;8(1):57-62.

47. Lo RY, Jagust WJ. Vascular burden and Alzheimer disease pathologic progression. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13):1349-55. Epub 2012 Sep 12.

48. Lewis H, Behr D, Cookson N, et al. (2006). Quantification of Alzheimer pathology in ageing and dementia: age-related accumulation of amyloid-beta(42) peptide in vascular dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006 Apr;32(2):103-18.

49. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, et al. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology*. 1996 Jan;46(1):154-9.

50. Zhao QL, Zhou Y, Wang YL, et al. (2010). A new diagnostic algorithm for vascular cognitive impairment: the proposed criteria and evaluation of its reliability and validity. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Feb 5;123(3):311-9.

51. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.

52. Bacchetta JP, Kovari E, Merlo M, et al. (2007). Validation of clinical criteria for possible vascular dementia in the oldest-old. *Neurobiol. Neurobiol Aging*. 2007 Apr;28(4):579-85. Epub 2006 Mar 31.

53. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*. 2007 Mar;130(Pt 3):731-9. Epub 2007 Jan 31.

54. Gainotti G, Ferraccioli M, Vita MG, Marra C. Patterns of neuropsychological

impairment in MCI patients with small subcortical infarcts or hippocampal atrophy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008 Jul;14(4):611-9. doi: 10.1017/S1355617708080831.

55. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*. 1970;11:205-242.

56. Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, et al. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15;226(1-2):75-80.

57. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, et al. A meta-analysis has suggested a mild benefit for citicoline. *Stroke*. 2002 Dec;33(12):2850-7.

58. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2012 г. N 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» [Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2012 г. N 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга»].

59. Diederich K, Frauenknecht K, Minnerup J, et al. Citicoline Enhances Neuroregenerative Processes After Experimental Stroke in Rats. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1931-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654806. Epub 2012 May 10.

60. Gutierrez-Fernandez M, Rodriguez-Frutos B, Fuentes B, et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012 Feb;60(3):310-7. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015. Epub 2011 Dec 30.

61. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269.

62. Agnoli A, Bruno G, Fioravanti M. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP choline. In: Wurtman RJ, Corkin S, Growden JH, editors. *Alzheimer's Disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging*. Boston, MA: Birkhauser; 1989. P. 649-54.

63. Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, et al. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol*. 1996 May;53(5):441-8.

64. Milani M. Citicoline as coadjuvant treatment of cognitive impairment in chronic degenerative Central Nervous System diseases and in ischemic stroke: A review of available data. *Online Journal of Medicine and Medical Science Research*. 2013;2(2):13-8.

65. Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfu-

- sion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1999 Nov;21(9):633-44.
66. Franco-Maside A, Caamano J, Gomez MJ, Cacabelos R. Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 Oct;16(8):597-607.
67. Fernandez-Novoa L, Alvarez XA, Franco-Maside A, et al. CDP-choline-induced blood histamine changes in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 May;16(4):279-84.
68. Пирадов МА, Сергеев ДВ, Кротенкова МВ. Применение Цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. Анализы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;6(3):31-7. [Piradov MA, Sergeev DV, Krotenkova MV. The use of Ceraxon in the acute period of hemispheric ischemic stroke: clinical and CT perfusion assessment. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2012;6(3):31-7. (In Russ.)].
69. Гаврилова СИ, Федорова ЯБ. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(12):17-20. [Gavrilova SI, Fedorova YaB. Ceraxon (citicoline) in the treatment of the syndrome of mild cognitive decline. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;(12):17-20. (In Russ.)].
70. Alvarez-Sabin J, Roman GC. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*. 2011 Jan;42 (1 Suppl):S40-3. doi: 10.1161/STROKEA-HA.110.606509. Epub 2010 Dec 16.
71. Lozano R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. *Arzneimittelforschung*. 1983;33(7A):1073-80.
72. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):146-54. doi: 10.1159/000346602. Epub 2013 Feb 7.

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

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

Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Особенности реперфузионной терапии при вертебробазилярном ишемическом инсульте

Ишемический инсульт в вертебробазилярной системе (ВБС) характеризуется высокими показателями летальности и инвалидизации. Проведение реперфузионной терапии у больных с локализацией очага поражения в ВБС является безопасным и эффективным за пределами 4,5-часового терапевтического окна. Активно развивающиеся в настоящее время методы эндоваскулярного лечения острого ишемического инсульта предоставляют дополнительные возможности для увеличения частоты реканализации и как следствие — улучшения степени функционального восстановления у этой группы пациентов. Учитывая отсутствие значимых различий в исходах системной и селективной тромболитической терапии у пациентов с окклюзией основных артерий, актуальным является вопрос о целесообразности увеличения времени от начала заболевания до проведения реперфузионной терапии, в связи с чем оптимальным вариантом может быть комбинированная реперфузионная терапия. Такой подход позволил бы начать лечение в более короткий промежуток времени и использовать преимущества обоих методов реперфузии. Внутривенный тромболитик как наиболее быстрый и технически простой метод может быть проведен на первом этапе терапии в клиниках, не оснащенных рентгенохирургической службой, с последующей транспортировкой больного в специализированный центр для эндоваскулярного вмешательства в случае отсутствия эффекта от внутривенного введения тромболитика. Учитывая возможность проведения реперфузионной терапии у пациентов с вертебробазилярным инсультом в более широком терапевтическом окне, подобная организационная схема с многоэтапной терапией могла бы стать предпочтительной при данной патологии.

Ключевые слова: ишемический инсульт; реперфузионная терапия.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@mail.ru

Для ссылки: Анисимов КВ, Толмачев АП, Шамалов НА. Особенности реперфузионной терапии при вертебробазилярном ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):70–74.

Specific features of reperfusion therapy for vertebrobasilar ischemic stroke

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

Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Ischemic stroke in the vertebrobasilar system (VBS) is characterized by the high rates of death and disability; reperfusion therapy in patients with a lesion focus in the VBS is safe and effective beyond the 4.5-hour therapeutic window. Actively developed current methods for the endovascular treatment of acute ischemic stroke enable one to increase recanalization rates and hence to improve the degree of functional recovery in this group of patients. Considering that there are no significant differences in the outcomes of systemic and selective thrombolytic therapy in patients with occlusion of the basilar arteries, the urgent problem is to increase the time from the onset of the disease to reperfusion therapy, therefore combined reperfusion therapy may be an optimal option. This approach would make it possible to initiate the therapy in a shorter period of time and to use the advantages of both reperfusion techniques. Intravenous thrombolysis as the rapidest and technically simplest method may be performed in the first step of therapy in the clinics unequipped with an X-ray surgical service, with the patient being further transported to a specialized endovascular center if the intravenous injection of a thrombolytic agent has no effect. Taking into account the fact that reperfusion therapy may be performed in patients with vertebrobasilar stroke in the wider therapeutic window, a similar organizational chart with multistep therapy for this disease might become the treatment of choice.

Keywords: ischemic stroke; reperfusion therapy.

Contact: Nikolai Anatolyevich Shamalov; shamalov@gmail.com

For reference: Anisimov KV, Tolmachev AP, Shamalov NA. Specific features of reperfusion therapy for vertebrobasilar ischemic stroke. *Nevrologia, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2015;7(3):70–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-70-74>

В структуре всех острых нарушений мозгового кровообращения на долю ишемического инсульта в вертебробазилярной системе (ВБС) приходится 20–35% [1, 2]. У таких пациентов отмечаются высокие показатели летальности, особенно при поражении основной артерии (ОА) [3, 4].

В настоящее время накоплен большой опыт дифференцированной реперфузионной терапии у больных в зависимости от локализации очага поражения головного мозга — в каротидной системе или ВБС. Одним из наиболее обсуждаемых вопросов, принципиально влияющих

на тактику реперфузии в зависимости от пораженного бассейна, является продолжительность терапевтического окна, в течение которого тромболитическая терапия (ТЛТ) безопасна и целесообразна. Существует ряд особенностей структур ствола головного мозга и мозжечка, а также их кровоснабжения, определяющих параметры реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом в ВБС.

В отличие от каротидной системы ВБС характеризуется значительной вариабельностью строения. Поверхностные артерии ствола мозга могут существенно отличаться размерами сосудистых бассейнов: в одних случаях они кровоснабжают сравнительно небольшой участок ствола, в других — распространяются далеко за его пределы на смежные сосудистые бассейны [5]. Кроме того, часто встречаются атипичные формы, такие как отсутствие, удвоение, необычное отхождение или соединение артерий ВБС [6]. Расположение, ход и ветвление позвоночных артерий могут быть чрезвычайно разнообразными [7]. Столь значительная вариабельность строения артерий ВБС во многом объясняется существенными изменениями, которые она претерпевает как в пре- так и постнатальном периоде. Различная функциональная нагрузка стволых структур и полушарий головного мозга также находит отражение в особенностях ангиоархитектоники. В отличие от коры больших полушарий кровообращение в стволе менее интенсивно, строение его и регулирующих механизмов в большей степени направлено на стабилизацию уровня гемодинамики. У стволых структур отсутствует выраженная капиллярная сеть на поверхности, однако на всем их протяжении имеются закономерно повторяющиеся области парамедианных (медианных), коротких огибающих (латеральных) и длинных огибающих (дорсальных) артерий и артериол, широко анастомозирующих в глубине ствола и формирующих одноименные бассейны васкуляризации [5, 7]. Разветвление внутримозговых артерий в стволе мозга происходит нередко таким образом, что отдельная артерия питает различные области, каждая из которых в свою очередь кровоснабжается из нескольких артерий [5, 7–9]. Таким образом, в отличие от полушарий головного мозга стволые структуры обладают гораздо большими возможностями внутримозгового коллатерального кровотока.

Кроме особенностей строения сосудов ВБС, клетки структур ствола головного мозга обладают более низкой по сравнению с другими областями мозга чувствительностью к ишемии. Необратимые изменения нервных клеток в стволе головного мозга развиваются при ишемии, продолжительностью до 10–15 мин, а в продолговатом мозге — через 20–25 мин, тогда как в клетках коры они возникают уже через 4–5 мин [7].

Меньшая чувствительность клеток ствола головного мозга к ишемии и более медленное развитие инфаркта в условиях редуцированного кровотока в ВБС показаны в ряде экспериментальных работ. Так, Ф. Сао и соавт. [10] исследовали постишемические изменения в стволе головного мозга у мексиканских песчанок на модели с двусторонней окклюзией позвоночных артерий в течение 15 мин. У мышей, препарированных сразу после реперфузии, выявлялись признаки ишемии в области латеральных вестибулярных ядер и в вентральной части ядра тройничного

нерва. У мышей, препарированных позднее, признаки ишемического повреждения исчезали через 1 сут и появлялись вновь на 3-й и 7-й день. Этот феномен иллюстрировал отсроченную гибель клеток в указанных отделах ствола у грызунов. В другом исследовании этих авторов у мексиканских песчанок показана различная чувствительность клеток заднего мозга к ишемии [11]. При снижении уровня мозгового кровотока до <5 мл/100 г·мин в мозжечке, мосту и продолговатом мозге вследствие двусторонней перевязки позвоночных артерий через 5 мин после окклюзии позвоночных артерий выявлялись признаки ишемического повреждения в области вестибулярных ядер и nucl. interpositus в мозжечке при отсутствии значимых изменений в других отделах ствола. Таким образом, особенности кровоснабжения, строения и функционирования структур ствола головного мозга могут обуславливать большую их устойчивость к повреждающим факторам ишемии-гипоксии по сравнению с веществом мозга полушарий и в свою очередь являться предпосылкой для успешной реперфузионной терапии далеко за пределами 3–6-часового терапевтического окна.

Первые исследования особенностей терапии у пациентов с инсультом в ВБС относятся к 50–60-м годам 20 в., когда в клинической практике начали использовать антикоагулянты. Одной из первых таких публикаций была работа исследователей из клиники Мейо (Миннесота), в которой описаны пациенты ($n=21$) с прогрессирующим течением вертебробазилярного инсульта, которым проводилась антикоагулянтная терапия [12]. Летальность составила 14%, что существенно отличалось от таковой (43%) у больных, которым не проводили терапию антикоагулянтами.

J.P. Whisnant [13] описал опыт применения антикоагулянтной терапии у 140 пациентов с прогрессирующим течением вертебробазилярного инсульта. Летальность в группе антикоагулянтной терапии составила 8,5% по сравнению с 59% в группе пациентов со схожей симптоматикой, но без использования этой терапии. Несмотря на ретроспективный дизайн данных исследований, отсутствие плацебоконтроля и точной верификации этиологии поражения ВБС у многих пациентов, антикоагулянтная терапия стала широко применяться при инсульте данной локализации.

Хотя имеется описание большого количества серий случаев проведения реперфузионной терапии у больных с поражением сосудов ВБС, преимущественно ОА, к настоящему времени не выполнено ни одного крупного рандомизированного исследования, в котором бы оценивались безопасность и эффективность ТЛТ в зависимости от пораженного бассейна.

Первый опыт применения селективной ТЛТ при окклюзии базилярной артерии представлен W. Наске и соавт. [14]. За 3-летний период авторами было включено в исследование 43 пациента с окклюзией ОА, верифицированной с помощью рентгеноконтрастной ангиографии. Всем пациентам проводилась внутриартериальная ТЛТ урокиназой или стрептокиназой. В 44% случаев достигнута реканализация ОА, и летальность в этой группе составила 32% по сравнению с группой без реканализации, в которой летальность достигала 100%. Несмотря на применение высоких доз препаратов, сопровождавшееся

большим числом симптомных геморрагических трансформаций при ишемическом инсульте в каротидной системе, такие осложнения при ТЛТ в данном исследовании отмечены лишь у 4 (9,3%) пациентов, 3 из которых получали пролонгированную инфузию урокиназы в течение 11–24 ч.

T. Brandt и соавт. [15] опубликовали результаты лечения 51 пациента с ишемическим инсультом в ВБС вследствие окклюзии ОА, которым в первые 48 ч заболевания выполняли как селективную ТЛТ урокиназой, так и системно rt-PA. Реканализация ОА была достигнута в 51% случаев (у 26 из 51 пациента), летальность в этой группе составила 46% против 92% в группе контроля. Кроме того, такие факторы, как грубая очаговая симптоматика (тетраплегия или кома), атеротромботический характер поражения, окклюзия проксимального отдела ОА и плохой коллатеральный кровоток ассоциировались с высоким процентом летальности. Наилучшие исходы после ТЛТ наблюдались у пациентов с небольшим участком окклюзии ОА, эмболическим характером поражения и хорошим коллатеральным кровотоком. Геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга, носившая асимптомный характер, отмечалась только у 3 (5,8%) пациентов.

D. Strbian и соавт. [16] изучали эффективность реперфузионной терапии у пациентов с окклюзией ОА в зависимости от длины тромба. Всем 140 пациентам, включенным в исследование, была проведена системная ТЛТ. У 37 (26,4%) пациентов уровень реканализации оценить не представлялось возможным, так как по ряду причин ангиография была выполнена им только до системной ТЛТ. У 103 пациентов реканализация наблюдалась при меньшей длине тромба (медиана 5,5 мм) по сравнению с пациентами, у которых сохранялась окклюзия ОА после лечения, имевших большую длину тромба (медиана 15 мм; $p < 0,001$). У пациентов с длиной тромба < 10 мм в 70–80% случаев удалось достичь реканализации. При длине тромба 10–20, 20–30 и > 30 мм частота реканализации составила 50–70, 30–50 и 20–30% соответственно. У пациентов с длиной тромба < 10 мм ($n = 52$) реканализация чаще достигалась при расположении тромба в дистальных отделах ОА (92,5%), чем при каудальном и среднем расположении его (7,5%; $p = 0,01$). В многофакторном анализе длина тромба достоверно была связана с наличием реканализации ($p = 0,001$).

Вопрос о выборе тактики реперфузионной терапии при поражении ОА (системный тромболизис или эндоваскулярные вмешательства) остается открытым. Рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность системного и селективного тромболизиса при окклюзии ОА, до сих пор не проводились. P.J. Lindsberg и H.P. Mattle [17] опубликовали результаты метаанализа 13 исследований, включивших 334 пациента, которым проводили селективную ТЛТ, и 76 пациентов, которым выполняли системную ТЛТ. Было показано, что реканализация достоверно чаще достигалась при использовании селективной (65% случаев), чем внутривенной (53%) ТЛТ. Однако сопоставление исходов заболевания в сравниваемых группах не выявило различий между ними в отношении летальности и частоты неблагоприятного функционального восстановления, что, вероятно, может

быть связано с отсутствием унифицированных методов диагностики поражения и реканализации ОА в разных исследованиях.

E. Broussalis и соавт. [18] изучали безопасность и эффективность эндоваскулярных методов лечения (механическая тромбоэмболизектомия – МТЭ – и внутриартериальная ТЛТ) по сравнению с консервативными методами (внутривенная ТЛТ и стандартная терапия). Результаты оценивали по шкале тромболизиса при мозговом инфаркте (TICI), неврологический дефицит – по шкале NIH и степень функционального восстановления – по модифицированной шкале Рэнкина. Всего в исследование было включено 99 пациентов с окклюзией ОА, 78% пациентам было проведено эндоваскулярное вмешательство и 22% консервативное. После терапии у 36% пациентов из группы с эндоваскулярным лечением (1-я группа) и 9% из группы с консервативным лечением (2-я группа) достигнута полная реканализация (TICI 3; $p = 0,017$). На 90-е сутки 45% больных 1-й группы имели оценку по модифицированной шкале Рэнкина ≤ 2 баллов (во 2-й группе не было ни одного такого пациента; $p = 0,012$). Таким образом, у пациентов, которым проводилось эндоваскулярное лечение, наблюдалась достоверно более высокая частота реканализации ОА, что способствовало более благоприятному функциональному восстановлению по сравнению с группой, получавшей консервативное лечение.

Наиболее крупным проспективным исследованием, в котором сравниваются различные схемы реперфузии при поражении ОА, является регистр BASICS (The Basilar Artery International Cooperation Study) [19]. Проводилось сравнение трех вариантов терапии: антитромбоцитарной и антикоагулянтной, системной и внутриартериальной ТЛТ, тромбоэмболизектомии и стентирования в различных комбинациях. Из 592 пациентов, включенных в исследование, у 402 (68%) наблюдался плохой исход (4–5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина или смерть). Было выявлено, что у пациентов с симптомами легкой и средней тяжести в случае терапии антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами риск неблагоприятного исхода приблизительно такой же, как у пациентов с системной ТЛТ и внутриартериальной терапией. В то же время у пациентов с тяжелым инсультом риск неблагоприятного исхода был ниже при применении реперфузионной терапии по сравнению с использованием антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов. При этом достоверных различий в исходах разных вариантов реперфузионной терапии не выявлено.

Таким образом, учитывая отсутствие значимых различий в исходах при проведении системной и селективной ТЛТ у пациентов с окклюзией ОА, актуальным является вопрос о целесообразности увеличения времени от начала заболевания до проведения реперфузионной терапии, в связи с чем оптимальным вариантом может быть комбинированная реперфузионная терапия. Такой подход позволил бы начать лечение в более короткий промежуток времени и использовать преимущества обоих методов реперфузии [20]. Внутривенный тромболизис как наиболее быстрый и технически простой метод может быть проведен на первом этапе терапии в клиниках, не оснащенных рентгенохирургической службой,

с последующей транспортировкой больного в специализированный центр для эндоваскулярного вмешательства в случае отсутствия эффекта от внутривенного введения тромболитика. Опубликованы результаты работ, демонстрирующие возможность реализации и безопасность подобной схемы (drip, ship, retrieve) у пациентов с ишемическим инсультом [21, 22]. Учитывая возможность проведения реперфузионной терапии у пациентов с вертебробазилярным инсультом в более широком терапевтическом окне, подобная организационная схема с многоэтапной терапией могла бы стать предпочтительной при данной патологии. Т. Pfefferkorn и соавт. [20, 23] проанализировали разные схемы транспортировки пациентов для реперфузионной терапии при окклюзии ОА. Одна схема предполагала транспортировку больных с верифицированной при компьютерной томографической ангиографии (КТ-ангиография) окклюзией ОА из первичного инсультного центра в специализированный центр для дальнейшего проведения селективной ТЛТ. Другая схема включала транспортировку пациента в специализированный центр после системной ТЛТ препаратом rt-PA в стандартной дозе (0,9 мг rt-PA/кг). В специализированном центре после выполнения экстренной КТ-ангиографии в случае сохранения окклюзии ОА проводилась МТЭ с помощью устройств MERCI retriever, AngioJet и Penumbra. При сравнении данных подходов не выявлено различий в частоте реканализации. В группе с внутриартериальным тромболизисом частота реканализации ОА составила 92% (у 24 из 26 пациентов); в группе с внутривенной ТЛТ-МТЭ — 85% (у 22 из 26 пациентов). При этом в 38% случаев реканализация достигалась после внутривенного введения rtPA и в дальнейшем не требовалось проведения МТЭ. А в случае

неэффективной системной ТЛТ ОА была реканализована методами МТЭ в 75% случаях.

Несмотря на эффективность реканализации с помощью МТЭ, сопоставимую с таковой селективной ТЛТ, в настоящее время отсутствуют устройства, обеспечивающие надежную фиксацию субстрата и исключающие возможность его фрагментации. Для повышения эффективности МТЭ описан опыт кратковременного формирования ретроградного кровотока в ОА путем блокирования позвоночных артерий силиконовым баллоном или коаксиальным катетером [24].

Комбинация внутривенного тромболизиса и МТЭ в небольших исследованиях показала себя как наиболее перспективная схема реперфузионной терапии при окклюзии ОА. Возможно, применение в схеме внутривенная ТЛТ-МТЭ фибринолитиков 3-го поколения (рекомбинантная проурокиназа, тенектеплаза) с большим периодом полувыведения позволило бы упростить первый этап реперфузионной терапии до однократного болюсного введения препарата без необходимости дальнейшей инфузии, что сократило бы время до начала интервенционного пособия.

Таким образом, по данным многочисленных исследований, проведение реперфузионной терапии у больных с локализацией очага поражения в вертебробазилярной системе является безопасным и эффективным за пределами 4,5-часового терапевтического окна. Активно развивающиеся в настоящее время методы эндоваскулярного лечения острого ишемического инсульта предоставляют дополнительные возможности для увеличения частоты реканализации и как следствие — улучшения степени функционального восстановления у этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Caplan L. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture-2000. *Stroke*. 2000 Aug;31(8):2011-23.
- Gulli G, Khan S, Markus HS. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke*. 2009 Aug;40(8):2732-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.553859. Epub 2009 May 28.
- Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, et al. New England Medical Center Posterior Circulation registry. *Ann Neurol*. 2004 Sep;56(3):389-98.
- Gomez CR, Malik MM, Wingkun E, Selhorst JB. «Locked-in» syndrome. *Stroke*. 1987 Jan-Feb;18(1):275.
- Антонов ИП, Гиткина ЛС. Вертебрально-базилярные инсульты. Минск: Беларусь; 1977. 240 с. [Antonov IP, Gitkina LS. *Vertebral'no-bazilyarnye insul'ty* [Vertebrobasilar strokes]. Minsk: Belarus'; 1977. 240 p.]
- Беков ДБ, Михайлов СС. Атлас артерий и вен головного мозга человека. Москва: Медицина; 1979. 288 с. [Bekov DB, Mikhailov SS. *Atlas arterii i ven golovnogo mozga cheloveka* [Atlas of the arteries and veins of the human brain]. Moscow: Meditsina; 1979. 288 p.]
- Верещагин НВ. Патология вертебрально-базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. Москва: Медицина; 1980. 312 с. [Vereshchagin NV. *Patologiya vertebral'no-bazilyarnoi sistemy i narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya* [Pathology of the vertebrobasilar system and the cerebral circulation]. Moscow: Meditsina; 1980. 312 p.]
- Шулешова НВ, Вишневецкий АА. Ствол головного мозга: Клиника и патофизиологические сопоставления. Санкт-Петербург: Гиппократ; 2006. 312 с. [Shuleshova NV, Vishnevskii AA. *Stvol golovnogo mozga: Klinika i patofiziologicheskie sopostavleniya* [The brain stem: Clinical and pathophysiological mapping]. Saint-Petersburg: Gippokrat; 2006. 312 p.]
- Беленькая РМ. Инсульт и варианты артерий мозга. Москва: Медицина; 1979. 173 с. [Belen'kaya RM. *Insul't i varianty arterii mozga* [Stroke and variants of the arteries of the brain]. Moscow: Meditsina; 1979. 173 p.]
- Cao F, Hata R, Zhu P, et al. Delayed neuronal cell death in brainstem after transient brainstem ischemia in gerbils. *BMC Neurosci*. 2010 Sep 14;11:115. doi: 10.1186/1471-2202-11-115.
- Hata R, Matsumoto M, Hatakeyama T, et al. Differential vulnerability in the hindbrain neurons and local cerebral blood flow during bilateral vertebral occlusion in gerbils. *Neuroscience*. 1993 Sep;56(2):423-39.
- Millikan CH, Siekert RG, Shick RM. Studies in cerebrovascular disease. The use of anticoagulant drugs in the treatment of insufficiency or thrombosis within the basilar arterial system. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1955 Mar 23;30(6):116-26.
- Whisnant JP. Cerebral vascular diseases: Third princeton conference on cerebrovascular diseases. Grune & Stratton; 1961. P. 156-157.
- Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al. Intrarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988 Oct;19(10):1216-22.
- Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke*. 1996 May;27(5):875-81.
- Strbian D, Sairanen T, Silvennoinen H, et al. Intravenous Thrombolysis of Basilar Artery Occlusion: Thrombus Length Versus

- Recanalization Success. *Stroke*. 2014 Jun;45(6):1733-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004884. Epub 2014 Apr 29.
17. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2006 Mar;37(3):922-8. Epub 2006 Jan 26.
18. Broussalis E, Hitzl W, McCoy M, et al. Comparison of endovascular treatment versus conservative medical treatment in patients with acute basilar artery occlusion. *Vasc Endovascular Surg*. 2013 Aug;47(6):429-37. doi: 10.1177/1538574413488458. Epub 2013 May 19.
19. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the basilar artery international cooperation study (basics): A prospective registry study. *Lancet Neurol*. 2009 Aug;8(8):724-30. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70173-5. Epub 2009 Jul 3.
20. Pfefferkorn T, Mayer TE, Opherk C, et al. Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion: Intravenous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: Preliminary experience in 16 patients. *Stroke*. 2008 May;39(5):1496-500. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505123. Epub 2008 Mar 6.
21. Martin-Schild S, Morales MM, Khaja AM, et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? *J Emerg Med*. 2011 Aug;41(2):135-41. doi: 10.1016/j.jemermed.2008.10.018. Epub 2009 Mar 9.
22. Silverman IE, Beland DK, Chhabra J, McCullough LD. The «Drip-and-ship» Approach: Starting iv t-pa for acute ischemic stroke at outside hospitals prior to transfer to a regional stroke center. *Conn Med*. 2005 Nov-Dec;69(10):613-20.
23. Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Schmidt C, et al. Drip, ship, and retrieve: Cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. *Stroke*. 2010 Apr;41(4):722-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.567552. Epub 2010 Feb 11.
24. Mayer TE, Hamann GF, Brueckmann HJ. Treatment of basilar artery embolism with a mechanical extraction device: Necessity of flow reversal. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2232-5.

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.

Копишинская С.В.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Наследственные мозжечковые атаксии с полиневропатией

Представлена краткая клиническая характеристика наследственных мозжечковых атаксий, протекающих с полиневропатией. Особое внимание уделено патогенезу, клинической картине и лечению глютенной атаксии. Указаны мутантный ген и сопутствующие симптомы. Дифференциальную диагностику мозжечковых атаксий следует начинать с исключения наследственной природы заболевания, которая подтверждается молекулярно-генетическим исследованием. За последние годы ряд генетически обусловленных заболеваний, проявляющихся сочетанием атаксии и полиневропатии, пополнился описанием новых наследственных синдромов. Знание характера наследования, возраста дебюта и сопутствующих проявлений поможет практическому врачу предположить диагноз редкого заболевания и направить больного на медико-генетическое исследование. Лишь точный диагноз позволит оценить прогноз и назначить специфическое лечение.

Ключевые слова: атаксия; полиневропатия; целиакия; глютен.

Контакты: Светлана Васильевна Копишинская; kopishinskaya@gmail.com

Для ссылки: Копишинская СВ. Наследственные мозжечковые атаксии с полиневропатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):75–79.

Hereditary cerebellar ataxias with polyneuropathy

Kopishinskaya S.V.

*Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia
10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005*

The paper gives a brief clinical characterization of hereditary cerebellar ataxias running with polyneuropathy. Particular attention is paid to the pathogenesis, clinical presentation, and treatment of gluten ataxia. A mutant gene and concurrent symptoms are indicated. The differential diagnosis of cerebellar ataxias should be started by ruling out the hereditary nature of the disease, which is verified by molecular genetic testing. In recent years, some genetic diseases manifesting themselves by a concurrence of ataxia and polyneuropathy have been replenished by a description of new hereditary syndromes. The knowledge of the nature of inheritance, age at disease onset, and concurrent manifestations will assist a practitioner in presuming the diagnosis of a rare disease and in referring a patient for medical genetic testing. Only a precise diagnosis will be able to assess prognosis and to use specific treatment.

Keywords: ataxia; polyneuropathy; celiac disease; gluten.

Contact: Svetlana Vasilyevna Kopishinskaya; kopishinskaya@gmail.com

For reference: Kopishinskaya SV. Hereditary cerebellar ataxias with polyneuropathy. *Nevrology, Neuropsychiatry, Psichosomatiks*. 2015; 7(3):75–79.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-75-79>

Атаксии — клинически разнородная группа неврологических заболеваний, при которых поражаются мозжечок и связанные с ним проводящие пути [1]. Наличие такого сопутствующего синдрома, как полиневропатия, позволяет выделить отдельно группу заболеваний с атаксией и полиневропатией. Это значительно сужает круг заболеваний, в которых проводится дифференциальная диагностика атаксий. Мозжечковые атаксии разделяют на наследственные и приобретенные. Последние являются следствием спорадических нейродегенеративных заболеваний и приобретенных патологических состояний.

Дифференциальную диагностику мозжечковых атаксий следует начинать с исключения наследственной природы заболевания, которая подтверждается молекулярно-генетическим исследованием. За последние годы ряд генетически обусловленных заболеваний, проявляющихся сочета-

нием атаксии и полиневропатии, пополнился описанием новых наследственных синдромов.

Глютенная атаксия (ГА) представляет собой одно из проявлений целиакии — аутоиммунной глютен-чувствительной болезни тонкой кишки, распространенной повсеместно и развивающейся у генетически предрасположенных лиц [2]. Триггером целиакии является поступление с пищей глина и других проламинов. Пациенты плохо переносят пшеницу и другие злаковые (рожь, ячмень, в редких случаях — овес). Целиакия может проявляться желудочно-кишечными и внекишечными признаками или протекать бессимптомно [3]. Классические симптомы целиакии включают диарею, стеаторею, потерю массы тела вследствие мальабсорбции. Наличие классических или атипичных симптомов, положительные результаты серологического исследования и исследования биоптата слизистой оболочки тонкой кишки, клиническое и серологическое улучшение в

ответ на введение безглютеновой диеты (БГД) признаны достаточными для подтверждения диагноза целиакии.

Около половины больных целиакией имеют внекишечные или атипичные проявления: анемию, остеопороз, герпетиформный дерматит, гипоплазию зубной эмали и неврологические синдромы, включая мигрень, полиневропатию и атаксию [2]. ГА является наиболее распространенной атаксией среди пациентов с предположительной идиопатической спорадической мозжечковой атаксией. Основными патоморфологическими признаками ГА являются потеря клеток Пуркинье и/или дегенерация задних столбов спинного мозга с лимфоцитарной инфильтрацией мозжечка, задних столбов спинного мозга и периферических нервов [4, 5]. Лимфоцитарная инфильтрация периваскулярного пространства и нейропилей CD4 и CD8 Т-клетками приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и пролиферации антиглиадиновых антител в ЦНС.

Клиническая картина ГА не имеет особых признаков, которые помогли бы отличить ее от спорадической атаксии, а также от атаксии иной природы у пациентов с целиакией. Заболевание обычно начинается незаметно, средний возраст дебюта болезни — 53 года, гендерных различий нет [6, 7]. Атаксия чаще более выражена в нижних конечностях, чем в верхних. Также в редких случаях ГА может сопровождаться гиперкинезами — миоклонусом, хореей, тремором неба, опсоклонусом-миоклонусом [8, 9]. Более 60% пациентов имеют сенсорно-моторную аксональную полиневропатию по данным электронейромиографии. Установочный нистагм и другие глазодвигательные симптомы (гиперметрия и дисметрия саккад) мозжечковой дисфункции встречаются более чем в 80% случаев [10]. В качестве биомаркеров ГА используют антитела к ретикулину, глиадину, эндомизию и тканевой транскляминазе (тТГ). Учитывая высокую распространенность антиглиадиновых антител среди здорового населения, наиболее информативным маркером ГА считают антитела к тТГ6 [11, 12]. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), более чем у 60% пациентов с ГА выявляется атрофия мозжечка [13]. У некоторых больных обнаруживается обширная патология белого вещества, часто со сливными очагами [14]. Своевременная диагностика ГА особенно актуальна, поскольку при прогрессировании процесса клетки Пуркинье безвозвратно гибнут, между тем, существует эффективное лечение данного вида атаксии [15]. Строгая БГД высокоэффективна в лечении ГА как при наличии, так и в отсутствие поражения тонкой кишки. Стабилизация или даже улучшение течения атаксии обычно наблюдается через год применения строгой БГД. Подтверждением эффективности такого лечения являются клиническое улучшение и элиминация антител к тТГ [16]. Включать в лечение иммуносупрессанты и внутривенное введение иммуноглобулинов необходимо лишь при неэффективности строгой БГД (с элиминацией антител), соблюдаемой более года, либо в случае быстропрогрессирующего течения атаксии [17].

Мозжечковая атаксия с невропатией и двусторонней вестибулярной арефлексией (cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome — CANVAS) — наследственное заболевание с поздним началом, передается по аутосомно-доминантному или рецессивному типу, ген не установлен [18]. Клиническую картину определяет триада признаков: поражение мозжечка, двустороннее снижение вестибулярных функций и сенсорная полиневропатия. При

аутопсии обнаружены потеря клеток Пуркинье, преимущественно в черве мозжечка, ганглиопатия в задних корешках спинного мозга и ядрах V, VII и VIII черепных нервов.

Недостаточность D-бифункционального белка перокси-сом — наследственное нейрометаболическое заболевание, обусловленное мутацией гена *HSD17B4* [19]. Начинается в молодом возрасте, медленно прогрессирует. Клинические проявления: мозжечковая атаксия, снижение интеллекта, тугоухость, гипогонадизм, гиперрефлексия, демиелинизирующая сенсомоторная полиневропатия. При МРТ головного мозга выявляются атрофия мозжечка и очаги демиелинизации в супратенториальном белом веществе.

Синдром Чедиака—Хигаси — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся гипопигментацией, тяжелым иммунодефицитом, склонностью к кровотечениям, прогрессирующими неврологическими нарушениями. Одним из клинических фенотипов синдрома Чедиака—Хигаси у взрослых является сочетание спастической параплегии и мозжечковой атаксии [20].

Атаксия с дефицитом витамина Е — аутосомно-рецессивная мозжечковая атаксия, вызванная 744delA мутацией в гене белка-транспортера α -токоферола, расположенного на хромосоме 8q [21]. Возраст дебюта заболевания — от 2 до 37 лет. У всех больных наблюдается прогрессирующая мозжечковая атаксия с полным отсутствием сухожильных рефлексов. Часто обнаруживаются грубые расстройства сна, пирамидный синдром, деформации скелета, тремор головы, полиневропатия.

Болезнь Тея—Сакса с поздним началом — лизосомальное заболевание, вызванное низкой активностью бета-гексозаминидазы А вследствие мутации в соответствующем гене — *HEXA* [22]. Клинические фенотипы определяются различными комбинациями моторной полиневропатии, атаксии, хореоатетоза и психических нарушений.

Прионная болезнь с мутацией Y163X в гене, кодирующем прионный белок (PRNP), характеризуется хронической диареей с аксональной сенсорно-вегетативной полиневропатией, дебют наблюдается во взрослом возрасте [23]. Снижение интеллекта и судорожные припадки развиваются после 40 лет. Амилоидные отложения прионного белка обнаружены в различных органах: кишечнике, нервах, коре и сосудах головного мозга.

Полиневропатия при синдроме Шёгрена. Синдром Шёгрена — системное аутоиммунное заболевание, проявляющееся ксерофтальмией, ксеростомией и поражением нервной системы и внутренних органов [24]. Выделяют несколько форм невропатии: сенсорная полиневропатия с чувствительной атаксией, болезненная сенсорная полиневропатия без чувствительной атаксии, множественная мононевропатия, множественная краниальная невропатия, невропатия тройничного нерва, вегетативная полиневропатия и радикулополиневропатия. Для пациентов с чувствительной атаксией и полиневропатией характерны вегетативные симптомы — ортостатическая гипотензия, аномалии зрачковой функции, минимум моторных проявлений, преимущественное поражение толстых нервных волокон по данным биопсии, потеря нейронов в ганглиях заднего корешка и симпатических ганглиях по данным аутопсии.

Х-сцепленная доминантная гипомиелинизирующая лейкодистрофия — наследственное заболевание, вызванное частичной делецией в гене протеолипидного белка 1 (*PLP1*).

Проявляется неврологическими нарушениями разной степени тяжести: от легкой спастической параплегии 2-го типа до тяжелой формы болезни Пелицеуса–Мерцбахера [25]. В первом случае наблюдаются прогрессирующая спастическая ди- и квадриплегия, дизартрия, атаксия, дисфагия, задержка двигательного и интеллектуального развития, демиелинизирующая полиневропатия.

Синдром сенситивной атаксии, невропатии, дизартрии и офтальмоплегии (sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia syndrome – SANDO) – наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *POLG1* [26]. Характерными признаками являются тяжелая прогрессирующая сенсомоторная аксональная полиневропатия, нестабильность походки с падениями как проявление сенситивной атаксии, хроническая офтальмоплегия, двусторонний тремор рук в покое, деменция.

Атаксия Фридрейха – аутосомно-рецессивная атаксия, характеризующаяся прогрессирующей атаксией ходьбы и конечностей, дизартрией, арефлексией, сахарным диабетом, гипертрофической кардиомиопатией. Генетическая основа развития заболевания – редупликация триплета GAA в первом интроне гена *fxn*, локализованного на хромосоме 9q13 [27]. Мутация нарушает синтез белка фратаксина (frataxin), что приводит к нейродегенерации. Поражаются преимущественно спинной мозг, в частности спиноцеребеллярный тракт, задние столбы и пирамидные тракты.

Спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена *SACS* [28]. Заболевание встречается в основном у выходцев из провинции Квебек. Манифестирует обычно в возрасте 2–5 лет повышением глубоких сухожильных рефлексов, однако характерные клинические симптомы спастичности и невропатии проявляются лишь после 18 лет, что затрудняет раннюю диагностику заболевания. Со временем развиваются атаксия, спастичность, атрофия дистальных мышц, дистальная сенсомоторная полиневропатия, преимущественно в ногах, горизонтальный нистагм взора. При МРТ определяются атрофия верхнего червя и полушарий мозжечка, а также гипоинтенсивность структур моста. Способность к ходьбе больные теряют в среднем к 40 годам, когнитивные функции снижаются незначительно. Смерть наступает обычно в 6-й декаде жизни.

IgM-опосредованная невропатия – воспалительная невропатия с демиелинизирующим механизмом развития, проявляющаяся в классическом варианте сенситивной атаксией и полиневропатией, в атипичном варианте – множественной мононевропатией, моторной полиневропатией, болезненной полиневропатией тонких волокон [29].

Миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами (myoclonic epilepsy with ragged-red fibers – MERRF) – редкое наследственное заболевание, в большинстве случаев обусловленное мутацией 8344A>G митохондриальной ДНК [30]. Средний возраст начала заболевания – 35 лет. Характерные симптомы (по убыванию их частоты): миоклонус, парез, атаксия, эпилептические припадки, снижение слуха, когнитивные нарушения, множественный липоматоз, полиневропатия, низкая толерантность к физической нагрузке, снижение уровня креатинфосфокиназы, птоз или офтальмопарез, атрофия зрительного нерва, кардиомиопатия, атрофия мышц, дыхательные нарушения, сахарный диабет, боль в мышцах, тремор, мигрень. М. Mancuso и соавт. [30]

предлагают изменить название заболевания с учетом представленных данных: вместо «миоклонус-эпилепсия» авторы предлагают термин «миоклонус-атаксия».

Митохондриальные POLG-ассоциированные заболевания обусловлены мутацией гена *POLG*, кодирующего митохондриальную ДНК-полимеразу ($\text{pol } \gamma$). К ним относят миоцереброгепатопатию, синдром Альперса–Гуттенлохера, миоклонус-эпилепсию с миопатией и сенситивной атаксией (myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia – MEMSA), атаксии с полиневропатией, а также прогрессирующую наружную офтальмоплексию [31].

Болезнь Краббе – тяжелая лейкодистрофия с дебютом преимущественно в детском и юношеском возрасте. Характерные признаки: спастический парез, демиелинизирующая полиневропатия [32]. Также наблюдаются дизартрия, мозжечковая атаксия, нарушение глубокой чувствительности, невропатия зрительного нерва, снижение когнитивных функций, полая стопа, атрофия языка. В половине случаев выявляется повышение концентрации белка в ликворе. При позднем начале заболевания отмечается замедленный темп прогрессирования. При МРТ обнаруживаются поражение кортико-спинального тракта, гиперинтенсивность зрительной лучистости, гиперинтенсивность или атрофия задней части мозолистого тела.

Церебросухожильный ксантоматоз (cerebrotendinous xanthomatosis – CTX) – наследственное нейрометаболическое заболевание. Проявляется пирамидными симптомами, атаксией, полиневропатией, снижением интеллекта, эпилепсией, психическими нарушениями, также наблюдаются дистальный миоклонус и дистония верхних конечностей [33]. Миоклонус и дистония могут указывать на поражение путей, связывающих зубчатое ядро с базальными ганглиями.

Атаксия с окуломоторной апраксией 2-го типа (ataxia with oculomotor apraxia type 2 – AOA2) – недавно описанная аутосомно-рецессивная мозжечковая атаксия, обусловленная мутациями гена *SETX* [34]. Это редкое моногенное заболевание характеризуется прогрессирующей мозжечковой атаксией, окуломоторной апраксией, аксональной сенсомоторной полиневропатией и повышенным уровнем сывороточного α -фетопротеина.

Синдром тремора и атаксии, ассоциированный с хрупкой (ломкой) X-хромосомой (fragile X-associated tremor ataxia syndrome – FXTAS) обусловлен премутацией гена *FMR1* и проявляется мозжечковой атаксией, интенционным тремором, полиневропатией [35]. Обнаруживается эссенциальный, а также мозжечковый и паркинсонический тремор. При МРТ определяется гиперинтенсивность в области средней мозжечковой ножки и мозолистого тела.

Мутации гена **спастической параплегии 7-го типа** (*SPG7*), кодирующего белок параплегин, приводят к развитию наследственных заболеваний с различным фенотипом. Спастическая параплегия проявляется в возрасте 18–52 лет спастической мозжечковой атаксией, атрофией мозжечка, невропатией зрительного нерва [36]. Мутация в гетерозиготном состоянии может также приводить к появлению мозжечковых симптомов и полиневропатии без спастичности, напоминающих таковые при аутосомно-доминантном наследовании.

Гиперэозинофильный синдром – редкое заболевание кроветворной системы, характеризующееся длительным, более 6 мес, повышением уровня эозинофилов в крови

(>1,5·10⁹/л) при отсутствии известных причин такого повышения: инфекционных, аллергических и паразитарных заболеваний, злокачественных новообразований, болезни Черджа—Строс. [37] Среди неврологических нарушений описывают множественную мононевропатию, сенсорную полиневропатию, радикулопатию, миалгию, миозит и перимйозит, атаксию, паралигию, невропатию зрительного нерва, гемиплегию-гемипарез, эпилептические припадки, менингит, психические нарушения, ишемический инсульт, височный артериит, снижение памяти и дизартрию.

Синдром Куфор—Ракеба — редкое наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *ATP13A2* и приводящее к развитию ювенильного паркинсонизма [38]. Характерные клинические признаки: пирамидные и экстрапирамидные симптомы, когнитивные и/или психические нарушения, атаксия, аксональная полиневропатия. При МРТ головного мозга патология не выявляется, в редких случаях возможны атрофия головного мозга и мозжечка.

PEX10-ассоциированная атаксия — аутосомно-рецессивное лизосомальное заболевание, вызванное мутацией гена *PEX10* [39]. Клинические проявления включают прогрессирующую атаксию, аксональную моторную полиневропатию, снижение вибрационной чувствительности при сохранном интеллекте.

Болезнь Рефсума — аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, характеризующееся аносмией и пигментным ретинитом с поздним началом [40]. В различных ком-

бинациях наблюдаются такие признаки, как полиневропатия, глухота, атаксия, ихтиоз. Значительно позже развиваются аритмия и поражение клапанов сердца вследствие кардиомиопатии. Возраст дебюта — от 7 мес до 50 лет и старше. Заболевание связано с мутацией гена *PEX7*, кодирующего PTS2-рецептор, и гена *PHYH*, кодирующего фитаноил-КоА-гидроксилазу (phytanoyl-CoA hydroxylase). Диагностика заболевания основана на характерном клиническом фенотипе и повышении уровня фитановой кислоты. Немедикаментозное лечение включает ограничение потребления фитановой кислоты, высококалорийное питание, препятствующее поступлению кислоты в плазму крови. Следует избегать голодания, резкого снижения массы тела, приема ибупрофена. Медикаментозное лечение: плазмаферез или липидный аферез при внезапных тяжелых аритмиях. Поддерживающее лечение — увлажняющие мази против ихтиоза, поддерживающая терапия аритмии и кардиомиопатии.

Описанные выше наследственные заболевания проявляются синдромом мозжечковой атаксии и полиневропатии. Знание характера наследования, возраста дебюта и сопутствующих проявлений поможет практическому врачу предположить диагноз редкого заболевания и направить больного на медико-генетическое исследование. Лишь точный диагноз позволит оценить прогноз и назначить специфическое лечение.

Благодарности. Автор выражает благодарность профессору А.В. Густову за вклад в научное редактирование рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

- Иллариошкин СН, Руденская ГЕ, Иванова-Смоленская ИА и др. Наследственные атаксии и паралигии. Москва: МЕДпресс-информ; 2006. 416 с. [Illarioshkin SN, Rudenskaya GE, Ivanova-Smolenskaya IA, et al. *Nasledstvennyye ataksii i paraplegii* [Hereditary ataxia and paraplegia]. Moscow: MEDpress-inform; 2006. 416 p.]
- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 14;18(42):6036-59. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012 Feb 7;10:13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13.
- Hadjivassiliou M, MKki M, Sanders DS, Williamson CA. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):373-7.
- Mittelbronn M, Schittenhelm J, Bakos G, et al. CD8(+)/perforin/granzyme B(+) effector cells infiltrating cerebellum and inferior olives in gluten ataxia. *Neuropathology*. 2010 Feb 1;30(1):92-6. doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01042.x. Epub 2009 Jul 19.
- Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet*. 1998 Nov 14;352(9140):1582-5.
- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, et al. Gluten ataxia. *Cerebellum*. 2008;7(3):494-8. doi: 10.1007/s12311-008-0052-x.
- Fung VS, Duggins A, Morris JG, Lorentz IT. Progressive myoclonic ataxia associated with celiac disease presenting as unilateral cortical tremor and dystonia. *Mov Disord*. 2000 Jul;15(4):732-4.
- Tijssen MA, Thom M, Ellison DW, et al. Cortical myoclonus and cerebellar pathology. *Neurology*. 2000 Mar 28;54(6):1350-6.
- Habek M, Hojsak I, Barun B, Brinar VV. Downbeat nystagmus, ataxia and spastic tetraparesis due to coeliac disease. *Neurol Sci*. 2011 Oct;32(5):911-4. doi: 10.1007/s10072-011-0506-7. Epub 2011 Mar 10.
- Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, et al. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol*. 2008 Sep;64(3):332-43. doi: 10.1002/ana.21450.
- Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GA, et al. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1221-6.
- Hadjivassiliou M, Wallis LI, Hoggard N, et al. MR spectroscopy and atrophy in Gluten, Friedreich's and SCA6 ataxias. *Acta Neurol Scand*. 2012 Aug;126(2):138-43. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01620.x. Epub 2011 Nov 10.
- Currie S, Hadjivassiliou M, Clark MJ, et al. Should we be 'nervous' about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Dec;83(12):1216-21. doi: 10.1136/jnnp-2012-303281. Epub 2012 Aug 20.
- Mulder CJ, van Wanrooij RL, Bakker SF, et al. Gluten-free diet in gluten-related disorders. *Dig Dis*. 2013;31(1):57-62. doi: 10.1159/000347180. Epub 2013 Jun 17.
- Kaukinen K, Lindfors K, MKki M. Advances in the treatment of coeliac disease: an immunopathogenic perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan;11(1):36-44. doi: 10.1038/nrgastro.2013.141. Epub 2013 Aug 6.
- Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med*. 2011 Jun;269(6):604-13. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02376.x.
- Szmulewicz DJ, McLean CA, Rodriguez ML, et al. Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS. *Neurology*. 2014 Apr 22;82(16):1410-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000000352. Epub 2014 Mar 28.
- Lines MA, Jobling R, Brady L, et al. Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: three adults diagnosed by whole-exome sequencing. *Neurology*. 2014 Mar 18;82(11):963-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000000219. Epub 2014 Feb 19.
- Shimazaki H, Honda J, Naoi T, et al. Autosomal-recessive complicated spastic para-

- plegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep;85(9):1024-8. doi: 10.1136/jnnp-2013-306981. Epub 2014 Feb 12.
21. El Euch-Fayache G, Bouhlal Y, Amouri R, et al. Molecular, clinical and peripheral neuropathy study of Tunisian patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Brain*. 2014 Feb;137(Pt 2):402-10. doi: 10.1093/brain/awt339. Epub 2013 Dec 25.
22. Deik A, Saunders-Pullman R. Atypical presentation of late-onset Tay-Sachs disease. *Muscle Nerve*. 2014 May;49(5):768-71. doi: 10.1002/mus.24146. Epub 2014 Feb 24.
23. Mead S, Gandhi S, Beck J, et al. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1904-14. doi: 10.1056/NEJMoa1214747.
24. Koike H, Sobue G. Sjogren's syndrome-associated neuropathy. *Brain Nerve*. 2013 Nov;65(11):1333-42.
25. Matsufuji M, Osaka H, Gotoh L, et al. Partial PLP1 deletion causing X-linked dominant spastic paraplegia type 2. *Pediatr Neurol*. 2013 Dec;49(6):477-81. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.012. Epub 2013 Oct 1.
26. Lovan A, Ihtsham ul Haq, Balakrishnan N. Diagnostic challenges in movement disorders: Sensory Ataxia Neuropathy Dysarthria and Ophthalmoplegia (SANDO) syndrome. *BMJ Case Rep*. 2013 Aug 30;2013. pii: bcr2013010343. doi: 10.1136/bcr-2013-010343.
27. Swarup V, Srivastava AK, Padma MV, Rajeswari MR. Quantitative profiling and identification of differentially expressed plasma proteins in Friedreich's ataxia. *J Neurosci Res*. 2013 Nov;91(11):1483-91. doi: 10.1002/jnr.23262. Epub 2013 Aug 30.
28. Duquette A, Brais B, Bouchard JP, Mathieu J. Clinical presentation and early evolution of spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Mov Disord*. 2013 Dec;28(14):2011-4. doi: 10.1002/mds.25604. Epub 2013 Aug 2.
29. Luigetti M, Padua L, Mazza S, et al. Clinical-neurophysiological correlations in a series of patients with IgM-related neuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2013 Sep;124(9):1899-903. doi: 10.1016/j.clinph.2013.02.116. Epub 2013 May 1.
30. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA «MERRF» mutation. *Neurology*. 2013 May 28;80(22):2049-54. doi: 10.1212/WNL.0b013e318294b44c. Epub 2013 May 1.
31. Stumpf JD, Saneto RP, Copeland WC. Clinical and molecular features of POLG-related mitochondrial disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Apr 1;5(4):a011395. doi: 10.1101/cshperspect.a011395.
32. Debs R, Froissart R, Aubourg P, et al. Krabbe disease in adults: phenotypic and genotypic update from a series of 11 cases and a review. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):859-68.
33. Lagarde J, Roze E, Apartis E, et al. Myoclonus and dystonia in cerebrotendinous xanthomatosis. *Mov Disord*. 2012 Dec;27(14):1805-10. doi: 10.1002/mds.25206. Epub 2012 Oct 31.
34. Hammer MB, El Euch-Fayache G, Nehdi H, et al. Clinical and molecular findings of ataxia with oculomotor apraxia type 2 (AOA2) in 5 Tunisian families. *Diagn Mol Pathol*. 2012 Dec;21(4):241-5. doi: 10.1097/PDM.0b013e318257ad9a.
35. Apartis E, Blancher A, Meissner WG, et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1898-907. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f7ff. Epub 2012 Oct 17.
36. Klebe S, Depienne C, Gerber S, et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain*. 2012 Oct;135(Pt 10):2980-93. doi: 10.1093/brain/awt240.
37. Titlic M, Kodzoman K, Loncar D. Neurologic manifestations of hypereosinophilic syndrome-review of the literature. *Acta Clin Croat*. 2012 Mar;51(1):65-9.
38. Eiberg H, Hansen L, Korbo L, et al. Novel mutation in ATP13A2 widens the spectrum of Kufor-Rakeb syndrome (PARK9). *Clin Genet*. 2012 Sep;82(3):256-63. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01745.x. Epub 2011 Jul 18.
39. Regal L, Ebberink MS, Goemans N, et al. Mutations in PEX10 are a cause of autosomal recessive ataxia. *Ann Neurol*. 2010 Aug;68(2):259-63. doi: 10.1002/ana.22035.
40. Perera NJ, Lewis B, Tran H, et al. Refsum's Disease - Use of the Intestinal Lipase Inhibitor, Orlistat, as a Novel Therapeutic Approach to a Complex Disorder. *J Obes*. 2011;2011. pii: 482021. doi: 10.1155/2011/482021. Epub 2010 Sep 1.

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.

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

Лечение болезни Альцгеймера

Представлены современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, профилактике и лечении болезни Альцгеймера (БА). Отмечена роль ацетилхолинового и глутаматергического компонентов нейротрансмиссии в патогенезе болезни, а также их взаимодействия, что важно учитывать для получения потенцированного ответа при проведении терапии, включающей оба эти компонента. Рассмотрены различные подходы к терапии БА на основе современных представлений о патогенетических механизмах дегенеративного процесса и с учетом клинических особенностей развития заболевания (характера психопатологической симптоматики, стадии течения). Особое внимание уделено компенсаторной терапии, направленной на восполнение дефицита холинергической и глутаматергической нейротрансмиссии. Также освещены вопросы, касающиеся возможности применения психофармакологических препаратов и необходимости психотерапевтической работы с родственниками больных БА. Представлены данные об эффективности заместительной терапии при разных стадиях деменции, которая способствует замедлению дегенеративных процессов и определенной стабилизации психического состояния.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; эпидемиология; этиология и патогенез; терапия; ингибиторы ацетилхолинэстеразы; акатинол мемантин.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Балабанова ВВ. Лечение болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):80–85.

Treatment for Alzheimer's diseases

Tyuvina N.A., Balabanova V.V.

*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 paper gives an update on the epidemiology, etiology, pathogenesis, prevention, and treatment of Alzheimer's disease (AD). It points out the role of acetylcholine and glutamatergic components of neurotransmission in the pathogenesis of the disease, as well as their interactions, which is important to keep in mind to have a potentiated response to therapy that includes both these components. Different approaches to AD therapy are considered on the basis of the current ideas on the pathogenetic mechanisms of a degenerative process and with regard to the clinical features of the disease (the nature of the psychopathological symptoms of the disease and its stage). Particular emphasis is placed on compensatory therapy for deficient cholinergic and glutamatergic neurotransmission. Whether psychopharmacological agents may be used and psychotherapeutic work with the relatives of patients with AD should be done are also highlighted. Data on the efficiency of replacement therapy for different dementia stages, which promotes a delay in degenerative processes and a definite stabilization of the mental status, are presented.

Key words: Alzheimer's disease; epidemiology; etiology and pathogenesis; therapy; acetylcholinesterase inhibitors; akatinol memantine.

Contact: Nina Arkadyevna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Balabanova VV. Treatment for Alzheimer's diseases. Nevrology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks. 2015; 7(3):80–85.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-80-85>

Болезнь Альцгеймера (БА), впервые описанная А. Alzheimer более 100 лет назад, представляет собой неуклонно прогрессирующий дегенеративный процесс, приводящий к тотальной деменции. Атрофия коры и лимбической системы сопровождается необратимыми нарушениями неврологических и психических функций преимущественно дефицитарного характера. При БА происходит нарастающий распад памяти, интеллекта и высших корковых функций (речи, праксиса, гнозиса, чтения, письма, счета), приводящий к тотальному слабоумию с развитием беспомощности и необходимостью ухода и постоянного наблюдения за пациентом. В соответствии с современными диагностическими критериями МКБ-10, к БА относится не только описанная автором довольно редкая ранняя, или пресенильная, форма деменции, но и широко распростра-

ненное старческое слабоумие альцгеймеровского типа (сенильная деменция).

Эпидемиология

По данным американских исследователей, к 2030 г. доля людей пожилого и старческого возраста (старше 65 лет) во всем мире увеличится до 1 млрд, по сравнению с 420 млн в 2000 г., а в пропорциональном отношении — с 7 до 12%. В развитых странах популяция людей пенсионного возраста увеличится с 59 до 71%. На сегодняшний день БА страдают около 25 млн человек. При этом частота деменции альцгеймеровского типа в возрасте 60 лет составляет 1%, далее этот показатель удваивается каждые 5 лет, достигая 30% к 85–90 годам [1]. По данным отечественных авторов, распространенность деменции у пациентов 60–69 лет составляет 0,6%, 70–79 лет — 3,6%,

80–89 лет и старше — 15% [2]. Соответствующие по возрасту обобщенные показатели EURODERM определялись отдельно для лиц мужского и женского пола. У мужчин они достигали 0,3; 2,5; 10%, у женщин — 0,4; 3,6; 11,2% [3].

Удельный вес деменции альцгеймеровского типа среди прогрессирующих деменций различного происхождения очень велик — от 60 до 70%. Пресенильная деменция встречается лишь в 2% случаев [4]. У 10% больных деменция альцгеймеровского типа сочетается с сосудистым слабоумием [4]. Продолжительность БА в среднем составляет 8–10 лет, но возможно ее более длительное, затяжное течение (до 20 лет) или катастрофическое — от 2 до 4 лет [5]. В США БА занимает 4-е место среди причин смерти [6]. У большей части пациентов (до 40%) БА не диагностируется, а почти половина из тех, кому этот диагноз поставлен, не получают лечения [7].

БА относят к заболеваниям с мультифакторной этиологией. Рассматривают влияние связанных с возрастом биологических процессов, генетической предрасположенности, а также различных факторов, способствующих возникновению болезни или в определенной степени его предотвращающих.

В многочисленных сравнительных исследованиях популяций больных и здоровых были установлены факторы риска развития деменции альцгеймеровского типа [8]. К общепризнанным предикторам БА относятся: пожилой и старческий возраст, отягощенная деменцией альцгеймеровского типа наследственность, наличие определенных аллелей в генах. Обсуждается значение сосудистых факторов, в частности повышения артериального давления (АД) в среднем возрасте (40–60 лет) в генезе когнитивных нарушений (КН) и БА [9], а также указывается, что повышение АД в позднем возрасте незначительно коррелирует со снижением когнитивных функций и деменцией [10]. Сахарный диабет 2-го типа удваивает риск БА [11]. Как сниженная, так и избыточная масса тела также коррелирует с риском развития БА [12]. К вероятным предикторам деменции альцгеймеровского типа относят наличие черепно-мозговых травм [13], заболеваний щитовидной железы [14] и депрессивных расстройств в анамнезе [15], поздний возраст матери при рождении [16], стресс [17], дефицит фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и антиоксидантов (витамины А, Е и С). Все эти факторы способны так или иначе запускать механизмы апоптоза и гибели нейронов или участвовать в них. В то же время ряд психосоциальных факторов могут играть протективную роль. К ним относятся высокий образовательный уровень, умственная, социальная и физическая активность [18, 19], способствующие нейрогенезу и синаптогенезу, что является основанием для выработки рекомендаций по профилактике БА. Уменьшение вероятности развития заболевания при применении эстрогенов [20], нестероидных противовоспалительных препаратов [21], курении [22], регулярном употреблении небольших доз алкоголя [23], рыбы (omega-3 жирных кислот) и овощей [24] остается дискуссионным.

Этиология и патогенез

Несмотря на существование многочисленных гипотез этиологии БА, истинные причины возникновения БА и деменции альцгеймеровского типа в настоящее время не известны. Накопленные в последние десятилетия данные генетических, биологических, нейрохимических, нейрофизиологических исследований в определенной степени проясняют механизм образования специфических структурных

элементов — нейритических (сенильных) бляшек и нейрофибриллярных клубков, описанных А. Альцгеймером еще в 1906 г. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что у лиц, имеющих родственников первой степени родства, страдающих БА, риск заболевания возрастает в 3,5 раза [25]. Конкордантность по БА у dizygotic близнецов составляет 35%, а у monozygotic — более 80% [26]. Общеизвестными являются три гена: *APP* (*amyloid precursor protein*), *PS1* (*presenilin 1*) и *PS2* (*presenilin 2*), мутации в которых способствуют запуску нейродегенеративных процессов при БА с ранним началом. Мутации гена *APOE* (*apolipoprotein E*) ассоциируются с деменцией альцгеймеровского типа с поздним началом [27]. Мутации гена *APP* вызывают изменение молекулы β -амилоида, усиленную продукцию и агрегацию аномальных пептидов в амилоидные (нейритические) бляшки. Роль генов-мутантов *PS1* и *PS2* в гиперпродукции измененного β -амилоида также подтверждена во многих исследованиях [28]. Механизм участия гена *APOE* в генезе деменции альцгеймеровского типа неясен, учитывая его полиморфизм и присутствие в качестве фактора риска при сердечно-сосудистых заболеваниях [29, 30]. Тем не менее в ряде работ подтверждена прямая связь между *APOE 4 allele* и β -амилоидом. В соответствии с этой версией патологический амилоидогенез лежит в основе патогенеза БА, предшествует нейрофибриллярным изменениям и является ключевым звеном в нейрональной дисфункции и дегенеративном процессе [31]. Важнейшей особенностью БА является отложение β -амилоида не в ассоциативной коре (в ней амилоидные бляшки часто обнаруживаются и у людей старческого возраста без деменции), а в первичных кортикальных областях (зрительной и моторной коре) [32] и на этапе тяжелой деменции — в мозжечке и стволе мозга, реже в спинном мозге [33]. Таким образом, основное внимание уделяется не плотности β -амилоида, а областям мозга, вовлеченным в процесс его отложения. Тяжесть же деменции связывают с накоплением внеклеточных нейрофибриллярных клубков, воспалительным процессом, обусловленным отложением β -амилоида и утратой синапсов [34]. Нейрофибриллярные клубки состоят из гиперфосфорилированного тау-протеина, образующего парноскрученные тау-молекулы, находящиеся в цитоплазме нейронов и вызывающие гибель клетки. Помимо нарушения процесса фосфорилирования белков, гибели нейронов способствуют изменения в метаболизме глюкозы [34], уменьшение синтеза аденозинтрифосфата и ацетилхолина, активация перекисного окисления липидов [35].

Прогрессирующий нейродегенеративный процесс распространяется на кору височных, теменных и затылочных отделов головного мозга и приводит не только к структурным изменениям, но и к возникновению нейротрансмиссивного дефицита в холинергической, глутаматергической, серотонинергической и других медиаторных системах. В многочисленных исследованиях доказано, что снижение уровня церебрального ацетилхолина при разрушении гиппокампа, поражении нейронов медиобазальной лобной коры, височных отделов головного мозга коррелирует с нарушениями памяти и развитием деменции. При анализе биоптатов неокортекса установлено, что при БА существенно снижен захват холина, активностью ацетилхолинэстеразы (АХЭ), а также синтез ацетилхолина, что указывало на потерю пресинаптических окончаний ацетилхолиновых нейронов [36]. Эти и другие данные легли в основу так называемых

мой холинергической гипотезы патогенеза БА [37]. Особое место в патогенезе КН при БА отводится ядру Мейнерта, обеспечивающему холинергическую иннервацию коры головного мозга и обладающему таким типом рецепторов фактора роста нервов, которые по аминокислотному составу рецепторного белка сходны с рецепторами, запускающими апоптоз [38]. В результате на поздних этапах БА погибает до 90% нейронов ядра Мейнерта. В процессе разработки ацетилхолинергической гипотезы КН было также установлено потенцирующее влияние ацетилхолина на амилоидогенез. Это влияние подтверждается тем, что ферменты, участвующие в метаболизме ацетилхолина, в частности бутирилхолинэстераза, способствуют отложению β -амилоида [35]. Таким образом, воздействие на церебральную ацетилхолинергическую медиацию способствует уменьшению скорости отложения амилоидного белка в веществе головного мозга, т. е. сдерживанию прогрессирования БА [39, 40].

Большое значение в последние годы придается глутаматергической нейротрансмиссии, оказывающей нейропротективное действие на когнитивные, психомоторные, эмоциональные функции. В соответствии с глутаматергической гипотезой снижение когнитивных способностей у пациентов с БА связано с повреждением нейронов, вызванным чрезмерной активацией рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов) в результате воздействия глутамата (L-глутаминовой кислоты). Глутамат — важнейший возбуждающий нейромедиатор в нервной системе, участвующий в ускорении синаптической передачи нервного импульса и способный вызывать продолжительные изменения возбудимости нейронов, включая долговременную потенциацию и депрессию. Нарушение глутаматергической нейротрансмиссии заключается в снижении уровня обратного захвата глиальной клеткой свободного глутамата, что приводит к образованию аномально высокой концентрации глутамата в синапсах. Глутамат блокирует нервную клетку, оставляя ее в открытом положении и позволяя кальцию беспрепятственно проникать внутрь. Кальций повреждает структуру и ДНК клетки, создавая каскадную реакцию по мере гибели клеток и высвобождения глутамата, который поражает близлежащие клетки, способствуя распространению патологического процесса [35]. Было введено понятие иксайтотоксичности — процесса разрушения нервных клеток вследствие их сверхраздражения в результате образования аномально высокой концентрации глутамата. На основе этих гипотез были разработаны эффективные препараты для симптоматической терапии различных проявлений БА.

Важным обоснованием для поиска эффективных подходов к лечению БА послужили также данные о тесной связи глутаматергической и ацетилхолинергической нейромедиаторных систем. Глутаматергические нейроны имеют синаптические связи с холинергическими нейронами, а последние также влияют на глутаматергическую трансмиссию в коре и гиппокампе [41]. Таким образом, дисфункция этих двух нейромедиаторных систем играет центральную роль в развитии основных клинических проявлений БА.

Лечение

Терапия БА — сложная проблема как для врачей, так и для пациентов. Проблемы врачей связаны с низким уровнем знаний в этой области (особенно это касается медицинского персонала поликлиник), а ведь от врача зависят свое-

временность и правильность диагностики, адекватность назначаемой терапии, разъяснительная работа с родственниками больных. Пациенты в свою очередь поздно обращаются за помощью из-за раннего снижения критики к своему состоянию, а родственники обычно плохо осведомлены о заболеваниях, протекающих с деменцией и считают подобные нарушения возрастной особенностью. Ни у врачей, ни у пациентов часто нет четких ответов на самые простые вопросы: какой препарат и в какой дозе назначить, как долго продолжать терапию и какие результаты следует ожидать.

Лечение БА должно проводиться комплексно с использованием разных препаратов, действие которых направлено на важнейшие механизмы развития заболевания. Основные направления лечения: компенсаторная (заместительная) терапия, нейропротективная терапия, психофармакотерапия продуктивных психических расстройств, психологическая коррекция, уход за больными. Заместительная терапия основана на восполнении нейротрансмиттерного дефицита в различных медиаторных системах: холинергической, глутаматергической, серотонинергической. Первой группой лекарственных средств, разработанных для компенсаторной терапии, были ингибиторы АХЭ. Наиболее эффективными и часто применяемыми среди них являются ривастигмин, галантамин, донепезил. Эффективность препаратов оценивается по непосредственному влиянию на когнитивные функции, поведенческие нарушения и адаптацию, а также на различные некогнитивные психические расстройства. Хорошо известно положительное действие этих препаратов при легкой и умеренной деменции [42, 43]. В ряде исследований показано, что ингибиторы АХЭ влияют на психические расстройства (эмоциональные, бредовые, поведенческие), что свидетельствует о единстве их патогенеза с КН [44] и возможность применения в поздних стадиях болезни. Учитывая предполагаемое влияние ингибиторов АХЭ на амилоидогенез и прогрессирование дегенеративного процесса, рекомендуется раннее начало терапии. Эффективность лечения напрямую зависит от дозы препарата и продолжительности терапии, что в свою очередь непосредственно связано с наличием побочных эффектов и переносимостью [45]. Для преодоления нежелательных реакций используют постепенное повышение дозы, малый шаг титрации, безопасные лекарственные формы и новые способы введения.

Влияние на глутаматную нейротрансмиссию оказывают антагонисты NMDA-рецепторов, единственным оригинальным представителем которых является акатинол мемантин. Теоретически терапевтическую активность мемантина определяют его воздействием на 4 вида рецепторов: NMDA-рецепторы, α_7 -никотиновые холинергические рецепторы, $\alpha_9/10$ -никотиновые и 5-HT₃-рецепторы [46], что обеспечивает основные направления его действия. Клиническая эффективность акатинола мемантина характеризуется улучшением (или сохранением в более поздних стадиях) когнитивных и психомоторных функций, обучаемости, повседневной деятельности, снижением зависимости от опекунов [46, 47]. На метаболизм мемантина не влияет система цитохрома P450, поэтому вероятность возникновения межлекарственных взаимодействий достаточно низкая [48].

Эффективность мемантина зависит от дозы. На основании результатов проведенных клинических исследований рекомендуется постепенное повышение дозы препарата: в течение 1-й недели необходимо назначать 5 мг (1/2 таблетки

10 мг), на 2-й неделе — 10 мг, на 3-й — 15 мг, на 4-й — 20 мг (2 таблетки), поддерживающая терапия проводится в дозе 20 мг в день. В настоящее время имеется удобная упаковка акатинола мемантина для стартовой терапии, которая содержит 4 блистера по 7 таблеток с возрастающей дозой: 5; 10; 15 и 20 мг. Блистеры маркированы по дням терапии, что обеспечивает удобство титрования и контроль за лечением.

Хорошая переносимость препарата даже при длительном применении позволяет поддерживать режим терапии [49]. Исследование, проведенное в США В. Reisberg и соавт. [50], в котором участвовали 252 амбулаторных пациента с БА средней и тяжелой степени, показало, что получавшие акатинол мемантин имели постоянное преимущество по сравнению с группой плацебо по всем 19 показателям, оценивавшимся в рамках ADCS — ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study). Это преимущество, в частности, было подтверждено для таких видов деятельности, как удержание внимания во время беседы, уборка посуды со стола после еды, вынос мусора, прогулка вокруг дома, пользование телефоном.

За последние 10 лет проведено много исследований, свидетельствующих об эффективности акатинола мемантина при некогнитивных нервно-психических и поведенческих расстройствах во всех стадиях развития болезни, особенно в стадии умеренной и выраженной деменции [46, 51–53]. Акатинол мемантин достоверно снижал выраженность не только нарушений невротического уровня (депрессии, апатии, тревоги, раздражительности), отклонений в поведении (нарушение пищевого поведения, агрессивности), но и психотических симптомов в виде бреда и галлюцинаций [54]. Метаанализ 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал достоверное снижение балла по опроснику нервно-психических нарушений в группе принимавших акатинол [52]. В ряде исследований отмечено, что акатинол мемантин более эффективен при купировании нервно-психических расстройств по сравнению не только с плацебо, но и с ингибиторами АХЭ [55]. Это связывают с активностью мемантина как антагониста 5-НТ₃-рецепторов, которая проявляется в тех же концентрациях, что и его эффект как неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов [56]. Мемантин, как и другие неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов, в частности нерамексан и прочие аминокислотные циклогексаны, оказывает на 5-НТ₃-рецепторы эффект, сходный с действием антидепрессантов [57] и антипсихотиков [58]. При этом предполагают, что комбинирование антагонистического действия мемантина на NMDA- и 5-НТ₃-рецепторы может вносить синергичный вклад в его эффективность и безопасность при БА, усиливая желаемый эффект — улучшение когнитивных функций [59] и антидепрессивное действие [57, 59, 60] — и уменьшая такой возможный негативный эффект, как гиперактивация дофаминовых нейронов в мезолимбических областях (следствие антагонистического влияния на NMDA-рецепторы) [61].

Получены данные о целесообразности сочетания мемантина с витамином D, что позволяет усилить положительное влияние на когнитивную сферу [62].

Данные исследований о наличии серотонинергической недостаточности у больных с БА послужили основой для применения у них антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

(СИОЗС) для лечения депрессивных нарушений, особенно часто встречающихся в ранней стадии болезни. Изучение эффективности такой терапии показало не только уменьшение депрессивных симптомов, но и снижение растерянности, беспомощности, улучшение самообслуживания.

Пока не раскрыт механизм позитивного эффекта при сочетании мемантина и СИОЗС. Предполагают, что добавление СИОЗС способствует усилению эффекта терапии вторично, за счет антидепрессивного действия [63], хотя существует гипотеза об ином, не антидепрессивном, влиянии этой группы антидепрессантов на механизмы нейротрансмиссии. В частности, предполагается, что некоторые антидепрессанты этой группы обладают активностью, сходной с таковой селективных стероидогенных стимуляторов головного мозга, которые синтезируются глутаматергическими нейронами и оказывают модулирующее влияние на взаимодействие ГАМК с ГАМК-рецепторами. Таким образом, облегчая ГАМК-ергическую трансмиссию, флуоксетин и другие СИОЗС эффективны при депрессивных и тревожных нарушениях [64]. Показано, что стероидогенная стимулирующая активность СИОЗС проявляется при их использовании в дозах, значительно меньших, чем те, которые требуются для ингибирования обратного захвата серотонина [64].

В настоящее время широко применяется комбинированная терапия мемантином и ингибиторами АХЭ, которая обеспечивает уменьшение прогрессивности дегенеративного процесса. Это подтверждается рядом исследований, в которых наблюдалось снижение среднегодовых показателей по шкале оценки деменции у получавших комбинированную терапию по сравнению получавшими монотерапию ингибиторами АХЭ и не получавшими лечения [47, 65]. Добавление мемантина к монотерапии ингибиторами АХЭ значительно потенцирует положительное влияние на когнитивные функции [66], замедляя развитие дезадаптации и увеличивая время до поступления пациентов в лечебно-реабилитационный центр [67].

Психофармакотерапия при деменции альцгеймеровского типа должна назначаться только после выяснения причины психических расстройств и с учетом механизма действия препарата. Неадекватное назначение психофармакологических средств может привести к ухудшению общего состояния, а также утяжелению деменции и появлению симптомов делириозной спутанности. В связи с этим противопоказаны препараты с антихолинергическим действием (трициклические антидепрессанты, многие нейролептики), а также транквилизаторы и седативные гипнотики.

Психологическая помощь необходима пациентам с БА для поддержания когнитивных возможностей, сохранения социальной адаптации. Обучающие программы и тренинги более успешны при проведении их на фоне патогенетической терапии. Желательно привлекать медицинских психологов, психотерапевтов не только для реабилитации пациентов, но и для психотерапевтической и разъяснительной работы с родственниками с целью улучшения качества их жизни.

Таким образом, анализ данных литературы, посвященной лечению БА, свидетельствует о том, что эта проблема, несмотря на многочисленные исследования, остается актуальной и требует дальнейшего изучения. В то же время необходимо более широко внедрять в практику уже имеющиеся эффективные методы терапии и профилактики БА.

1. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Age specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*. 1995 May 3;273(17):1354-9.
2. Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Милопольская ИМ и др. Танакан в лечении начальных проявлений церебрально-сосудистой недостаточности. Клиническая геронтология 1995;(4):22-3. [Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Milopol'skaya I, et al. Tanakan in the treatment of initial manifestations of cerebrovascular insufficiency. *Klinicheskaya gerontologiya*. 1995;(4):22-3. (In Russ.)].
3. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol*. 1991 Sep;30(3):381-90.
4. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. Review. *J Neurol Sci*. 2007 Jun 15;257(1-2):80-7. Epub 2007 Feb 26.
5. Штернберг ЭЯ. Клиника деменций пресенильного возраста. Москва: Медицина; 1967. 247с. [Shternberg EYa. *Klinika dementsii presenil'nogo vozrasta* [Clinic of dementia in presenile age]. Moscow: Meditsina; 1967. 247s.]
6. Wang GD, Lai DJ, Burau KD, Du XL. Potential gains in life expectancy from reducing heart disease, cancer, Alzheimer's disease or HIV/AIDS a major causes of death in the USA. *Public Health*. 2013 Apr;127(4):348-56. doi: 10.1016/j.puhe.2013.01.005. Epub 2013 Mar 16.
7. Selkoe DJ. Defining molecular targets to prevent Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 2005 Feb;62(2):192-5.
8. Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(3):8-13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):8-13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-159>
9. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):141-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.032. Epub 2012 Aug 11.
10. Li G, Rhew IC, Shofer JB, et al. Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older: a community-based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Aug;55(8):1161-7.
11. 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.
12. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2011 May;12(5):e426-37. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x. Epub 2011 Feb 23.
13. Ho L, Zhao W, Dams-O'Connor K, et al. Elevated plasma MCP-1 concentration following traumatic brain injury as a potential «predisposition» factor associated with an increased risk for subsequent development of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(2):301-13. doi: 10.3233/JAD-2012-120598.
14. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(3):503-7. doi: 10.3233/JAD-2009-0991.
15. Wu KY, Hsiao IT, Chen CS, et al. Increased brain amyloid deposition in patients with a lifetime history of major depression: evidence on positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Apr;41(4):714-22.
16. Ptak U, Papassotiropoulos A, Maier W, Heun R. Advanced parental age: a risk factor for Alzheimer's disease or depression in the elderly? *Int Psychogeriatr*. 2000 Dec;12(4):445-51.
17. Pardon MC, Rattray I. What do we know about the long-term consequences of stress on ageing and the progression of age-related neurodegenerative disorders? *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 Aug;32(6):1103-20. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.005. Epub 2008 Mar 18.
18. Foster PP, Rosenblatt KP, Kuljis RO. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2011 May 6;2:28. doi: 10.3389/fneur.2011.00028. eCollection 2011.
19. Paillard T, Rolland Y, de Souto Barreto P. Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol*. 2015 Jul;11(3):212-9. doi: 10.3988/jcn.2015.11.3.212.
20. Chakrabarti M, Haque A, Banik NL, et al. Estrogen receptor agonists for attenuation of neuroinflammation and neurodegeneration. *Brain Res Bull*. 2014 Oct;109:22-31. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.09.004. Epub 2014 Sep 20.
21. Enciu AM, Popescu BO. Is there a causal link between inflammation and dementia? *Biomed Res Int*. 2013;2013:316495. doi: 10.1155/2013/316495. Epub 2013 Jun 6.
22. Cho H, Kim C, Kim HJ, et al. Impact of smoking on neurodegeneration and cerebrovascular disease markers in cognitively normal men. *Eur J Neurol*. 2015 Aug 11. doi: 10.1111/ene.12816. [Epub ahead of print]
23. Panza F, Frisardi V, Seripa D, et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? Review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Dec;27(12):1218-38. doi: 10.1002/gps.3772. Epub 2012 Mar 7.
24. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother*. 2011 May;11(5):677-708. doi: 10.1586/ern.11.56.
25. Plassman BL, Breitner JC. Recent advances in the genetics of Alzheimer's disease and vascular dementia with an emphasis on gene-environment interactions. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Oct;44(10):1242-50.
26. Sleegers K, Van Duijn CM. Alzheimer's disease: genes, pathogenesis and risk prediction. *Community Genet*. 2001 Jun;4(4):197-203.
27. Wrang M, Hutton M, Talbot C. The Alzheimer's Disease Collaborative Group. Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996 Feb 24;347(9000):509-12.
28. Bohm C, Chen F, Sevalle J, et al. Current and future implications of basic and translational research on amyloid- β peptide production and removal pathways. *Mol Cell Neurosci*. 2015;66(Pt A):3-11. doi: 10.1016/j.mcn.2015.02.016. Epub 2015 Mar 4.
29. Zekonyte J, Sakai K, Nicoll JA, et al. Quantification of molecular interactions between ApoE, amyloid-beta (A β) and laminin: Relevance to accumulation of A β in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Aug 29. pii: S0925-4439(15)00262-8. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.08.025. [Epub ahead of print]
30. Бойко ЕР, Канева АМ. Апопротеин Е и его значение в клинической физиологии. Успехи физиологических наук. 2009;40(1):3-15. [Boiko ER, Kaneva AM. Apoprotein E and its value in clinical physiology. *Usp ekhi fiziologicheskikh nauk*. 2009;40(1):3-15. (In Russ.)].
31. Yamaguchi H. Amyloid Morphology and Pathology of Alzheimer's Disease. In: Molecular Biology of Alzheimer's Disease. Genes and Mechanisms Involved in Amyloid Generation. Haas S, editor. Harwood academic publishers; 1998. P. 2-14.
32. Braak H, Braak E. Pattern of cortical lesions in Alzheimer's disease. In Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics. Iqbal K, Winblad B, Nishimura T, Takeda M, Wisniewski HM, editors. England: Wiley; 1997. P. 227-37.
33. Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M, et al. Diffuse type of senile plaques in the cerebellum of Alzheimer-type dementia demonstrated by β protein immunostain. *Acta Neuropathol*. 1989;77(3):314-9.
34. Wong PC, Savonenko A, Li T, Price DL. Neurobiology of Alzheimer's Disease. In: Basic Neurochemistry, Eighth Edition: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology. Brady S, Siegel G, Alberts RW, Price D, editors. Amsterdam, London etc.: Academic Press; 2012. P. 815-28.
35. Selkoe DJ. Alzheimer's Disease. In: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition). Rosenberg RN, Pascual JM, editors. Elsevier; 2015. P. 753-68.
36. Sims NR, Bowen DM, Allen SJ, et al. Presynaptic cholinergic dysfunction in patients with dementia. *J Neurochem*. 1983 Feb;40(2):503-9.
37. Terry AV, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their

- implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Sep;306(3):821-7. Epub 2003 Jun 12.
38. Selkoe DJ, Landsbury J. Biochemistry of Alzheimer's and prion diseases. In: Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th ed. Siegel GJ, Agranoff BW, Alberts RW, Fisher SK, Uhler MD, editors. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. P. 949-70.
39. Giacobini E. Cholinergic function and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Sep;18(Suppl 1):S1-5.
40. Shimizu S, Kanetaka H, Hirose D, et al. Differential effects of acetylcholinesterase inhibitors on clinical responses and cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, and open-label trial. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2015 Apr 10;5(1):135-46. doi: 10.1159/000375527.
41. Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res*. 2013 Oct;24(3):358-69. doi: 10.1007/s12640-013-9398-z. Epub 2013 May 9.
42. Santoro A, Siviero P, Minicuci N, et al. Effects of donepezil, galantamine and rivastigmine in 938 Italian patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study. *CNS Drugs*. 2010 Feb;24(2):163-76. doi: 10.2165/11310960-000000000-00000.
43. Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2012;16(21):1-470. doi: 10.3310/hta16210.
44. Miller LJ. The use of cognitive enhancers in behavioural disturbances of Alzheimer's disease. *Consult Pharm*. 2007 Sep;22(9):754-62.
45. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005593.
46. Гаврилова СИ, Герасимов НП, Калын ЯБ и др. Долговременные эффекты глутаматергической терапии болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции (Результаты 26-недельного сравнительного клинического исследования в параллельных группах больных: леченных акатинолом мемантином и получавших симптоматическую нейролептическую терапию. Социальная и клиническая психиатрия. 2006; 16(1):32-7. [Gavrilova SI, Gerasimov NP, Kalyn YaB i dr. Long-term effects of glutamatergic therapy for Alzheimer's disease at the stage of moderately severe and severe dementia (Results of a 26-week comparative clinical study in parallel groups patients: treated with akatinol memantine and neuroleptic treated with symptomatic therapy). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2006; 16(1):32-7. (In Russ.)].
47. Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*. 2013 Jun;27(6):469-78. doi: 10.1007/s40263-013-0077-7.
48. Noetzli M, Eap CB. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Apr;52(4):225-41. doi: 10.1007/s40262-013-0038-9.
49. Вознесенская ТГ. Акатинол в лечении некогнитивных нервно-психических расстройств при нейрогериатрических заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(Спецвыпуск 2):11-7. [Voznesenskaya TG. Akatinol in the treatment of noncognitive neuropsychological disorders in neurogeriatric diseases. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(S2):11-7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2503>
50. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41.
51. Вознесенская ТГ, Медведева АВ, Яхно НН. Некогнитивные нейропсихические расстройства при болезни Альцгеймера и их коррекция. Неврологический журнал. 2010;15(4):18-25. [Voznesenskaya TG, Medvedeva AV, Yakhno NN. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease and their correction. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2010;15(4):18-25. (In Russ.)].
52. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioural and psychological symptoms related to dementia – a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2008 Jan;42(1):32-8. Epub 2007 Dec 4.
53. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe AD by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 May;23(5):537-45.
54. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderate severe AD: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):341-8.
55. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jun;80(6):600-7. doi: 10.1136/jnnp.2008.158964. Epub 2009 Feb 9.
56. Rammes G, Danysz W, Parsons CG. Pharmacodynamics of Memantine: An Update. *Curr Neuropharmacol*. 2008 Mar;6(1):55-78. doi: 10.2174/157015908783769671.
57. Fan P. Effects of antidepressants on the inward current mediated by 5-HT₃ receptors in rat nodose ganglion neurones. *Br J Pharmacol*. 1994 Jul;112(3):741-4.
58. Rammes G, Eisensamer B, Ferrari U, et al. Antipsychotic drugs antagonize human serotonin type 3 receptor currents in a noncompetitive manner. *Mol Psychiatry*. 2004 Sep;9(9):846-58, 818.
59. Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(2):138-45. Epub 2007 Jul 4.
60. Gideons ES, Kavalali ET, Monteggia LM. Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jun 10;111(23):8649-54. doi: 10.1073/pnas.1323920111. Epub 2014 May 27.
61. Hagan RM, Kilpatrick GJ, Tyers MB. Interactions between 5-HT₃ receptors and cerebral dopamine function: implications for the treatment of schizophrenia and psychoactive substance abuse. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;112(1 Suppl):S68-75.
62. Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, et al. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol*. 2012 Sep;25(3):121-7. doi: 10.1097/WNN.0b013e31826df647.
63. Chow TW, Pollock BG, Milgram NW. Potential cognitive enhancing and disease modification effects of SSRIs for Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(5):627-36.
64. Pinna G, Costa E, Guidotti A. SSRIs act as selective brain steroidogenic stimulants (SBSs) at low doses that are inactive on 5-HT reuptake. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Feb;9(1):24-30. doi: 10.1016/j.coph.2008.12.006. Epub 2009 Jan 20.
65. Basil N, Thaipisuttikul P, Grossberg GT. Memantine ER, a once-daily formulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Jul;11(10):1765-71. doi: 10.1517/14656566.2010.493874.
66. Shao ZQ. Comparison of the efficacy of four cholinesterase inhibitors in combination with memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Feb 15;8(2):2944-8. eCollection 2015.
67. Touchon J, Lachaine J, Beauchemin C, et al. The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France. *Eur J Health Econ*. 2014 Nov;15(8):791-800. doi: 10.1007/s10198-013-0523-y. Epub 2013 Aug 9.

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

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 распространенных и редких соматических заболеваниях

В статье 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 ЦНС, узелковом полиартериите, криоглобулинемическом васкулите, гипотиреозе, герпетическом поражении, нейросифилисе. У таких пациентов наблюдается ишемически-гипоксическое поражение головного мозга, причинами которого являются повреждение клеток, вызванное свободными радикалами, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, некроз и/или апоптоз клеток, воспаление и иммунная патология, секвестрация молекул, гибель клетки. По мере прогрессирования цереброваскулярной недостаточности усиливается дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем, при этом нервные клетки наиболее чувствительны к индукции свободнорадикальных реакций. Препаратами первого выбора в этих случаях являются антиоксиданты, которые блокируют действие свободных радикалов и потенциально могут улучшить перфузию мозга, способствуя сопряжению нейронов и сосудов. Для улучшения когнитивного статуса, профилактики прогрессирования КН важно создание у пациента когнитивного резерва, во многом этому способствуют сохранение активной жизненной позиции, социальных связей, а также интеллектуальный труд.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; аутоиммунные, эндокринные и инфекционные заболевания.

Контакты: Наталия Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизова НВ. Когнитивные нарушения при распространенных и редких соматических заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):86–92.

Cognitive impairments in common and rare 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, such as systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, Behçet's disease, primary angiitis of the central nervous system, polyarteritis nodosa, cryoglobulinemic vasculitis, hypothyroidism, herpetic lesion, and neurosyphilis. These patients are observed to have ischemic-hypoxic brain damage, the causes of which are free radical-induced cell injury, oxidative stress, excitation toxicity, cell necrosis and/or apoptosis, inflammation and immune disease, molecular sequestration, and cell death. There is enhanced imbalance in the pro-oxidant and antioxidant systems as cerebrovascular insufficiency progresses; as this takes place, the nerve cells are most susceptible to the induction of free radical reactions. In these cases, antioxidants that block the effects of free radicals and may potentially improve brain perfusion, by assisting the coupling of neurons and vessels, are first-choice drugs. To improve the cognitive status and to prevent the progression of CIs, it is important to build a cognitive reserve in a patient; this is largely favored by the preservation of a proactive approach to life and social bonds, as well as intellectual work.

Key words: cognitive impairments; autoimmune, endocrine, and infectious diseases.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For reference: Pizova NV. Cognitive impairments in common and rare somatic diseases. *Nevrology, Neiropsikhiatriy, Psikhosomatiks*. 2015; 7(3):86–92.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-86-82>

В настоящее время сосудистые когнитивные нарушения (КН) принято считать гетерогенными по патоморфологии, патогенезу, клинической картине и прогнозу [1–3]. Неврологические и психические нарушения нередко осложняют течение аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Их причины весьма многообразны – первичные васкулиты (грануломатоз Вегенера, височный артериит, узелковый полиартериит, синдром Черджа–Строс и др.), сис-

темные ревматические (системная красная волчанка – СКВ, саркоидоз, болезнь Бехчета, криоглобулинемия) и инфекционные (нейросифилис, нейроборрелиоз, herpes zoster) заболевания, а также такие редкие состояния, как первичный ангиит ЦНС.

Когнитивная дисфункция – один из 19 критериев нейропсихических расстройств при СКВ [4]. Ранние исследования когнитивной дисфункции, связанной с СКВ, носи-

ли в основном описательный характер. В работах последнего времени уделяется внимание связи КН с лекарственными препаратами, активностью болезни, эмоциональным фоном пациентов и наличием антифосфолипидных антител (АФЛ). В одной из первых публикаций [5] показана высокая частота КН при СКВ (у 62 пациентов КН выявлены в 66% случаев). В последующих наблюдениях КН также регистрировали у большинства пациентов, но отмечался большой разброс в их частоте: от 12 до 87% [6–10]. Это неудивительно, так как значительные вариации в представленности КН зависят от пола и возраста групп больных СКВ, методов оценки, объема выборки, а также связаны с отсутствием единых подходов к диагностике, особенно в ранних работах. Выраженность КН варьируется от минимальной дисфункции до деменции [7, 8, 11–13]. R.L. Vrey и соавт. [11] при изучении КН у 67 пациентов в 21% случаев зарегистрировали их отсутствие, в 43% были выявлены легкие КН, в 30% — умеренные и в 6% — деменция. Более выраженные нарушения касались зрительно-моторных реакций, вербальной и зрительной памяти.

Основными факторами риска возникновения деменции и более легких КН являются артериальная гипертензия (АГ), поражение церебральных артерий (атеросклероз, васкулит), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, гипергомоцистемия, курение, а также наследственная отягощенность по сосудистым и нейродегенеративным заболеваниям. Нередко имеется несколько факторов риска, при этом происходит усиление их неблагоприятного воздействия. При 3-летнем наблюдении за 123 пациентами выявлялись такие сосудистые факторы риска, как гиперхолестеринемия (17,1%), СД (21,1%) и АГ (48,0%), а ухудшение когнитивных функций ассоциировалось с повышением уровня АФЛ (54%), длительным приемом преднизолона, наличием СД, высоким уровнем депрессии и низким уровнем образования [13, 14].

Большое внимание уделяется изучению связи активности болезни и когнитивной дисфункции. Показаны различия в выраженности КН в зависимости от прогрессирования или стабилизации основного иммунопатологического процесса. Имеющиеся данные противоречивы: есть указания как на наличие [15], так и на отсутствие [16] связи КН с активностью основного иммунопатологического процесса (SLEDAI > 10) и васкулитом в анамнезе. Возможной причиной развития КН являются и сосудистые заболевания — васкулопатия и/или васкулит сосудов различного калибра, которые ведут к формированию множественных микроинфарктов в коре и белом веществе головного мозга или к развитию инфарктов в стратегических для когнитивных функций зонах коры [17–19]. Среди возможных причин развития КН предполагают антителоопосредованное воздействие на функционирование нейронов [20]. Отмечена достоверная связь между наличием КН и уровнем лимфоцитотоксических антител [21], повышенными титрами анти-Р-антител [22, 23], положительными титрами АФЛ (волчаночного антикоагулянта). Известно, что СКВ ассоциируется с высоким уровнем цереброваскулярных нарушений и «субкортикальной» структурой КН (ухудшение процессов мышления, уменьшение рабочей памяти) и именно микрососудистые изменения оказывают наибольшее влияние на когнитивные способности [24]. Деменция при СКВ описана как результат множественных инфарктов, она также наблюдается у пациентов с лейкоэнцефалопатией (редко) [25].

При деменции, обусловленной церебральными васкулитами, несколько чаще, чем при других типах деменции, встречаются жалобы на головную боль, нередко весьма выраженную и постоянную, однако большого дифференциально-диагностического значения это не имеет [26, 27]. В большинстве случаев при васкулитах головная боль носит мигренозный характер и отмечается в начале заболевания, по мере прогрессирования КН она беспокоит больных все реже. Еще одной особенностью деменции при васкулитах по сравнению с деменцией иного генеза является более быстрое прогрессирование КН — не годы, как это бывает при деменции первично-дегенеративного генеза, а месяцы или даже недели. При этом характер неврологических расстройств зависит от той области, которая поражена, а признаки системного заболевания могут отсутствовать. Довольно часто при васкулитах встречается депрессия, однако это не редкость при деменциях сосудистого, первично-дегенеративного или дисметаболического происхождения. Несмотря на частое возникновение при васкулитах артропатий, пациенты могут активно не предъявлять жалоб на боль в суставах, и суставная патология выявляется лишь при непосредственном опросе пациента [27]. Течение заболевания в большинстве случаев острое или подострое, но может быть хроническим с эпизодами спонтанных ремиссий и обострений [27]. Среди параклинических признаков, позволяющих заподозрить васкулит (в том числе церебральный), следует упомянуть воспалительные изменения в анализах крови [27]. Сами по себе эти изменения не помогают нозологической диагностике васкулита, но их отсутствие снижает вероятность подобного диагноза. У пациентов, особенно с системными заболеваниями, часто выявляются повышение СОЭ и положительный СРБ [27]. Большое значение для диагностики васкулита имеет наличие в крови аутоантител (антинуклеарный фактор, АФЛ и др.), сосудистых очагов на компьютерных (КТ) или магнитно-резонансных (МРТ) томограммах и изменений церебральных сосудов (в виде бус) на ангиограмме [28–31]. Ишемический инсульт и мультиинфарктное слабоумие отмечаются у 3–6% больных с височным артериитом и связаны с воспалительными изменениями интракраниальных ветвей сонных и позвоночных артерий [32–35].

КН встречаются часто при синдроме Шёгрена. На МРТ головного мозга у таких пациентов определяется мультифокальное очаговое поражение, а по данным SPECT — гипоперфузия, даже при отсутствии изменений. КН характеризуются снижением внимания, быстроты вербальной продуктивности, нарушением исполнительных функций, а деменция в этих случаях — преимущественно субкортикальная или мультиинфарктная [36–38].

У пациентов с болезнью Бехчета поражение ЦНС встречается в 38% случаев, при этом в 97% наблюдений неврологические симптомы диагностируются в первые 5 лет после клинической манифестации заболевания. При нейropsychологическом тестировании выявляются нарушения исполнительных функций, ухудшение памяти, личностные изменения (апатия и др.), деменция [39, 40].

При узелковом полиартрите M.R. Rosenberg и соавт. [41] предложили подразделять поражение ЦНС на три группы, и к первой группе отнесены пациенты с диффузной энцефалопатией, характеризующейся КН, дезориентацией или психозом (8–20%).

В проспективном исследовании у 40 пациентов со смешанным криоглобулинемическим васкулитом (криоглобулинемия II типа) при углубленном неврологическом исследовании в 89% наблюдений выявлены те или иные КН [42]. Однако авторы не установили причину развития этих нарушений и, соответственно, их связь с васкулитом ЦНС, сопутствующими заболеваниями, лекарственными препаратами или комбинацией факторов.

Клинические проявления первичного ангиита ЦНС зависят от локализации, обширности поражения сосудов и носят прогрессирующий характер. С. Salvarani и соавт. [43] представили данные о 101 пациенте 17–84 лет (средний возраст на момент установления диагноза — 47 лет). У большинства из них наблюдалось подострое развитие диффузных симптомов поражения ЦНС. Острое начало заболевания было нетипичным. Наиболее частыми манифестными симптомами оказались головная боль (63%) и КН (50%). КН имели легкую степень выраженности и в последующем прогрессивно нарастали [44].

По нашим данным, у 96 больных с системными ревматическими заболеваниями (средний возраст — $45,5 \pm 12,1$ года, преобладание женщин — 89,6%) выявлены следующие закономерности: 1) у больных СКВ — неустойчивое внимание, быстрая истощаемость и плохая вработываемость при преимущественно правом и смешанном индивидуальном профиле функциональной асимметрии (ИПФМА); 2) у больных системной склеродермией — модально-неспецифические и модально-специфические нарушения внимания без четких различий в зависимости от профиля; 3) у больных системными васкулитами (преимущественно правый профиль ИПФМА) — самые высокие показатели памяти и внимания по сравнению с другими вариантами ИПФМА [45].

Одной из причин КН является гипотиреоз. В патогенезе КН при этом заболевании определенное значение придается нейротрансмиттерным нарушениям, обусловленным, в частности, влиянием гормонов щитовидной железы на ацетилхолинергическую систему [46–48]. Патогенетическое значение имеют также снижение мозгового кровотока, церебральная гипоксия, отек головного мозга и гипонатриемия. Влияние гормонов щитовидной железы на электролиты и артериальное давление осуществляется через ретикулярную активирующую систему. Даже легкое снижение уровня гормонов щитовидной железы в крови может приводить к выраженным КН [47, 48]. КН и психические расстройства могут варьироваться — от замедленности психических функций и легких мнестических расстройств (в ряде случаев напоминающих начальные проявления болезни Альцгеймера — БА) до тяжелых психотических нарушений, протекающих с иллюзиями и галлюцинациями [47–49]. В тяжелых случаях больные становятся апатичными, скорость психических процессов резко снижается, замедляется речь. В нейропсихологическом статусе, помимо нарушений памяти и внимания, выявляются расстройства конструктивного праксиса и зрительно-пространственных функций.

Установление инфекционных причин КН представляется важным, так как у таких больных возможно излечение. У 68% пациентов, перенесших острые энцефалиты различного генеза, через 1 мес после начала заболевания отмечаются различной выраженности КН [50]. Деменция как следствие энцефалита наблюдается у 13–15% больных. Нередко причиной инвалидизации больных являются именно КН, а

не двигательные нарушения, которые у перенесших энцефалит встречаются не так часто. Однако в 30–60% случаев определить причину энцефалита не удастся.

Герпетический энцефалит 1-го типа — частая причина инфекционной деменции. Точных данных о частоте деменции у пациентов, перенесших энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса 1-го типа и получавших адекватную противовирусную терапию, нет. По некоторым данным, деменция отмечается у 11% больных, леченных ацикловиром [51]. Однако приводятся и более высокие цифры — деменция после перенесенного заболевания через 3–7 лет отмечается у 25–29% больных [50]. В 40–60% случаев выявляются эмоционально-личностные и поведенческие расстройства, выраженность которых существенно меньше у пациентов, получавших в остром периоде заболевания ацикловир. В большинстве случаев выраженность КН максимальна в острой стадии заболевания, в последующем она либо уменьшается, либо остается без изменений. Однако у некоторых пациентов после завершения острого периода болезни КН могут нарастать. Считается, что одной из причин такого прогрессирования могут быть трудно поддающиеся терапии эпилептические припадки, которые отмечаются почти у 25% больных, перенесших энцефалит. Возникновение повторных припадков приводит к поражению структур гиппокампа, что и проявляется нарастанием нарушений памяти. При герпетическом энцефалите возможно полное восстановление даже без специфической терапии [50]. В основе возникновения КН, проявляющихся в основном нарушениями памяти и поведения, лежит преимущественное поражение лимбических структур [50] (иногда для обозначения этого состояния используется термин «лимбическая деменция») [52, 53].

Одной из причин деменции является нейросифилис. Среди манифестных неврологических проявлений нейросифилиса описаны психические расстройства, прогрессирующие КН и развитие деменции [54–58]. Показано, что в зависимости от периода заболевания варьируется частота тех или иных проявлений нейросифилиса: личностные расстройства, в том числе когнитивные и поведенческие (33%) [59]. При менингovasкулярном сифилисе, который развивается через 5–10 лет после заражения, КН обусловлены нарушениями мозгового кровообращения вследствие васкулита. При патоморфологическом исследовании выявляются пролиферативный эндартериит мелких и средних сосудов головного мозга, периваскулярная инфильтрация лимфоцитами и сужение просвета сосудов, а также тромбозы. Имеющаяся у больных очаговая неврологическая симптоматика (обычно не столь выраженная, как при атеротромботических инсультах) определяется бассейном кровоснабжения пораженной артерии, при этом для возникновения КН критически важно поражение стратегических зон и передних отделов головного мозга. Нередко у этих больных выявляются поведенческие расстройства в виде раздражительности, вспыльчивости или апатии. Прогрессивный паралич, представляющий собой хронический прогрессирующий менингоэнцефалит, обычно возникает в поздних стадиях (10 лет и более после заражения), прогрессирует, несмотря на лечение, и приводит к летальному исходу через 2 года — 10 лет. Это состояние развивается у 2,1% больных, не получавших специфического лечения (клинически явный нейросифилис возникает у 6,5% нелеченых больных), у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин [51]. Он представляет собой хроническую

энцефалитическую форму нейросифилиса, связанную с непосредственным проникновением трепонем из периваскулярных пространств в клетки мозга, и проявляется медленно нарастающими КН (память, мышление) с изменениями личности вплоть до развития деменции. Дегенеративные изменения наблюдаются преимущественно в передних отделах коры больших полушарий головного мозга с развитием атрофии, реже в процесс вовлекаются мозжечок и ствол головного мозга. Деменция является одним из проявлений нейросифилиса и характеризуется КН и психическими расстройствами. Примерно в 60% случаев когнитивный дефект при прогрессивном параличе носит выраженный характер, а заболевание проявляется в форме «простой деменции» без признаков мании величия или психоза. У больных отмечаются выраженная лобная дисфункция, апатия, агрессия. В ряде случаев нейросифилис может протекать с клинической симптоматикой, напоминающей болезнь Пика. Достаточно характерным для этого заболевания считается выявление положительного симптома Аргайлла Робертсона [49], хотя данную точку зрения поддерживают не все авторы [60]. При этом на КТ/МРТ определяется кортикальная церебральная и церебеллярная атрофия с множественными очагами, при СПЕСТ — гипоперфузия во фронто-темпоральных областях [61, 62]. При нейровизуализационном исследовании у пациентов с прогрессивным параличом выявляется церебральная атрофия, а у больных с менингovasкулярным сифилисом, протекающим с картиной мультиинфарктной деменции, — множественные постинсультные очаги [63–67]. Описано небольшое количество случаев, при которых нейровизуализационная картина напоминала БА. В 1 из 4 случаев, представленных U. Zifko и соавт. [63], при МРТ головного мозга выявлены двусторонняя атрофия и глиоз гиппокампов. Другой пациент [68] имел когнитивные и поведенческие симптомы, а при МРТ головного мозга наблюдалась атрофия медиальных височных областей, которая соответствовала ранним изменениям при БА.

Таким образом, патогенез поражения нервной системы при соматических заболеваниях обусловлен главным образом обменными, токсическими, сосудистыми и метаболическими расстройствами. При системных ревматических заболеваниях поражение нервной системы также обусловлено аутоиммунными дегенеративно-воспалительными изменениями. Нервно-психические нарушения развиваются, как правило, на фоне уже выявленного соматического страдания. Последнее может опережать развитие нервно-психической патологии на несколько лет. Реже бывают обратные соотношения: нервно-психические нарушения предшествуют клиническим проявлениям соматических заболеваний. Соответственно при описанных выше заболеваниях в большинстве случаев имеется полиорганное поражение с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем организма. У таких пациентов наиболее рациональна комплексная схема лечения с учетом особенностей и основного заболевания, и имеющегося осложнения.

Поскольку патогенез сосудистых КН имеет гетерогенный характер, то и подходы к их терапии должны быть дифференцированными. Эффективная терапия КН должна быть этиопатогенетической и включать коррекцию имеющихся дисметаболических нарушений [69–71], сосудистых факторов риска (стабилизация АД, атеросклероза церебральных артерий и других сердечно-сосудистых заболева-

ний), применение антиоксидантов, вазоактивных, метаболических средств и препаратов, влияющих на нейротрансмиттерные системы (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, блокаторы NMDA-рецепторов к глутамату, агонисты дофаминовых рецепторов) [72–76].

В качестве этиопатогенетической терапии, например СКВ и системных васкулитов, широко используются глюкокортикоиды (ГК) — пульс-терапия метилпреднизолоном в течение 3 дней по 1 г с последующим пероральным приемом преднизолона в дозе 60 мг/сут с постепенным уменьшением суточной дозы на 10 мг в течение недели [27]. При неэффективности или выраженных побочных явлениях ГК, а также при тяжелом течении заболевания и в некоторых других случаях назначают цитостатики (циклофосфамид) в комбинации с ГК или самостоятельно [29]. Кроме того, используют плазмаферез и внутривенно иммуноглобулины [27, 29], однако эффективность этих методов не доказана. Некоторое улучшение когнитивных функций может отмечаться при деменции у пациентов с височным артериитом и болезнью Бехчета на фоне приема высоких доз ГК [77]. Основным методом терапии нейросифилиса остаются антибиотики (пенициллин, цефтриаксон, амоксициллин, доксициклин, кларифенкокс), однако их использование при КН сифилитического генеза проблематично [51, 60].

При КН у пациентов с соматическими заболеваниями независимо от причины, их вызвавшей, широко используются препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм, а также действующие на общие патогенетические механизмы повреждения головного мозга при патологии сосудов. Наиболее частым механизмом патогенеза многих заболеваний ЦНС является ишемически-гипоксическое поражение головного мозга, которое включает несколько механизмов: поражение клеток, вызванное свободными радикалами, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, некроз и/или апоптоз клеток, воспаление и иммунная патология, секвестрация молекул, гибель клетки. По мере прогрессирования цереброваскулярной недостаточности усиливается дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем [78], а именно нервные клетки наиболее чувствительны и одновременно наиболее расположены к индукции свободнорадикальных реакций [79]. Для оптимизации метаболизма и перевода энергетических процессов на эффективный путь следует использовать универсальные нейрометаболические средства. Препаратами первого выбора у таких пациентов являются антиоксиданты. Целесообразность применения антиоксидантов обусловлена еще и тем, что, блокируя действие свободных радикалов, они потенциально могут улучшать перфузию мозга, способствуя сопряжению нейронов и сосудов [72].

Антиоксидантной активностью обладает тиоцетам, который относится к группе цереброактивных средств, оказывающих комплексное нейрометаболическое действие [80]. Препарат обладает способностью усиливать метаболизм глюкозы в реакциях аэробного и анаэробного окисления, нормализует биоэнергетические процессы, повышает уровень АТФ, стабилизирует метаболизм в тканях мозга. Тиоцетам тормозит образование активных форм кислорода, реактивирует антиоксидантную систему ферментов, особенно супероксиддисмутазу, замедляет свободнорадикальные процессы в тканях мозга при ишемии, улучшает реологические свойства крови за счет активации фибринолитической системы, стабилизирует и уменьшает зоны некроза и ишемии,

повышает интенсивность работы метаболического ГАМК-шунта и концентрацию ГАМК в ишемизированных тканях [81]. Под влиянием препарата наблюдается улучшение интегративной и когнитивной деятельности мозга, процесса обучения, кратковременной и долговременной памяти [82].

Тиоцетам — оригинальная комбинация тиотриазолина и пирацетама. Его эффект обусловлен взаимопотенцирующим действием тиотриазолина и пирацетама, которые находятся в структуре препарата в соотношении 1:4. Тиотриазолин обладает выраженной мембраностабилизирующей, антиоксидантной, репаративной и иммуномодулирующей активностью, оказывает противоишемическое действие. Механизм его действия связан со способностью усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, а также активировать процессы окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ. Восстановительные свойства тиольной группы молекулы обеспечивают нейтрализацию активных форм кислорода и свободных радикалов и снижают нагрузку на собственную антиоксидантную систему. Тиотриазолин снижает чувствительность миокарда к катехоламинам, предотвращает прогрессивное угнетение сократительной функции миокарда, а также способствует

уменьшению зоны ишемии и некроза миокарда. Кроме того, тиотриазолин нормализует метаболические процессы в миокарде и сердечный ритм, улучшает реологические свойства крови за счет активации фибринолитической системы. Препарат обладает выраженной гепатопротекторной активностью, препятствует разрушению гепатоцитов и стимулирует их регенерацию, способствует уменьшению некроза и жировой инфильтрации печени. Тиотриазолин нормализует белковый, пигментный, углеводный и липидный обмен в гепатоцитах. Оказывает некоторое желчегонное действие и нормализует состав желчи [81, 82]. Таким образом, механизм действия тиоцетама позволяет применять его при широком круге заболеваний, при которых поражаются различные органы (головной мозг, сердце, печень, почки и др.).

Для улучшения когнитивного статуса, профилактики прогрессирования КН наряду с лекарственной терапией немедикаментозным методом лечения с доказанной эффективностью является создание когнитивного резерва. Это значит, что пациент должен занимать активную жизненную позицию, вести эмоционально насыщенную жизнь, при этом большое значение придается социальным связям, общению, интеллектуальному труду [72, 83].

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37-42. [Parfenov VA, Neverovskii DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(1):37-42. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-37-42>
2. Пизова НВ, Данилова МВ. Когнитивные нарушения в клинической практике и анализ работы кабинета нарушений памяти в Ярославле (амбулаторный прием). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(3):32-7. [Pizova NV, Danilova MV. Cognitive impairments in clinical practice and analyzing the work of a memory room in Yaroslavl (an outpatient reception). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(3):32-7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-32-37>
3. Пизова НВ. Энцефалопатии в неврологической практике. Справочник поликлинического врача. 2014;(6):30-5. [Pizova NV. Encephalopathies in neurological practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014;(6):30-5. (In Russ.)].
4. The American College of Rheumatology nomenclature and care definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608.
5. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis*. 1986 Jun;174(6):357-64.
6. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, et al. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol*. 2000 Apr;247(4):273-9.
7. Glanz BI, Slonim D, Urowitz MB, et al. Pattern of neuropsychological dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997 Oct;10(4):232-8.
8. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, et al. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992 Apr;19(4):562-7.
9. Hay EM, Black D, Huddy A, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992 Apr;35(4):411-6.
10. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2035-45.
11. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1214-20.
12. Mok CC, To CH, Mak A. Neuropsychiatric damage in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Jul;85(4):221-8.
13. Пизова НВ. Когнитивные нарушения при системной красной волчанке. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;12(113):113-7. [Pizova NV. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;12(113):113-7. (In Russ.)].
14. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):297-303.
15. Gladman DD, Urowitz MB, Slonim D, et al. Evaluation of predictive factors for neuropsychiatric dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000 Oct;27(10):2367-71.
16. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus is independent of active disease. *J Rheumatol*. 1995 May;22(5):863-7.
17. Rogers MP, Waterhouse E, Nagel JS, et al. I-123 iofetamine SPECT scan in systemic lupus erythematosus patients with cognitive and other minor neuropsychiatric symptoms: a pilot study. *Lupus*. 1992 Aug;1(4):215-9.
18. Tomietto P, Annesse V, D'Agostini S, et al. Neuropsychological tests, MRI and SPECT in the evaluation of CNS involvement in SLE. *Reumatismo*. 2003;55(3):171-80.
19. Waterloo K, Omdal R, Sjöholm H, et al. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol*. 2001 Jul;248(7):595-602.
20. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):728-34.
21. Long AA, Denburg SD, Carbotte RM, et al. Serum lymphocytotoxic antibodies and neuropsychiatric function in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1990 Apr;49(4):249-53.
22. Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and anti-neuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct;41(10):1819-27.

23. Tzioufas AG, Tzortakis NG, Panou-Pomonis E, et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis*. 2000 Feb;59(2):99-104.
24. Shucard JL, Gaines JJ, Ambrus J, et al. C-reactive protein and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Cogn Behav Neurol*. 2007 Mar;20(1):31-7.
25. Asherson RA, Mercey D, Phillips G, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1987 Aug;46(8):605-11.
26. Пизова НВ. Первичные системные васкулиты и поражение центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(3):98-102. [Pizova NV. Primary systemic vasculitis and disorders of central nervous system. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(3):98-102. (In Russ.)].
27. Joseph FG, Scolding NJ. Cerebral vasculitis: a practical approach. *Pract Neurol* 2002; 2:80-93.
28. Салихов ИГ, Богданов ЭИ, Заббарова АТ, Васильева АВ. Принципы диагностики церебральных васкулитов. Казань; 2001. 27 с. [Salikhov IG, Bogdanov EI, Zabbarova AT, Vasil'eva AV. *Printsipy diagnostiki tserebral'nykh vaskulitov* [Principles of diagnosis of cerebral vasculitis]. Kazan; 2001. 27 p.]
29. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol*. 1998 Dec;245(12):766-76.
30. Sampson EL, Warren JD, Rossor MN. Youngonset dementia. *Postgrad Med J*. 2004 Mar;80(941):125-39.
31. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol*. 2001 Jun;248(6):451-68.
32. Cid MC, Garcia-Martinez A, Lozano E, et al. Five clinical conundrums in the management of giant-cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Nov;33(4):819-34, vii.
33. Cid MC, Prieto-Gonzalez S, Arguis P, et al. The spectrum of vascular involvement in giant-cell arteritis: clinical consequences of detrimental vascular remodelling at different sites. *APMIS Suppl*. 2009 Jun;(127):10-20. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02471.x.
34. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Jul;88(4):227-35. doi: 10.1097/MD.0b013e3181af4518.
35. Solans-Laque R, Bosch-Gil JA, Molina-Catenario CA, et al. Stroke and multi-infarct dementia as presenting symptoms of giant cell arteritis, report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov;87(6):335-44. doi: 10.1097/MD.0b013e3181908e96.
36. Alexander EL, Ranzanbach MR, Kumar AJ, et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central, nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology*. 1994 May;44(5):899-908.
37. Caselli RJ, Scheithauer BW, Bowles CA, et al. The treatable dementia of Sjögren's syndrome. *Ann Neurol*. 1991 Jul;30(1):98-101.
38. Mauch E, Volk C, Kratzsch G, et al. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1994 Jan;89(1):31-5.
39. Motomura S, Tabira T, Kuroiwa Y. A clinical comparative study of multiple sclerosis and Neuro-Behcet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980 Mar;43(3):210-3.
40. Robin C, Gonnard PM, Durieu I, et al. Progressive lupus dementia. 2 cases with or without antiphospholipid antibodies. *Rev Neurol (Paris)*. 1995 Dec;151(12):699-707.
41. Rosenberg MR, Parshley M, Gibson S, Wernick R. Central nervous system polyarteritis nodosa. *West J Med*. 1990 Nov;153(5):553-6.
42. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis, a multicenter casecontrol study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol*. 2005 Mar;32(3):484-8.
43. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis, analysis of 101 patients. *Ann Neurol*. 2007 Nov;62(5):442-51.
44. Пизова НВ. Первичный (изолированный) ангиит ЦНС. Медицинский совет. 2013;(4):79-82. [Pizova NV. Primary (isolated) vasculitis of the Central nervous system. *Meditinskii sovet*. 2013;(4):79-82. (In Russ.)].
45. Пизова НВ, Вербицкая ЕИ, Пережигина НВ, Пизов АВ. Память, внимание, индивидуальный профиль межполушарной асимметрии у пациентов с системными ревматическими заболеваниями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4(2):35-40. [Pizova NV, Verbitskaya EI, Perezhigina NV, Pizov AV. Memory, attention, individual profile of interhemispheric asymmetry in patients with systemic rheumatic diseases. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2010;4(2):35-40. (In Russ.)].
46. Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 Jan;26(1):45-60.
47. Abend WK, Tyler HR. Thyroid disease and the Nervous System. In: *Neurology and General Medicine*. The Neurological Aspects of Medical Disorders. Second edition. Aminoff MJ, editor. Chapter 18. New York etc.: Churchill Livingstone; 1995. P. 333-47.
48. Дамулин ИВ, Оразмуратов ГО. Неврологические нарушения при гипотиреозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(3):82-6. [Damulin IV, Orazmuratov GO. Neurological disorders in hypothyroidism. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(3):82-6. (In Russ.)].
49. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. Clinical Neurology. Fifth edition. Chapter 1: Disorders of Consciousness. New York etc.: Lange Medical Books. McGraw-Hill; 2002. P. 1-70.
50. Hokkanen L, Launes J. Cognitive outcome in acute sporadic encephalitis. *Neuropsychol Rev*. 2000 Sep;10(3):151-67.
51. Sachdev P, Trollor J, Looi JC. Treatment of reversible or arrestable dementias. In: Evidence-based Dementia Practice. Qizilbash N, editor. Oxford: Blackwell Sciences; 2002. P. 615-38.
52. Pryse-Phillips W, Wahlund LO. Other dementias. In: Diagnosis and Management of Dementia. A Manual for Memory Disorders Teams. Wilcock GK, editor. Oxford: Oxford University Press; 1999. P. 252-76.
53. Дамулин ИВ. Вторичные деменции (когнитивные расстройства при травматических и опухолевых поражениях головного мозга, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях). Методическое пособие для врачей. Москва; 2009. 42 с. [Damulin IV. *Vtorichnye dementsii (kognitivnye rasstroistva pri travmaticheskikh i opukholevykh porazheniyakh golovnogo mozga, pri infektsionnykh i avtoimmunnykh zabolevaniyakh)*. Metodicheskoe posobie dlya vrachei [Secondary dementia (cognitive disorders in traumatic and tumoral brain lesions, infectious and autoimmune diseases). Methodological manual for doctors]. Moscow; 2009. 42 p.]
54. Hem E, Small T, Opjordsmoen S, Myrvang B. Neurosyphilis-still a relevant differential diagnosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1999 Jun 30;119(17):2469-71.
55. Kararizou E, Mitsos C, Dimopoulos N, et al. Psychosis or simply a new manifestation of neurosyphilis? *J Int Med Res*. 2006 May-Jun;34(3):335-7.
56. Mahmoudi R, Maheut-Bosser A, Hanesse B, Paille F. Neurosyphilis: a rare cause of dementia. *Rev Med Interne*. 2006 Dec;27(12):976-8. Epub 2006 Aug 18.
57. Silva A, Arrojo M, Ferreira P, et al. Interface neurology/psychiatry: a case report of neurosyphilis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003 Jul-Aug;31(4):231-3.
58. Sobhan T, Rowe HM, Ryan WG, Munoz C. Unusual case report: three cases of psychiatric manifestations of neurosyphilis. *Psychiatr Serv*. 2004 Jul;55(7):830-2.
59. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Dec;75(12):1727-30.
60. Carr J. Neurosyphilis. *Pract Neurol*. 2003;3:328-341.
61. Uribe CS, Garcia FA. Neurosyphilis and the prozone effect. *Rev Neurol*. 1998 Dec;27(160):970-2.
62. Vargas AP, Carod-Artal FJ, Del Negro MC, Rodrigues MP. Dementia caused by neurosyphilis: clinical and neuropsychological follow-up of a patient. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Jun;58(2B):578-82.
63. Zifko U, Wimberger D, Lindner K, et al. MRI in patients with general paresis. *Neuroradiology*. 1996 Feb;38(2):120-3.

64. Tada Y, Mizutani T, Nishimura T, et al. Acute bilateral cerebellar infarction in the territory of the medial branches of posterior inferior cerebellar arteries. *Stroke*. 1994 Mar;25(3):686-8.
65. Sorenson EJ, Wijndicks EF, Thielen KR, Cheng TM. Acute bilateral infarcts of the posterior inferior cerebellar artery. *J Neuroimaging*. 1997 Oct;7(4):250-1.
66. Scheid R. Differential diagnosis of mesiotemporal lesions: case report of neurosyphilis. *Neuroradiology*. 2006 Jul;48(7):506; author reply 507. Epub 2006 Mar 28.
67. Rentrop M, Häussermann P, Wilhelm T, et al. Brain stem and cerebellar atrophy in neurosyphilis. *Nervenarzt*. 2001 Aug;72(8):647-51.
68. Van Eijsden P, Veldink JH, Linn FH, et al. Progressive dementia and mesiotemporal atrophy on brain MRI: neurosyphilis mimicking pre-senile Alzheimer's disease? *Eur J Neurol*. 2008 Feb;15(2):e14-5. Epub 2007 Dec 18.
69. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Медиасфера; 2007. 360 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeimera* [Pharmacotherapy of Alzheimer's disease]. Moscow: Mediasfera; 2007. 360 p.]
70. Дамулин ИВ. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Яхно НН, редактор. Москва; 2002. 86 с. [Damulin IV. *Bolezni' Al'tsgeimera i sosudistaya dementsiya* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Yakhno NN, editor. Moscow; 2002. 86 p.]
71. Захаров ВВ, Яхно НН. Нарушения памяти. Москва; 2003. 150 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Narusheniya pamyati* [Memory impairment]. Moscow; 2003. 150 p.]
72. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 256 с. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike* [Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 256 p.]
73. Andrieux S, Amouyal K, Renish W, et al. The consumption of vasodilators and Ginkgo biloba (Egb 761) in a population of 7598 women over the age of 75 years. *Res and pract Alzheimer's disease* 2001;5:57-68.
74. Молодавкин ГМ, Борликова ГГ, Воронина ТА и др. Влияние нового дипептидного ноотропа и его метаболита цикло-L-пролилглицина на транскаллозальный потенциал мозга крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002;65(2):3-5. [Molodavkin GM, Borlikova GG, Voronina TA, et al. The effect of new nootropic dipeptide and its metabolite cyclo-L-polyglycine on transcallosal potential of the rat brain. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2002;65(2):3-5. (In Russ.)].
75. Преображенская ИС. Ноотропные препараты в гериатрической практике. Русский медицинский журнал. 2004;5(12):256-61. [Preobrazhenskaya IS. Nootropic drugs in geriatric practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2004;5(12):256-61. (In Russ.)].
76. Knopman DS. Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006 Sep;6(5):365-71.
77. Wilson HC, Scolding N. Inflammatory and infective disorders. In: Early-Onset Dementia. A Multidisciplinary Approach. Hodges JR, editor. Oxford University Press; 2001. P. 385-403.
78. Clemens JA. Cerebral ischemia gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 2000 May 15;28(10):1526-31.
79. Pasker LL, Prilipco Y, Cyisten Y. Free radical in the brain. Berlin; 1992. 120 p.
80. Беленичев ИФ. Отчет о НИР «Исследование безвредности и специфического действия таблеток «Тиоцетам» с измененным составом оболочки». Запорожье; 2004. 21 с. [Belenichev IF. *Otchet o NIR «Issledovanie bezvrednosti i spetsificheskogo deystviya tabletok «Tiotsetam» s izmenennym sostavom obolochki»* [Study of harmlessness and specific actions of «Tiotcetam» with a modified shell]. Zaporozh'e; 2004. 21 p.]
81. Беленичев ИФ. Отчет о НИР «Изучение нейропротективной и ноотропной активности препарата Тиоцетам в условиях моделирования фетоплацентарной недостаточности». Запорожье; 2009. 44 с. [Belenichev IF. *Otchet o NIR «Izuchenie neiroprotektivnoi i nootropnoi aktivnosti preparata Tiotsetam v usloviyakh modelirovaniya fetoplatsentarnoi nedostatochnosti»* [The study of neuroprotective and nootropic activity of Tiotcetam in terms of modeling placental insufficiency]. Zaporozh'e; 2009. 44 p.]
82. Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН. Тиотриазолин, тиоцетам, тидарон в практике врача. Запорожье: ЗГМУ; 2008. 220 с. [Voloshin NA, Vizir VA, Voloshina IN. *Tiotriazolin, tiotsetam, tiodaron v praktike vracha* [Thiotriazolin, tiocetam, tiodaron in the practice of medical]. Zaporozh'e: ZGMU; 2008. 220 p.]
83. Дайникова ЕИ, Пизова НВ. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(спецвыпуск 2):62-8. [Dainikova EI, Pizova NV. Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(S2):62-8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68>

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

Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н., Мальных Е.А., Титова Н.В.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Опыт применения леводопы-бенсеразида

Леводопы остается самым эффективным препаратом для лечения болезни Паркинсона. В статье рассматриваются механизм действия, рекомендуемые дозы леводопы и сроки начала терапии, факторы риска моторных осложнений. В настоящее время применяются несколько форм леводопы. Приводятся результаты сравнительных исследований леводопы-бенсеразида и леводопы-карбидопы, а также клинический опыт применения препарата леводопы/бенсеразид-Тева. Результаты открытого мультицентрового исследования препарата Леводопы/Бенсеразид-Тева показали его высокую эффективность и хорошую переносимость.

Ключевые слова: леводопы-бенсеразид; клиническая эффективность; болезнь Паркинсона.

Контакты: Елена Анатольевна Катунина; elkatunina@mail.ru

Для ссылки: Катунина ЕА, Бездольный ЮН, Мальных ЕА, Титова НВ. Опыт применения леводопы-бенсеразида. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):93–97.

Experience in using levodopa-benserazide

Katunina E.A., Bezdolnyi Yu.N., Malykhina E.A., Titova N.V.

Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Levodopa remains the most effective drug for the treatment of Parkinson's disease. The paper considers the mechanism of action, recommended levodopa doses, the time of therapy initiation, and risk factors for motor complications. A few dosage forms of levodopa are currently being used. The results of comparative trials of levodopa-benserazide and levodopa-carbidopa and the clinical experience with Levodopa/Benserazide-Teva are given. An open-label multicenter trial of Levodopa/Benserazide-Teva has shown its high efficacy and good tolerability.

Key words: levodopa-benserazide; clinical efficacy; Parkinson's disease.

Contact: Elena Anatolyevna Katunina; elkatunina@mail.ru

For reference: Katunina EA, Bezdolnyi YuN, Malykhina EA, Titova NV. Experience in using levodopa-benserazide. Neurology, Neurosurgery, Psychiatry, Psychosomatics. 2015; 7(3):93–97.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-93-97>

Несмотря на почти 150-летнюю историю описания болезни Паркинсона (БП) этиология заболевания и многие звенья патогенетической цепочки остаются неизвестными. Наиболее изученными являются нейротрансмиттерные механизмы. На сегодняшний день доказана вовлеченность нескольких нейротрансмиттерных систем: дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической. Однако стратегической мишенью терапии остается обмен дофамина. Между степенью потери дофаминергических нейронов и тяжестью основных моторных симптомов, прежде всего брадикинезией и ригидностью, имеется четкая корреляция [1]. После внедрения в клиническую практику в 1970 г. метаболитического предшественника дофамина леводопы качество и продолжительность жизни пациентов с БП существенно изменились. В исследовании, проведенном М. Ноеhn и М. Yahr в 1967 г., было установлено, что у 61% больных смерть наступала через 5–9 лет после развития заболевания, через 10 лет смертность составляла 80%. В настоящее время считается, что при дебюте заболевания в 60–65 лет средняя продолжительность жизни достигает 15–20 лет, т. е. значительно не отличается от общих показате-

лей в популяции [2]. Больные с БП получили возможность в течение длительного времени поддерживать двигательную активность, работать, участвовать в социальной жизни. Сегодня диапазон лекарственной терапии БП значительно расширился, появились новые группы препаратов, воздействующих на рецепторные и ферментативные системы, однако роль препаратов леводопы остается ведущей. Каждый пациент с БП рано или поздно для сохранения функциональной активности переходит на препараты леводопы. Леводопу называют «золотым стандартом» (некоторые авторы употребляют термин «платиновый стандарт») лечения БП. Спектр применяемых форм леводопы постоянно расширяется. С середины 90-х годов в Европе используется интестинальный гель леводопы-карбидопы, недавно зарегистрированный в Российской Федерации. Клинические испытания проходят ингаляционная форма леводопы (CVT-301) для немедленного купирования симптомов «выключения»; для подкожного введения через помпу (ND0612) в режиме 8–16-часового дозирования; капсулы, сочетающие в себе формы с немедленным и постепенным высвобождением препарата (IPX066); микротаблетки с электронным дозатором, ин-

дивидуально запрограммированным с учетом потребности и чувствительности пациента [3].

Леводопа, принятая внутрь, почти полностью всасывается в тонком кишечнике. Однако фактически только 1–5% принятой дозы попадает в мозг. Остальное количество метаболизируется на периферии под действием периферической ДОФА-декарбоксилазы (90%) и катехол-О-метил-трансферазы (10%) в желудочно-кишечном тракте и эндотелии капилляров [4]. В результате в кровяном русле создается избыточная концентрация дофамина, который оказывает воздействие на рецепторы сердечно-сосудистой системы, вызывая аритмию, колебания артериального давления (АД), тахикардию, ортостатическую гипотензию, стенокардию, а также стимулирует незащищенные гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) рецепторы рвотного центра продолговатого мозга, что проявляется тошнотой, рвотой, потерей аппетита. При добавлении к леводопе ингибиторов ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) карбидопы, бенсеразида, не проникающих через ГЭБ, уменьшается распад леводопы на периферии, и количество леводопы, достигающей головного мозга, увеличивается в 5–10 раз. С одной стороны, это дает возможность уменьшить количество побочных эффектов, с другой — снизить необходимую дозу леводопы [5]. Поэтому уже с 1975 г. леводопу начали использовать исключительно в комбинации с ингибиторами ДДК [6]. Первым препаратом стал мадопар, выпущенный швейцарской компанией Hoffman La Roche. Практически одновременно с мадопаром в США появился синемет.

На скорость поступления леводопы в кровь через стенку тонкого кишечника влияют замедление эвакуации желудочного содержимого, а также белковая пища, аминокислоты, которые могут конкурировать с леводопой за транспортные системы при переносе через стенку кишечника. Поэтому для улучшения периферической фармакокинетики леводопы рекомендуются ее прием с интервалом в 45–60 мин до или после еды, а также поддержание моторики желудочно-кишечного тракта (достаточное потребление овощей, фруктов, жидкости, контроль за регулярностью стула). Возможен прием леводопы натощак [7]. В этом случае эффект препарата наступает быстрее. Если же это невозможно, то лучше принимать леводопу с небольшим количеством углеводной пищи [8]. Пройдя через ГЭБ, леводопа метаболизируется в нейронах черной субстанции в дофамин и постепенно высвобождается в синаптическую щель, поддерживая адекватное функциональное состояние нейронов полосатого тела и других базальных ганглиев [9–11].

Практически у всех больных с БП леводопа эффективно уменьшает выраженность основных симптомов заболевания — гипокинезии, ригидности, тремора. Более того, ответ пациента на назначение леводопы в виде регресса показателей двигательных симптомов шкалы UPDRS на 25–30% относительно исходного уровня является одним из диагностических критериев самой БП [12]. Отсутствие эффекта при приеме адекватных доз препарата (в среднем 750 мг/сут) заставляет задуматься о вторичном паркинсонизме (сосудистый, лекарственный, посттравматический) или его атипичных вариантах (болезнь диффузных телец Леви, мультисистемная атрофия, супрануклеарный паралич, кортико-базальная дегенерация).

Эффективность леводопы сохраняется на всем протяжении болезни. Другое дело, что прогрессирование заболевания и практически тотальная гибель нейронов в черной субстанции приводят к тому, что возможности переработки леводопы меняются. Леводопа все больше трансформируется в клетках, например серотониновых нейронах, не обладающих способностью к постепенному высвобождению дофамина (буферный механизм). В результате возникают колебания концентрации нейротрансмиттера в синаптической щели — от высокой, после приема препарата, до критически низкой, через несколько часов. Стимуляция постсинаптических дофаминовых рецепторов превращается из тонической в пульсирующую. Кроме того, на фоне хронического недостатка дофамина развивается денервационная гиперчувствительность дофаминовых рецепторов, а в дальнейшем — изменения экспрессии различных генов и синтеза белков, относящихся к разнообразным сигнальным каскадам (энкефалин, динарфин), запускаются механизмы дезадаптивной нейропластичности. Подобные изменения лежат в основе нарушений моторного ответа на леводопу — моторных флуктуаций и дискинезий. Кроме того, прогрессирование болезни сопровождается изменением активности других нейротрансмиттерных систем (норадренергических, холинергических, серотонинергических), с которыми связано нарастание симптомов, не чувствительных к леводопе (постуральные нарушения, вегетативная дисфункция, психические расстройства и др.).

Вопрос о нейротоксичности леводопы давно ушел в прошлое. Ряд клинических исследований [13–15] и сам факт увеличения продолжительности жизни больных, получающих леводопу, опровергли первоначальные предположения. Однако до сих пор дискутируются вопросы о времени начала леводопы-терапии, суточных дозах и формах применения.

В настоящее время большинство специалистов рекомендуют начинать терапию БП, особенно у молодых пациентов, не с препаратов леводопы. Предпочтение отдается ингибиторам моноаминоксидазы В и агонистам дофаминовых рецепторов (АДР). Исключение составляют больные старше 70–75 лет. У этой категории больных леводопу лучше использовать для начальной терапии по нескольким причинам. Во-первых, это самый эффективный препарат для коррекции моторных симптомов, во-вторых, пожилые пациенты хуже переносят комбинации препаратов, необходимые для достижения терапевтического эффекта, при этом повышается риск побочных эффектов, в-третьих, лекарственные дискинезии и моторные флуктуации с возрастом развиваются реже, а их выраженность значительно меньше [16]. Кроме того, леводопа должна быть препаратом первого ряда при наличии у больного выраженных когнитивных расстройств. У молодых пациентов леводопу обычно присоединяют к терапии в среднем через 3–5 лет [17]. Оптимальным сроком назначения леводопы считают конец 2-й, начало 3-й стадии заболевания. В исследовании А.Н. Rajput [18] показано, что увеличение продолжительности жизни на фоне терапии препаратами леводопы достигается только при относительно раннем ее назначении (на стадии 2,5), в этом случае продолжительность 3-й стадии удлиняется почти в 3 раза. При более позднем начале терапии леводопой пациент не получает того значимого

эффекта от препарата, который нередко обозначается в литературе как «медовый месяц». Как правило, при позднем назначении леводопы приходится использовать более высокие эффективные дозы, соответственно, риск развития лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций существенно возрастает [19]. Кроме того, надежды на предупреждение риска лекарственных осложнений при использовании АДР не оправдались. Результаты долгосрочных исследований с прамипексолом, ропинеролом убедительно продемонстрировали, что АДР могут обеспечить адекватный контроль симптомов паркинсонизма только в начальных стадиях, затем неизбежно приходится добавлять леводопу. При этом снижался риск только легких и умеренных дискинезий, тогда как выраженные и болезненные дискинезии наблюдались одинаково часто при стартовой терапии как АДР, так и леводопой [20].

Риск развития леводопа-индуцированных осложнений определяется рядом факторов: суточной дозой препарата, возрастом начала терапии, длительностью и тяжестью заболевания [21]. Долгое время считалось, что длительность приема леводопы также является фактором риска. Во многих статьях указывалось, что риск развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий повышается на 10% с каждым годом приема леводопы [21, 22]. Однако результаты недавно опубликованного исследования опровергли эти данные. В исследование были включены две группы пациентов с сопоставимой тяжестью, но разной продолжительностью болезни (1,8 года в 1-й группе и 4,2 года во 2-й) на момент начала терапии леводопой. Результаты анализа показали, что скорость развития моторных осложнений определялась продолжительностью заболевания и суточной дозой препарата, но не длительностью его приема [23].

Риск развития моторных осложнений выше у пациентов с ранним началом заболевания, с мутациями в гене *Parkin*, *PINK 1*, *DJ-1* [24, 25]. В ряде исследований отмечен больший риск развития дискинезий у женщин [25, 26]. Фармакогенетические исследования выявили, что определенные ассоциации генов, кодирующих метаболизм энзимов, участвующих в трансформации леводопы, дофаминового переносчика, дофаминового и опиоидного рецепторов, могут способствовать развитию моторных осложнений. Так, показано, что AA-генотип *r.S9G* в гене *DRD3* коррелирует с риском двухфазных дискинезий, но не дискинезий пика дозы. Наличие аллеля *rs4704559G* в гене *HOMER 1* ассоциируется со снижением частоты развития дискинезий [27, 28].

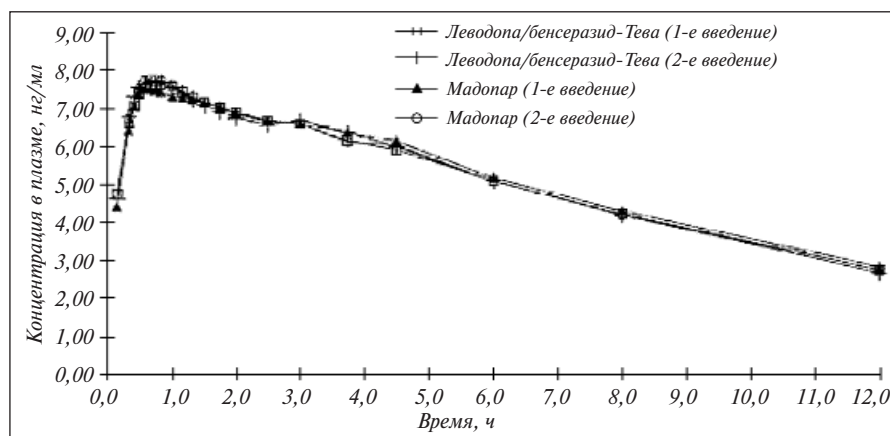
Начальные дозы леводопы колеблются от 300 до 600 мг/сут. Обычно не рекомендуют превышать суточную дозу леводопы более 1000 мг, так как это влечет за собой риск развития лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций. Наиболее показательным в этом отношении является масштабное мультицентровое исследование ELLDOPA. У пациентов, получавших леводопу в суточной дозе 150 мг, к концу 40-недельного периода исследования дискинезии развились в 3% случаев (как в группе плацебо), тогда как при приеме 600 мг/сут — в 16% [29]. Подбор эффективной дозы леводопы проводят индивидуально, ориентируясь на уровень двигательной активности. На наш взгляд, критериями адекватности дозы леводопы могут служить снижение мышечного тонуса, купирование

болевого синдрома в плече, ощущений стягивания в мышцах. При возникновении тошноты, колебаний АД на начальном этапе терапии снижают темп титрации дозы, рекомендуют прием леводопы после еды, а также на 10–14 дней назначают антагонист периферических дофаминовых рецепторов домперидон (мотилиум) 10 мг за 15–30 мин до приема леводопы.

Лечение препаратами леводопы предпочтительно начинать со стандартных форм, содержащих ингибитор ДДК карбидопу или бенсеразид. Поскольку выраженность периферических побочных эффектов (тошнота, рвота, гипотензия, боль в животе) зависит от степени блокирования фермента ДДК, то начинать терапию лучше с препаратов с большим содержанием ингибитора ДДК (4:1) — бенсеразида (леводора-бенсеразид). Вместе с тем имеет значение и индивидуальная переносимость терапии. Исследований, посвященных сравнению эффективности и переносимости двух комбинаций леводопы, практически нет. В 1976 г. было проведено тройное слепое контролируемое мультицентровое исследование с использованием леводопы-бенсеразида и леводопы-карбидопы [30]. Эффективность, безопасность и переносимость обоих препаратов были примерно одинаковы, за исключением дискинезий, которые чаще развивались при использовании леводопы-карбидопы [30]. В другом двойном слепом перекрестном исследовании продемонстрирована сопоставимость концентрации леводопы в плазме, а также симптоматического эффекта при использовании комбинации с бенсеразидом и карбидопой. Дискинезии развивались примерно с равной частотой, но тошнота и рвота регистрировались чаще при назначении леводопы-карбидопы [31]. Недавно появились работы, свидетельствующие об эффективности комбинации леводопа-ингибитор ДДК с большим содержанием ингибитора в соотношении 2:1 или даже 1:1 (450 мг/сут карбидопы). Отмечено увеличение периода «включения» без нарастания длительности инвалидизирующих дискинезий [32].

Сегодня на фармацевтическом рынке России имеется несколько вариантов леводопа-бенсеразида — мадопар и леводопа-бенсеразид («Тева», Израиль). Леводопа/бенсеразид-Тева является дженериковым препаратом, поэтому выгодно отличается от оригинального препарата ценой. Однако нередко при применении дженериков возникают опасения, что они хуже переносятся и обладают меньшей клинической эффективностью. Под термином «дженерик» понимают непатентованный препарат, являющийся воспроизведением оригинального, на который истек срок патентной защиты. Дженерики содержат то же активное лекарственное вещество и должны быть биологически и терапевтически эквивалентны исходному препарату.

Биоэквивалентность препарата леводопа/бенсеразид-Тева и мадопара сравнивалась в рандомизированном слепом четырех-перекрестном исследовании у здоровых добровольцев. Дополнительно проводили оценку, анализ и классификацию нежелательных реакций (НР) после приема препаратов. Скорость и степень абсорбции активных компонентов препарата леводопа/бенсеразид-Тева и мадопара оценивали при повторном введении одной дозы. Интервалы между введениями составляли не менее 14 дней. Результаты исследования показали сопоставимый временной профиль



Средняя концентрация леводопы — временной профиль ($n=48$ для первого введения и $n=44$ для второго введения) на фоне применения леводопы-бенсеразида и мадопара

пии препаратами леводопы. В исследование было включено 30 пациентов с верифицированным диагнозом БП. Препарат назначали на фоне предшествующей терапии, которая не менялась на всем протяжении исследования. Период наблюдения составил 12 нед. Для оценки эффективности использовались II и III часть шкалы UPDRS, шкала Хен—Яра, а также глобального клинического воздействия — улучшения и общего впечатления пациента. Суточная доза препарата подбиралась индивидуально, в зависимости от состояния пациента, и составляла от 250 до 750 мг, разделенная на 3 приема. На каждом приеме оценивали общее самочув-

Таблица 1. Частота побочных реакций при назначении леводопы/бенсеразид-Тева и мадопара у здоровых добровольцев

НР	Группа (n=62)	После приема одной дозы леводопы/бенсеразид-Тева	После приема одной дозы мадопара	После повторного приема леводопы/бенсеразид-Тева	После повторного приема мадопара
Сонливость	33 (53,2)	7	13	8	6
Тошнота	27 (43,5)	6	10	—	4
Приливы	23 (37,1)	11	8	1	2
Головокружение	20 (32,3)	4	11	—	1

Примечание. В скобках — процент больных.

Таблица 2. Динамика показателей по шкалам UPDRS и Хен—Яра при лечении леводопы/бенсеразид-Тева

Показатель	До лечения	2-я неделя терапии	После окончания исследования	Улучшение, %
Стадия по Хен—Яру	2,4±0,4	2,2±0,7	1,9±0,6	20,8
UPDRS III	24,3±8,6	23,5±6,4	19,7±7,7*	19
UPDRS II	15,8±5,3	13,1±4,6	12,1±4,1*	23,4

* $p<0,05$ — достоверность различий показателей на момент начала и окончания исследования.

средней концентрации препарата леводопы/бенсеразид-Тева и мадопара (см. рисунок), а также частоты и выраженности побочных реакций (табл. 1). Данные лабораторных тестов, жизненных показателей, электрокардиографии подтвердили отсутствие значимых изменений в состоянии здоровья участников исследования.

Для обобщения клинического опыта применения препарата леводопы/бенсеразид-Тева у специалистов по экстрапирамидной патологии проведено открытое многоцентровое исследование на базе 4 окружных отделений Москвы. Целью исследования явилась оценка эффективности и переносимости препарата леводопы/бенсеразид-Тева у больных с БП, нуждающихся в усилении тера-

пии пациента, контролировали АД, пульс, фиксировали побочные эффекты.

У 13 (20%) пациентов, включенных в исследование, была акинетико-ригидная форма БП, у 17 (80%) — смешанная форма. Возраст больных колебался от 58 до 74 лет, среди них было 18 мужчин и 12 женщин. Степень тяжести БП не превышала 2,5 балла по шкале Хен—Яра; длительность заболевания — не более 3 лет. Средняя доза препарата составила 450 ± 75 мг/сут. Коррекция дозы леводопы проводилась во время 2-го визита.

На фоне терапии леводопы/бенсеразид-Тева у пациентов отмечалось статистически достоверное улучшение двигательных показателей. Динамика показателей шкалы

UPDRS по разделам II («Двигательные нарушения») и III («Повседневная активность») представлена в табл. 2. Процент улучшения к концу исследования по III разделу шкалы UPDRS составил 19%, по II разделу — 23,4%. К концу исследования 72% пациентов отмечали хорошее или очень хорошее улучшение по шкале «Глобального клинического воздействия». Случаев отказа от терапии не было, все пациенты завершили исследование в срок. НР на 1-й неделе терапии леводопой зарегистрированы у 4 пациентов в виде тошноты, снижения аппетита, головокружения.

Степень выраженности НР была расценена как легкая. У 2 пациентов для уменьшения выраженности тошноты использовали антагонист периферических дофаминовых рецепторов домперидон по 1 таблетке за 30 мин до приема леводопы/бенсеразида. У всех пациентов НР прошли самостоятельно через 8–10 дней.

Таким образом, опыт применения леводопы/бенсеразид-Тева показал высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость препарата, что позволяет рекомендовать его для лечения различных стадий БП.

ЛИТЕРАТУРА

- Salat D, Tololsa E. Levodopa in Treatment of Parkinson's Disease: Current Status and New Developments. *J Parkinsons Dis.* 2013 Jan 1;3(3):255-69. doi: 10.3233/JPD-130186.
- Chaudhuri KR, Glough CG, Sethi KD. Parkinson's disease. *Health Press.* 2011;144:11-7.
- Poewe W, Antonini A. Novel formulation and modes delivery of levodopa. *Mov Disord.* 2015 Jan;30(1):114-20. doi: 10.1002/mds.26078. Epub 2014 Dec 5.
- Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology.* 2002 Feb 26;58(4 Suppl 1):S19-32.
- Blanchet PJ. The fluctuating parkinsonian patient — clinical and pathophysiological aspects. *Can J Neurol Sci.* 2003 Mar;30 Suppl 1:S19-26.
- Verhagen Metman LV, Konitsiotis S, Chase TN. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the why, where, and what. *Mov Disord.* 2000 Jan;15(1):3-8.
- Катунина ЕА, Авакян ГН, Титова НВ и др. Леводопы — от создания к новым разработкам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(4):110:97-103. [Katunina EA, Avakyan GN, Titova NV, et al. Levodopa — from creation to new developments. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010;(4):110:97-103. (In Russ.)].
- Karstaedt PJ, Pincus JH. Protein redistribution diet remains effective in patients with fluctuating parkinsonism. *Arch Neurol.* 1992 Feb;49(2):149-51.
- Голубев ВЛ, Левин ЯИ, Вейн АМ. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. Москва: Медпресс; 1999. 415 с. [Golubev VL, Levin YaI, Vein AM. *Bolezn' Parkinsona i sindrom parkinsonizma* [Parkinson's disease and Parkinsonian syndrome]. Moscow: Medpress; 1999. 415 p.]
- Шток ВН, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока. Москва: Медпресс-информ; 2002. С. 87-124. [Shtok VN, Fedorova NV. *Bolezn' Parkinsona. Ekstrapiramidnye rasstroistva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Parkinson's Disease. Extrapyramidal disorders: a Guide to diagnosis and treatment]. Shtok VN, editor. Moscow: Medpress-inform; 2002. P. 87-124.]
- Яхно НН. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона. Клиническая фармакология и терапия. 1994;(3-4):92-7. [Yakhno NN. Modern approaches to drug treatment of Parkinson's disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 1994;(3-4):92-7. (In Russ.)].
- Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Nov;69(5):590-4.
- Fahn S; Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson disease? *J Neurol.* 2005 Oct;252 Suppl 4:IV37-IV42.
- Kondo T. Levodopa therapy from the neuroprotection viewpoint. *J Neurol.* 2005 Oct;252 Suppl 4: IV32- IV36.
- Olanow CW. Levodopa: Effect on cell death and natural history of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Jan;30(1):37-44. doi: 10.1002/mds.26119. Epub 2014 Dec 11.
- Schrag A, Hovris A, Morley D, et al. Young vs old onset Parkinson's disease: Impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord.* 2015 Jan;30(1):37-44. doi: 10.1002/mds.26119. Epub 2014 Dec 11.
- Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in human brain: Their behaviour in extrapyramidal system diseases. *Klin Wochenschr.* 1960 Dec 15;38:1236-9.
- Rajput AH. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001 Oct;8(2):95-100.
- Левин ОС, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Москва: Медпресс-информ; 2012. С. 170-90. [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: Medpress-inform; 2012. P. 170-90.]
- Holloway R, Marek K, Biglan K, et al. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009 May;66(5):563-70. doi: 10.1001/archneur.66.1.nct90001.
- Aquino CC. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord.* 2015 Jan;30(1):80-9. doi: 10.1002/mds.26125. Epub 2014 Dec 8.
- Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M. Dissociating apathy and depression in Parkinson's disease. *Neurology.* 2006 Jul 11;67(1):33-8.
- Cilia R, Akpalu A, Stephen Sarfo F. The modern prelevodopa era of Parkinson disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014 Oct;137 (Pt 10):2731-42. doi: 10.1093/brain/awu195. Epub 2014 Jul 17.
- Thengnatt MA, Jancovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol.* 2014 Apr;71(4):499-504. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6233.
- Ku S, Glass GA. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia. *Mov Disord.* 2010 Jul 15;25(9):1177-82. doi: 10.1002/mds.23068.
- Hassan-Baer S, Molchadski I, Cohen OS. Gender effect on time to levodopa-induced dyskinesias. *J Neurol.* 2011 Nov;258(11):2048-53. doi: 10.1007/s00415-011-6067-0. Epub 2011 May 1.
- Lee JY, Cho J, Lee EK, et al. Differential genetic susceptibility in diphasic and peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Jan;26(1):73-9. doi: 10.1002/mds.23400. Epub 2010 Oct 13.
- Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Rieck M, et al. Association of common genetic variants of HOMER 1 gene with levodopa adverse effects in Parkinson's disease. *Pharmacogenomics J.* 2014 Jun;14(3):289-94. doi: 10.1038/tpj.2013.37. Epub 2013 Oct 15.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2498-508.
- Pakkenberg H, Birke-Smith E, Dupont E, et al. Parkinson's disease treated with Sinemet or Madopar. A controlled multicenter trial. *Acta Neurol Scand.* 1976 May;53(5):376-85.
- Rinne UK, Molsa P. Levodopa with benserazide or carbidopa in Parkinson's disease. *Neurology.* 1979 Dec;29(12):1584-9.
- Brod LS, Aldred JL, Nutt JG. Are high doses of carbidopa a concern? A randomized, clinical trial in Parkinson's disease. *Neurology.* 1979 Dec;29(12):1584-9.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валовая, дом 35. 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.

Рецензия на книгу

Фонякин А.В., Гераскина Л.А.
Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по гиполипидемической терапии.
 М.: ИМА-ПРЕСС, 2015. — 72 с.

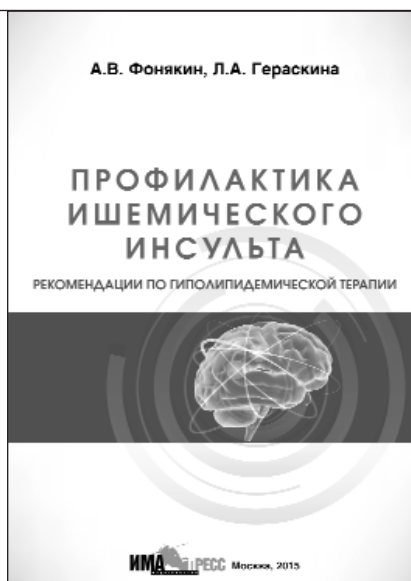
Review of the book

Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Prevention of ischemic stroke. Guidelines for lipid-lowering therapy.
 Moscow: IMA-PRESS, 2015. — 72 p.

Хронические цереброваскулярные заболевания, инсульт и его последствия являются наиболее острым вызовом современной медицины. С увеличением средней продолжительности жизни сосудистые заболевания нервной системы все чаще становятся причиной смерти и нарушения трудоспособности, неуклонно растет число больных, пострадавших от инсульта.

Очевидно, что поиск новых решений, направленных на предупреждение и лечение цереброваскулярных заболеваний и их осложнений, является актуальным для практических врачей — терапевтов, кардиологов, неврологов. В большинстве случаев цереброваскулярные заболевания патогенетически тесно связаны с атеросклерозом и атеротромбозом. Гиполипидемическая терапия получила признание и применяется в клинической практике в связи с очевидным влиянием на течение и исходы ишемической болезни сердца. Ингибиторы редуктазы ГМГ КоА (статины) — обширная группа новых лекарственных средств, изменяющих липидный обмен и проявляющих ряд плеiotропных эффектов, существенно влияющих на атерогенез. Очевидно, что гиполипидемическая терапия — одна из главных стратегий современной превентивной кардионеврологии. В последние десятилетия накоплен неоценимый опыт применения гиполипидемических средств для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. К сожалению, среди неврологов длительное время преобладал скептический взгляд на эффективность статинов для профилактики инсульта. Не существовало убедительных и обоснованных рекомендаций для применения гиполипидемических средств у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, в постинсультном периоде. Не хватало опыта и системных знаний для целенаправленного эффективного и безопасного назначения гиполипидемических препаратов. Не существовало убедительных данных, отражавших целесообразность использования статинов для первичной и вторичной профилактики инсульта.

В последние годы были опубликованы результаты крупных исследований, в которых доказана необходимость назначения статинов больным с высоким риском инсульта.



Установлена высокая эффективность «агрессивной» консервативной терапии у больных с сочетанной коронарной и цереброваскулярной патологией. Появились новые данные о применении статинов в остром периоде инсульта, при транзиторных ишемических атаках. Наступило время для обобщения накопившихся данных в виде полноценных рекомендаций, подготовленных специалистами, имеющими многолетний опыт исследований в области кардионеврологии.

Рекомендации, подготовленные сотрудниками лаборатории кардионеврологии Научного центра неврологии А.В. Фонякиным и Л.А. Гераскиной, по уровню разработки материала и анализа проблемы вполне можно охарактеризовать как моно-

графию. Структура издания способствует всестороннему изучению важной, практически значимой проблемы. Книга состоит из введения и четырех частей, разбитых на главы. Каждую главу завершают резюме и практические рекомендации, обобщающие изложенный материал. Эти предельно краткие обобщения, которые приводятся в тексте после доказательств и делают труд авторов именно рекомендациями — конкретными положениями по ведению больных, основанными на доказательствах.

Первая часть рекомендаций отражает современные представления о роли нарушений липидного обмена в атерогенезе. Этот раздел логически завершается главой «Общие принципы гиполипидемической терапии». Здесь убедительно обоснована тактика первичной лекарственной профилактики с помощью статинов, обсуждаются возможности и показания к применению гиполипидемической терапии. Вполне уместно в этом контексте детальное обсуждение всех возможностей оценки индивидуального риска. В данной главе подробно разработаны цели гиполипидемической терапии в зависимости от степени риска и уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Компетентность авторов в вопросах клинической оценки лабораторных данных позволила сформулировать предельно ясные, конкретные рекомендации по применению гиполипидемической терапии в зависимости от состояния липидного обмена и заболеваний, определяющих прогноз. Сформулировано понятие целевого уровня ЛПНП и предложены прин-

* Книга представлена на сайте: <http://rus.neicon.ru:8080/xmlui/handle/123456789/17536>

ципы ведения больных в тех случаях, когда достижение целевых уровней невозможно.

Авторы объективно оценивают эффективность и безопасность всех применяемых в клинической практике гиполипидемических средств — не только статинов, но и фибратов, ионообменных смол, препаратов никотиновой кислоты, полиненасыщенных жирных кислот.

Опираясь на результаты метаанализа, авторы подтверждают высокий превентивный потенциал статинов в отношении как коронарных событий, так и ишемического инсульта — снижение относительного риска инсульта на 22% определяет целесообразность стратегии гиполипидемической терапии в превентивной ангионеврологии. Принципиально важно, что обобщенные данные последних лет не подтверждают опасений, связанных с увеличением числа геморрагических осложнений при использовании статинов.

В итоге авторам удалось кратко сформулировать основные показания для гиполипидемической терапии в первичной профилактике инсульта: *«Использование статинов для первичной профилактики ишемического инсульта и всех сердечно-сосудистых событий наряду с диетой рекомендуется больным с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, доказанным атеросклерозом, умеренной или тяжелой хронической болезнью почек, выраженной гиперхолестеринемией (уровень холестерина ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л) и лицам, имеющим 10-летний риск сердечно-сосудистой смерти $\geq 5\%$ (SCORE) и сердечно-сосудистых осложнений $\geq 7,5\%$ ».*

Вторая часть рекомендаций посвящена пока мало известному неврологам методу применения статинов в остром периоде инсульта. Согласно современным представлениям, ишемический инсульт — сложный многокомпонентный клинический синдром, развивающийся во времени и пространстве. Ишемия мозга связана с каскадами взаимодействий компонентов крови, эндотелия, нейронов, глии и экстрацеллюлярных структур вещества мозга. Интенсивность указанных процессов и степень повреждения структур мозга определяют различную выраженность неврологического дефицита у больных, перенесших инсульт. Нейропротективные аспекты применения статинов изучены в последние годы. Вероятно, эффективность этого класса лекарственных средств связана с многочисленными плейотропными эффектами, в том числе противовоспалительным. Раннее назначение статинов улучшает исход заболевания, уменьшает вероятность острого коронарного синдрома. Авторы рекомендуют начинать лечение статинами в первые 24–48 ч после появления симптомов заболевания. Очень важными в практическом отношении представляются сведения о безопасности применения статинов в комбинации с тромболитической терапией.

Третья часть книги посвящена вторичной профилактике острых нарушений мозгового кровообращения. Ав-

торы рассматривают цели применения гиполипидемической терапии как общую задачу лечения больных, страдающих мультифокальным атеросклерозом. Опираясь на результаты новых исследований, они показывают необходимость междисциплинарного подхода к ведению больных, перенесших инсульт. Предупреждение острого коронарного синдрома становится важнейшей задачей лечения. В рекомендациях указаны оптимальные дозы и способы применения препаратов, что в значительной степени облегчает задачи практического врача. Представляется важным, что авторы не ограничились общепринятыми целевыми значениями ЛПНП для контроля эффективности гиполипидемической терапии. В специальной таблице указаны уровни общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов.

В четвертой части книги обсуждаются вопросы безопасности гиполипидемической терапии. Основываясь на обобщениях результатов крупных исследований, авторы приходят к выводу о том, что весьма распространенное мнение о значительной частоте побочных эффектов статинов сильно преувеличено. Даже при использовании высоких доз аторвастатина повышение активности печеночных ферментов отмечалось только у 1,3% больных. Это касается и частоты повреждения структур нервной системы. Важный вывод, который содержат рекомендации: статины не ухудшают память и когнитивные функции.

Таким образом, издание «Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по гиполипидемической терапии» является полным, основанным на доказательствах обобщением стратегии гиполипидемической терапии в предупреждении и лечении цереброваскулярных заболеваний. Рекомендации опираются на опыт применения статинов и других гиполипидемических средств в кардиологии и неврологии. Разрозненные сведения и многочисленные противоречия в отношении применения статинов в рамках первичной профилактики, в остром периоде инсульта согласованы и устранены. Рекомендации по практическому применению лекарственных препаратов при разных клинических сценариях систематизированы и адаптированы для широкого круга врачей — неврологов, кардиологов, врачей общей практики. Авторами проделана огромная аналитическая работа, результаты которой в ближайшие годы будут использованы практическими врачами, что, несомненно, улучшит качество ведения огромного числа больных, страдающих цереброваскулярными заболеваниями.

Е.А. Широков, руководитель службы превентивной ангионеврологии СТОП-ИНСУЛЬТ ЦЭЛТ, доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины Первого Московского медицинского университета им. И.М.Сеченова (курс новых медицинских технологий)

К 90-летию Давида Рувимовича Штульмана

25 сентября исполнилось бы 90 лет одному из самых значительных неврологов России Давиду Рувимовичу Штульману. Не обладая ни административным влиянием, ни громкими академическими званиями, Давид Рувимович оказал неизгладимое влияние на формирование нескольких поколений отечественных неврологов.

В 1952 г. Д.Р. Штульман с отличием закончил I Московский медицинский институт (ныне Первый Московский государственный медицинский университет) и был распределен в г. Рузаевку Мордовской АССР, где стал работать врачом-неврологом. В 1956 г. он возвращается в Москву и поступает в ординатуру при кафедре нервных болезней I Московского медицинского института, которой тогда руководил профессор Е.К. Сепп. После окончания ординатуры Давида Рувимовича оставляют работать штатным врачом в Клинике нервных болезней. Одновременно он выполняет обязанности ассистента кафедры и трудится над кандидатской диссертацией. В 1961 г. он защищает кандидатскую диссертацию на тему «Злокачественный экзофтальм как диэнцефальный синдром» (следует напомнить, что в 1958–1960 гг. кафедрой руководил создатель учения о диэнцефальном синдроме профессор Н.И. Гращенков). В 1964 г. Д.Р. Штульман становится штатным ассистентом и лишь спустя еще 20 лет — доцентом кафедры нервных болезней.

В течение нескольких десятилетий Д.Р. Штульман успешно вел студенческий научный кружок. Из кружка «вышли» многие яркие специалисты, составлявшие в разные годы элиту отечественной неврологии. Давид Рувимович обладал не только глубочайшими познаниями в неврологии и смежных дисциплинах, огромнейшим практическим опытом, но и удивительным клиническим чутьем, своего рода «абсолютным неврологическим слухом». Это позволяло ему безошибочно и виртуозно ставить диагнозы в трудных случаях, основываясь на внешне малозначительных клинических деталях.

Д.Р. Штульман был автором и редактором нескольких важнейших для отечественной неврологии монографий, руководств, справочников, многие из которых сохраняют популярность и продолжают переиздаваться и после его ухода. Отдельного разговора заслуживает неповторимый литературный стиль Давида Рувимовича. Он был действительно литературным, даже если речь шла о небольшой записи в амбулаторной карте. Построение фразы отличалось лапидарностью, завершенностью, по сути это была формула, которая четко высвечивала суть проблемы, и при этом ее авторство было узнаваемо с первых слов. До сих пор испытываешь удовольствие, перечитывая статьи Давида Рувимовича. По нынешним временам их было немного — около 100, но большинство статей



становились событием, несли на себе печать новизны и оригинальности. Нельзя не сказать о широте неврологических интересов, проявлявшейся в выборе тем научных работ: от неврологических осложнений заболеваний щитовидной железы до нейросифилиса, от порфирии и заболеваний периферической нервной системы до черепно-мозговой травмы и проблемы эвтаназии.

В 1990 г. кафедру нервных болезней возглавил профессор Н.Н. Яхно. Клиника зажила новой жизнью, в которой Давид Рувимович чувствовал себя легко и естественно, продолжая оставаться своего рода «визитной карточкой», хранителем традиций клиники. Он становится профессором кафедры, ведет большую клиническую, консультативную, научную и педагогическую работу. Редакторский талант по-новому раскрылся в работе над «Неврологическим журналом», который с 1996 г. стал выходить под руководством Н.Н. Яхно. Журнал сразу завоевал популярность у врачей и научных работников, чему в немалой степени способствовали талант, опыт и знания Давида Рувимовича.

Благодаря мудрости, тактичности, невероятной для его статуса отзывчивости и доброжелательности Давид Рувимович обладал огромной человеческой притягательностью. К нему часто приходили не только за профессиональными консультациями, но и за житейским советом. Давид Рувимович при необходимости мог жестко отстаивать принципиальные позиции, но делал это интеллигентно и остроумно, без ненужной конфронтации. Основным его увлечением, несомненно, была работа. Он беззаветно служил неврологии, но никогда не замыкался в ней, его интересы были значительно шире. С Давидом Рувимовичем можно было поговорить и даже поспорить о политике, истории и литературе, философии и спорте. В разговоре на любую тему он демонстрировал энциклопедическую образованность и оригинальность суждений, что имело огромное воспитательное значение.

В последние годы жизни Давид Рувимович тяжело болел, но и в этой ситуации он показывал пример мужественного отношения к недугу. Д.Р. Штульман умер в 2000 г., уже 15 лет его нет с нами. Сын Давида Рувимовича Александр и дочь Елена продолжают семейную династию и работают врачами. Идеи, профессиональные и нравственные принципы Давида Рувимовича продолжают жить в его многочисленных учениках — они по-прежнему сверяют жизнь с Учителем, который не просто научил их приемам неврологического осмотра, а приучил самостоятельно мыслить, «вдохнув в их легкие воздух свободы».

Профессор О.С. Левин