

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместители главного редактора

к.м.н., доцент Н.Л. Зуйкова
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. Л.Л. Корсунская (Евпатория)
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 Майковский, президент Противозипелитической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Эвжен Ружицка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перунка, профессор, президент Международной противозипелитической лиги, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editors-in-Chief

N.L. Zuykova, PhD
Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

2016, том 8, №

1

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, психиатрия, психосоматика.
2015;8(1):1–96.

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

ЛЕКЦИЯ

Чечет Е.А., Парфенов В.А.

Ведение пациентов с болью в шее	4
---------------------------------------	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

*Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю.,
Цыган Н.В., Полушин А.Ю., Андреев Р.В., Мирная Д.А.*

Возможности мультимодальной нейровизуализации для оптимизации тромболитической терапии при ишемическом мозговом инсульте	9
---	---

Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В.

Взаимосвязь враждебности с информированностью о здоровье и другими психосоциальными факторами в открытой популяции женщин 25–64 лет в Новосибирске	16
---	----

Тювина Н.А., Коробкова И.Г.

Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа	22
--	----

Зенкевич А.С., Филатова Е.Г., Латышева Н.В.

Мигрень и боль в шее: механизмы коморбидности	29
---	----

Вильянов В.Б., Кобозев Г.Н.

Полиморфизм гена <i>SNAP-25</i> и когнитивный ресурс у больных с последствиями инсульта	35
---	----

*Власенко С.В., Кушнир Г.М., Голубева Т.Ф.,
Османов Э.А., Страшко Е.В.*

Изменения спастических мышц у больных детским церебральным параличом по данным ультразвукового исследования	39
--	----

Булюбаши И.Д., Баишта О.С.

Факторы, определяющие социальную (межличностную) поддержку у пациентов с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы	43
--	----

Медведев В.Э.

Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность	49
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Антоненко Л.М., Парфенов В.А.

Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения	56
--	----

ОБЗОРЫ

Домашенко М.А.

Геморрагический инсульт и оральные антикоагулянты: что делать?	61
--	----

Данилов Д.С., Магомедова Д.О., Мацнева М.Е.

Обоснованность применения антидепрессантов при лечении шизофрении (современный взгляд на проблему с позиции доказательной медицины)	71
--	----

Лац Н.Ю., Бойко А.Н.

Утомляемость при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции	82
---	----

Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В., Волков А.Ю.

Синергичные нейротрофические эффекты пирацетама и тиротриазолина	86
--	----

Пизов Н.А., Пизова Н.В.

Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний	90
--	----

L E C T U R E

Chechet E.A., Parfenov V.A.

Management of patients with neck pain	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

Odinak M.M., Voznyuk I.A., Yanishevsky S.N., Golokhvastov S.Yu,

Tsygan N.V., Polushin A.Yu., Andreev R.V., Mirnaya D.A.

Opportunities in multimodal neuroimaging for optimizing thrombolytic therapy for ischemic stroke	9
--	---

Gafarov V.V., Panov D.O., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V.

An association of hostility with awareness of health and other psychosocial factors in an open female population aged 25–64 years in Novosibirsk	16
---	----

Tyuvina N.A., Korobkova I.G.

Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II	22
--	----

Zenkevich A.S., Filatova E.G., Latysheva N.V.

Migraine and neck pain: Mechanisms of comorbidity	29
---	----

Vilyanov V.B., Kobozev G.N.

SNAP-25 gene polymorphism and cognitive resource in patients with stroke sequels	35
--	----

Vlasenko S.V., Kushnir G.M., Golubeva T.F., Osmanov E.A., Strashko E.V.

Changes in spastic muscles of patients with infantile cerebral palsy according to ultrasound findings	39
---	----

Boulyubash I.D., Bashta O.S.

Factors determining social (interpersonal) support in patients with vertebro-spinal cord injury	43
---	----

Medvedev V.E.

Dysmorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity	49
--	----

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

Antonenko L.M., Parfenov V.A.

A specialized approach to diagnosing and treating vertigo	56
---	----

R E V I E W S

Domashenko M.A.

Hemorrhagic stroke and oral anticoagulants: What is to be done?	61
---	----

Danilov D.S., Magomedova D.O., Matsneva M.E.

The rationale for antidepressants in the treatment of schizophrenia:

A modern view on the problem in the context of evidence-based medicine	71
--	----

Lashch N.Yu., Boiko A.N.

Multiple sclerosis-related fatigue and possibilities of its correction	82
--	----

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V., Volkov A.Yu.

Synergistic neurotrophic effects of piracetam and thiotriazoline	86
--	----

Pizov N.A., Pizova N.V.

Role of lipoprotein (a) in the development of ischemic stroke and other cardiovascular diseases	90
---	----

Чечет Е.А., Парфенов В.А.

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

Ведение пациентов с болью в шее

Боль в шее (цервикалгия) занимает одно из ведущих мест среди причин обращаемости в амбулаторной практике, 75% людей хотя бы раз в жизни испытывали боль в шее. В большинстве случаев боль в шее регрессирует, однако почти у половины пациентов она повторяется. Представлены данные о факторах риска, механизмах, течении и прогнозе цервикалгии. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики, обследования, а также подходы к лечению у таких пациентов. При ведении пациентов с острой цервикалгией наиболее эффективны нестероидные противовоспалительные препараты. Пациентам с хронической цервикалгией показаны лечебная гимнастика и мануальная терапия. Представлены данные об эффективности и безопасности мелоксикама при острой и хронической цервикалгии.

Ключевые слова: цервикалгия; шейная радикулопатия; цервикобрахиалгия; мелоксикам.

Контакты: Елена Александровна Чечет; chechetlana@gmail.com

Для ссылки: Чечет ЕА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с болью в шее. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:4–8.

Management of patients with neck pain

Chechet E.A., Parfenov V.A.

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

Neck pain (cervicalgia) occupies one of the leading places among the reasons for outpatient visits, 75% of people have experienced neck pain at least once in their lives. In most cases, neck pain regresses; however, it recurs in almost one half of patients. The paper gives data on the risk factors, mechanisms, course, and prognosis of cervicalgia. It discusses the issues of differential diagnosis, examination, and approaches to treating this condition in these patients. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are most effective in treating patients with acute cervicalgia. Therapeutic exercises and manual therapy are indicated in patients with chronic cervicalgia. There is evidence on the efficacy and safety of meloxicam for the management of acute and chronic cervicalgia.

Keywords: cervicalgia; cervical radiculopathy; cervical brachialgia; meloxicam.

Contact: Elena Aleksandrovna Chechet; chechetlana@gmail.com

For reference: Chechet EA, Parfenov VA. Management of patients with neck pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;(8)1:4–8.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-4-8>

Эпидемиология

Согласно исследованию глобального бремени болезней, боль в шее (цервикалгия) занимает 4-е место по количеству лет, прожитых с инвалидизацией [1]. В большинстве эпидемиологических исследований ежегодная заболеваемость оценивается в 15–50% (в среднем – 37,2%) [2, 3]. Около 70% людей хотя бы раз в жизни испытывали боль в шее [3]. В большинстве случаев острые эпизоды цервикалгии разрешаются самостоятельно или на фоне лечения. Тем не менее примерно 50–75% пациентов на протяжении последующих лет отмечают повторение боли в шее [4]. Цервикалгией наиболее часто страдают женщины 35–49 лет [3]. С возрастом частота обострений значительно увеличивается [4]. Боль в шее нередко сочетается с рядом патогенетически связанных с ней нарушений. К наиболее частым коморбидным нарушениям относятся головная боль, боль в нижней части спины, артралгии и депрессия.

Факторы риска

Факторы риска боли в шее включают наследственную предрасположенность, различные психические расстройства (депрессия, тревожные расстройства), нарушения сна,

курение и сидячий образ жизни [5]. В ряде эпидемиологических исследований подтверждается наличие положительной связи между болью в шее и плече (цервикобрахиалгия) и высоким индексом массы тела [5]. К специфическим факторам риска цервикалгии относят черепно-мозговые, хлыстовые и некоторые спортивные травмы (например, во время борьбы, игры в хоккей, футбол).

Повышенный риск развития цервикалгии отмечается у медицинских и офисных работников, программистов, а также у тех, кто занят ручным трудом [2]. К важным производственным факторам относятся низкая удовлетворенность трудом и неблагоприятный социально-психологический климат в коллективе [6].

Принципы классификации и патофизиологические механизмы

По длительности выделяют острую (до 6 нед), подострую (от 6 нед до 3 мес) и хроническую (более 3 мес) цервикалгию, а в зависимости от причины – неспецифическую боль в шее, шейную радикулопатию и специфическую боль.

Неспецифическую боль в шее связывают с активацией болевых рецепторов (ноцицепторов) различных структур

позвоночника (наружное фиброзное кольцо межпозвоночного диска, капсулы фасеточных суставов) и его опорных элементов (передние и задние продольные связки, паравертебральные мышцы) на шейном уровне [7]. Шейная радикулопатия возникает вследствие компрессии спинномозгового корешка грыжей межпозвоночного диска, остеофитами или гипертрофированными фасеточными суставами, ее причиной также могут быть шейный стеноз, спондилолистез [7].

Особенности течения и прогноз

D.R. Gore и соавт. [8] в течение 10 лет наблюдали за пациентами с впервые возникшей болью в шее и пришли к заключению, что сохранение и частое повторение боли были связаны с ее высокой интенсивностью, наличием шейной радикулопатии. По данным 14-летнего ретроспективного популяционного эпидемиологического анализа, проведенного в клинике Майо и включавшего пациентов с шейной радикулопатией, частые повторные цервикалгии отмечались у трети пациентов (31,7%) [2].

Облегчение симптомов шейной радикулопатии без лечения можно объяснить самопроизвольным регрессом грыжи межпозвоночного диска. Об этом свидетельствуют результаты небольших исследований, которые показали значительное уменьшение размеров грыжи шейных дисков в 40–76% случаев при повторных исследованиях [9, 10]. Это согласуется с ранее полученными данными о регрессе грыжи диска поясничного отдела позвоночника [11]. Важную роль мышечного, связочного и суставного компонентов боли демонстрирует то, что более чем у половины пациентов с шейным стенозом отмечается постепенное клиническое улучшение или стабилизация состояния, при этом не наблюдается каких-либо изменений дисков и выраженности стеноза [2].

Дифференциальная диагностика

В большинстве случаев тщательно собранный анамнез позволяет предположить этиологию и исключить специфический характер цервикалгии, включая случаи отраженной боли от близлежащих органов (щитовидной железы, пищевода, лимфатических узлов, сердца, легких) [2, 7]. Для невропатической боли в шее (при стенозе позвоночного канала или грыже межпозвоночного диска) характерно распространение на одну или обе верхние конечности и, как правило, локализация в зоне одного или нескольких дерматомов. Поражение седьмого и шестого шейных спинномозговых корешков встречается наиболее часто [7]. Распространение боли на область затылка может наблюдаться при патологическом процессе в атлантоаксиальных, атлантозатылочных, фасеточных суставах и шейных дисках [12].

Выяснение факторов, облегчающих или усугубляющих болевой синдром, также помогает оценить необходимость дополнительных методов исследования. Одностороннее усиление симптомов цервикалгии при повороте или наклоне головы может указывать на корешковую природу боли или фасеточный синдром [13]. Вместе с тем нарастание боли на противоположной повороту головы стороне позволяет предположить ее скелетно-мышечный (миофасциальный) характер [2]. Поскольку одной из самых частых причин фасеточного синдрома является артрит (ревматоидный артрит, спондилоартрит и др.), часть пациентов нередко со-

общают об утренней скованности. Усиление боли в руке при наклоне головы назад может быть следствием уменьшения площади позвоночного канала при шейном центральном стенозе; в отличие от этого усугубление симптомов при наклоне головы вперед позволяет предположить дискогенную природу цервикалгии (радикулопатию) или фораминальный стеноз [13–15].

Облегчение боли при отведении плеча выше горизонтального уровня указывает на шейную радикулопатию [13, 16]. Этот диагностический маневр может быть использован для дифференциальной диагностики корешковых синдромов с другими причинами цервикобрахиалгии, при которых отведение плеча, как правило, усугубляет боль. Необходимо отметить, что синдром верхней грудной апертуры нередко ошибочно принимают за шейную радикулопатию. Данный термин используют при компрессии плечевого сплетения и/или подключичной артерии и вены между ключицей и I/шейным ребром (в грудной апертуре) или в межлестничном треугольнике (шейная апертура) [17]. Примерно в половине случаев цервикалгии предшествуют травмы или постоянные физические нагрузки. Комплекс симптомов при синдроме верхней грудной апертуры обычно наблюдается с одной стороны. Наиболее надежными тестами для установления диагноза служат стресс-тест с подниманием рук, проба Адсона и болезненность при пальпации межлестничного треугольника или места прикрепления малой грудной мышцы [17].

Как правило, симптомы цервикалгии уменьшаются после отдыха и/или в положении лежа. Для исключения специфических причин боли в шее необходимо рассмотрение так называемых красных флажков – признаков серьезной патологии: злокачественных новообразований, первичных неврологических заболеваний, инфекций и др. (см. таблицу) [2, 7].

В некоторых случаях указание на предшествующую травму (спортивную, производственную, боевую) и детали дорожно-транспортного происшествия помогают определить источник боли [2]. Особую роль в этом плане играют хлыстовые травмы шеи. Они возникают вследствие чрезмерной флексии с последующей экстензией (либо в обратном порядке) с ротационным компонентом или без него. В результате хлыстовой травмы могут развиваться растяжение и надрыв опорных структур (капсул фасеточных суставов, передней и задней продольных связок, межпозвоночных дисков и т. д.). Однако 10-летний анализ пациентов с хлыстовой травмой показал, что связь между цервикалгией и данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) отсутствует [18]. По мнению ряда авторов, длительное сохранение боли в шее после травмы, как правило, обусловлено комплексом психогенных и социальных факторов, а также «тревожным ожиданием» появления симптомов и их прогрессирования [19].

Объективное обследование и инструментальные методы исследования

Анализ данных анамнеза и физикального объективного обследования пациентов с цервикалгией проводится для исключения ее специфической причины, а также позволяет определить дальнейшую тактику врача [7].

Скелетно-мышечные боли, как правило, сопровождаются ограничением объема движений в шее. При этом про-

Признаки серьезного заболевания («красные флажки») при боли в шее [2]

«Красные флажки»	Возможные причины	Сопутствующие симптомы
Травма (например, падение с высоты, дорожно-транспортное происшествие, хлыстовая травма)	Компрессионный перелом позвоночника, травма/фистула спинного мозга, разрыв/растяжение связок	Нарушение сознания, когнитивные нарушения, головная боль, очаговые неврологические симптомы
Ревматоидный артрит, синдром Дауна, спондилоартропатия	Подвывих атлантаоаксиального сустава	Повышенная утомляемость, нарушения походки, ограничения объема движений в шее, артрогенная кривошея, спастичность, чувствительные нарушения, симптомы поражения верхнего мотонейрона
Симптомы, свидетельствующие о генерализации патологического процесса	Метастазы, инфекционный процесс, системные ревматические заболевания	Потеря массы тела, лихорадка неясного генеза, анорексия, отягощенность по злокачественным новообразованиям (из семейного анамнеза, анамнеза заболевания), боль в суставах и скованность, изменения лабораторных показателей
Признаки инфекционного процесса	Спинальный эпидуральный абсцесс, спондилит, менингит	Лихорадка, скованность в области шеи, фотофобия, повышение уровня лейкоцитов
Признаки поражения верхнего мотонейрона	Компрессия спинного мозга, демиелинизирующие заболевания	Патологические знаки, оживление глубоких рефлексов, спастичность, недержание мочи, сексуальная дисфункция
Возраст до 20 лет	Врожденные аномалии: дизрафия позвоночника (незаращение тел, дуг позвонков), болезнь Шейермана—Мау, (остеохондропатия позвоночника); состояния, связанные с наркотической зависимостью, приемом психоактивных веществ	Стигмы дизэмбриогенеза, плохо контролируемый сахарный диабет, эпилепсия и ее лечение во время беременности матери (для дизрафии); злоупотребление психоактивными веществами: мужской пол, низкая успеваемость в школе, депрессия и другие психические расстройства
Боль в груди, обильное потоотделение, одышка	Ишемия миокарда, инфаркт	Тошнота, иррадиация боли по внутренней поверхности левой руки
Возраст старше 50 лет	Метастазы, компрессионные переломы позвоночника, расслоение сонной/позвоночной артерии	Наследственная отягощенность по злокачественным новообразованиям или эти заболевания в анамнезе; односторонняя острая боль в шее с ощущением «разрыва», головная боль, потеря зрения, симптом Горнера и другие неврологические симптомы

вокационные маневры часто оказываются полезны для выявления потенциальных источников боли [13–15].

В подавляющем большинстве случаев острой и хронической боли в шее нет необходимости в дополнительных инструментальных методах исследования [2]. У пациентов с подозрением на вертеброгенную патологию (например, спондилолистез, перелом) целесообразно выполнение рентгенографии в двух основных проекциях, а также с функциональными нагрузками в положении максимального сгибания и разгибания. МРТ и рентгеновская компьютерная томография рекомендуются при выявлении «красных флажков» (см. таблицу), наличии в неврологическом статусе симптомов поражения корешков или спинного мозга, при решении вопроса о необходимости хирургического вмешательства и в случае неэффективности консервативного лечения при хроническом болевом синдроме. Однако стоит иметь в виду, что дегенеративно-дистрофические изменения, протрузии и грыжи дисков в отсутствие каких-либо симптомов цервикалгии отмечаются у 60% пациентов после 40 лет и более чем у 80% после 60 лет [20].

Терапия

В настоящее время имеются убедительные данные о преимуществе комплексного подхода в лечении подострой

и хронической цервикалгии [21, 22]. Он представляет собой сочетание лечебной гимнастики, мануальной терапии, когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и различных образовательных программ для пациентов. Эффективны физические упражнения на укрепление и растяжение мышц верхнего плечевого пояса [23]. КПТ основывается на выявлении «неправильных» представлений о причинах цервикалгии, коррекции дезадаптивных стратегий преодоления боли, формировании правильного образа жизни и устранении типичных провоцирующих факторов (хронические перегрузки, неправильная организация рабочей зоны и др.). Образовательные программы включают общие рекомендации по постепенному увеличению физических нагрузок, обучение пациента приемам лечебной гимнастики и основам постизометрической релаксации.

В качестве лекарственной терапии рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол [24]. Показана эффективность миорелаксантов [2]. Учитывая, что традиционные неселективные НПВП характеризуются высоким риском развития желудочно-кишечных осложнений, предпочтительно назначение селективных НПВП. Одним из таких препаратов, преимущественно подавляющих активность изофермента циклооксигеназы 2 и положительно влияющих на

выраженность болевого синдрома, является мелоксикам¹, который реже вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, чем диклофенак, пироксикам и напроксен [25–27]. В недавнем систематическом обзоре, посвященном оценке риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, было показано, что мелоксикам безопаснее ибупрофена, напроксена, диклофенака, индометацина [28]. В отношении лечения скелетно-мышечной боли этот препарат обладает большой доказательной базой. В двойных слепых рандомизированных исследованиях показано, что по обезболивающему эффекту мелоксикам сопоставим с диклофенаком и превосходит целекоксиб [25, 29]. По сравнению с другими НПВП данный препарат не оказывают негативного влияния на хрящевую ткань, благодаря отсутствию ингибирования синтеза протеогликана хондроцитами и стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов [30]. Эта особенность имеет большое значение с точки зрения его применения у больных остеоартрозом и цервикалгией. В целом мелоксикам представляет собой один из наиболее эффективных и безопасных НПВП для лечения пациентов с болью в шее.

Данные об эффективности внутримышечного, внутривенного и периапикального и эпидурального введения лекар-

ственных препаратов при лечении цервикалгии и шейной радикулопатии противоречивы [2].

При клинически явном шейном стенозе вследствие межпозвоночной грыжи, наличии стойких и выраженных корешковых симптомов, неэффективности длительного (не менее 3–4 мес) комплексного лечения показано хирургическое вмешательство (фораменэктомия, дискэктомия, радикулолиз корешков, транспедикулярная фиксация и др.). При поражении атлантоокципитального сочленения и атлантоаксиальных суставов спондилодез способствует достоверному уменьшению боли [31].

Таким образом, боль в шее ограничивает жизнедеятельность и существенно ухудшает качество жизни пациентов. Факторы развития и хронизации цервикалгии во многом сходны с факторами риска других скелетно-мышечных и ревматических заболеваний. Выявление очаговых неврологических симптомов и настороженность в отношении «красных флажков» имеют ведущее значение при исключении специфических причин боли и решении вопроса о необходимости проведения инструментальных методов исследования. При лечении острой боли в шее целесообразно назначение НПВП. В случае подострой и хронической цервикалгии рекомендован комплексный подход, включающий лечебную гимнастику, КПТ и мануальную терапию.

¹ Оригинальный препарат — Мовалис®, ООО «Берингер Ингельхайм», Германия.

ЛИТЕРАТУРА

- Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013 Aug 14;310(6):591–608. doi: 10.1001/jama.2013.13805.
- Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc*. 2015 Feb;90(2):284–99. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.008.
- Son KM, Cho NH, Lim SH, Kim HA. Prevalence and risk factor of neck pain in elderly Korean community residents. *J Korean Med Sci*. 2013 May;28(5):680–6. doi: 10.3346/jkms.2013.28.5.680. Epub 2013 May 2.
- Carroll LJ, Hogg-Johnson S, van der Velde G. Course and prognostic factors for neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *J Manipulative Physiol Ther*. 2009 Feb;32(2 Suppl):S87–96. doi: 10.1016/j.jmpt.2008.11.013.
- Vincent HK, Adams MC, Vincent KR, Hurley RW. Musculo-skeletal pain, fear avoidance behaviors, and functional decline in obesity: potential interventions to manage pain and maintain function. *Reg Anesth Pain Med*. 2013 Nov-Dec;38(6):481–91. doi: 10.1097/AAP.000000000000013.
- Cote P, van der Velde G, Cassidy JD, et al. The burden and determinants of neck pain in workers: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *J Manipulative Physiol Ther*. 2009 Feb;32(2 Suppl):S70–86. doi: 10.1016/j.jmpt.2008.11.012.
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 368 p.]
- Gore DR, Sepic SB, Gardner GM, Murray MP. Neck pain: a long-term follow-up of 205 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1987 Jan-Feb;12(1):1–5.
- Maigne JY, Deligne L. Computed tomographic follow-up study of 21 cases of nonoperatively treated cervical intervertebral soft disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994 Jan 15;19(2):189–91.
- Mochida K, Komori H, Okawa A, et al. Regression of cervical disc herniation observed on magnetic resonance images. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998 May 1;23(9):990–5; discussion 996–7.
- Saal JA. Natural history and nonoperative treatment of lumbar disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Dec 15;21(24 Suppl):2S–9S.
- Dreyfuss P, Michaelsen M, Fletcher D. Atlanto-occipital and lateral atlanto-axial joint pain patterns. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994 May 15;19(10):1125–31.
- Rubinstein SM, Pool JJ, van Tulder MW, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of provocative tests of the neck for diagnosing cervical radiculopathy. *Eur Spine J*. 2007 Mar;16(3):307–19. Epub 2006 Sep 30.
- Malanga GA, Landes P, Nadler SF. Provocative tests in cervical spine examination: historical basis and scientific analyses. *Pain Physician*. 2003 Apr;6(2):199–205.
- Cook CE, Hegedus E, Pietrobon R, Goode A. A pragmatic neurological screen for patients with suspected cord compressive myelopathy. *Phys Ther*. 2007 Sep;87(9):1233–42. Epub 2007 Jul 17.
- Fast A, Parikh S, Marin EL. The shoulder abduction relief sign in cervical radiculopathy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989 May;70(5):402–3.
- Freischlag J, Orion K. Understanding thoracic outlet syndrome. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:248163. doi: 10.1155/2014/248163. Epub 2014 Jul 20.
- Matsumoto M, Okada E, Ichihara D, et al. Prospective ten-year follow-up study comparing patients with whiplash-associated disorders and asymptomatic subjects using magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(18):1684–1690.
- Котельников ГП, Эйлин ЕГ, Хабиров ФА и др. Хлыстовая травма шеи. Казанский медицинский журнал. 2011;92(2):240–3. [Kotel'nikov GP, Eidlin EG, Khabirov FA, et al. Whiplash neck injury. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2011;92(2):240–3. (In Russ.)].
- Matsumoto M, Fujimura Y, Suzuki N, et al. MRI of cervical intervertebral discs in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Br*. 1998 Jan;80(1):19–24.
- Gross AR, Goldsmith C, Hoving JL, et al. Conservative management of mechanical neck disorders: a systematic review. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1083–102. Epub 2007 Jan 15.
- Tsakitzidis G, Remmen R, Dankaerts W, Van Royen P. Non-specific neck pain and evi-

- dence-based practice. *European Scientific Journal* 2013 Jan; 9(3):1857-7881.
23. Kay TM, Gross A, Goldsmith CH. Exercises for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;8:CD004250. doi: 10.1002/14651858.CD004250.pub4.
 24. Bronfort G, Evans R, Anderson AV, et al. Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Jan 3;156(1 Pt 1):1-10. doi: 10.7326/0003-4819-156-1-201201030-00002.
 25. Hawkey C, Kahan A, Steinbrü K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):937-45.
 26. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX- inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):946-51.
 27. Wojtulewsky JA, Schattenkirchner M, Barselo P, et al. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996 Apr;35 Suppl 1:22-8.
 28. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
 29. Aghadavoudi O, Saryazdi HH, Shafa A, et al. Comparison of pre-emptive effect of meloxicam and celecoxib on post-operative analgesia: a double-blind, randomized clinical trial. *Middle East J Anaesthesiol*. 2015 Oct;23(3):289-94.
 30. Rainsford KD, Ying C, Smith FC. Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E2, and production of interleukin 1, 6, 8, in human and porcine explants in organ culture. *J Pharm Pharmacol*. 1997 Oct;49(10):991-8.
 31. Bogduk N. Neck and headaches. *Neurol Clin*. 2014 May;32(2):471-87. doi: 10.1016/j.ncl.2013.11.005. Epub 2014 Feb 28.

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.

Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В., Полушин А.Ю.,
Андреев Р.В., Мирная Д.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Возможности мультимодальной нейровизуализации для оптимизации тромболитической терапии при ишемическом мозговом инсульте

Основной задачей обследования пациентов перед проведением тромболитической терапии при ишемическом инсульте (ИИ) является своевременное выявление противопоказаний к использованию рекомбинантного тканевого активатора плазминогена.

Цель исследования — оценить возможности и преимущества применения мультимодальной магнитно-резонансной томографии (МРТ) для улучшения клинических исходов острого нарушения мозгового кровообращения, в частности за счет повышения эффективности и безопасности тромболитической терапии.

Пациенты и методы. Проанализирован опыт клинического применения мультимодальной МРТ головного мозга в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова у пациентов с инсультом с 2004 г. по настоящее время.

Результаты. На основании комплексной оценки результатов перфузионно-взвешенной МРТ головного мозга и транскраниальной доплерографии определены пять клинически значимых вариантов динамики перфузионных нарушений при ИИ: нормоперфузионный вариант; постишемическая гиперемия; персистирующая гипоперфузия; острая патологическая гиперперфузия; невосстановленная перфузия. При объеме необратимо поврежденной ткани по данным диффузионно-взвешенной МРТ $>60 \text{ см}^3$ в 1-е сутки инсульта ОШ¹ развития отека головного мозга в острейшем периоде заболевания составляет 39,4 (95% ДИ² 2,57–2436; $p < 0,05$). Вероятность геморрагической трансформации возрастает при измеряемом коэффициенте диффузии в области ядра формирующегося нелакунарного инфаркта $<35 \times 10^{-5} \text{ мм}^2/\text{с}$ в течение 1-х суток после дебюта заболевания ($p < 0,005$).

Заключение. Как показывают данные локальной клинической практики и результаты международных клинических исследований, мультимодальная МРТ головного мозга является надежным инструментом для детальной оценки ожидаемой эффективности и безопасности тромболитической терапии при ИИ. При выявлении персистирующей гипоперфузии оценка перфузионно-диффузионной разницы неинформативна для принятия решения о проведении тромболитической терапии. Оценка объема патологических изменений на диффузионно-взвешенных изображениях и измеряемого коэффициента диффузии в области ядра нелакунарного инфаркта на картах измеряемого коэффициента диффузии позволяет определить вероятность основных внутричерепных осложнений ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; тромболитическая терапия; мультимодальная нейровизуализация; перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; варианты динамики перфузионных нарушений; внутричерепные осложнения инсульта.

Контакты: Станислав Николаевич Янишевский; stasya71@yandex.ru

Для ссылки: Одинак ММ, Вознюк ИА, Янишевский СН и др. Возможности мультимодальной нейровизуализации для оптимизации тромболитической терапии при ишемическом мозговом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:9–15.

Opportunities in multimodal neuroimaging for optimizing thrombolytic therapy for ischemic stroke

Odinak M.M., Voznyuk I.A., Yanishevsky S.N., Golokhvastov S.Yu., Tsygan N.V., Polushin A.Yu., Andreev R.V., Mirnaya D.A.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044

The main purpose of examination of patients before thrombolytic therapy for ischemic stroke (IS) is to timely identify contraindications to the use of recombinant tissue plasminogen activator.

Objective: to estimate opportunities and benefits in applying multimodal magnetic resonance imaging (MRI) to improve clinical outcomes in acute stroke, among other processes, by enhancing the efficiency and safety of thrombolytic therapy.

Patients and methods. The clinical experience of the S.M. Kirov Military Medical Academy in using multimodal MRI of the brain since 2004 was analyzed in patients with stroke.

¹ОШ — отношение шансов.

²ДИ — доверительный интервал.

Results. Comprehensive assessment of the results of perfusion-weighted MRI of the brain and those of transcranial Doppler ultrasound identified five clinically significant variants of perfusion changes in IS: normal perfusion; postischemic hyperemia; persistent hypoperfusion; acute pathological hyperperfusion, and unrecovered perfusion. With an irreversible tissue damage volume of $>60 \text{ cm}^3$ on day 1 of stroke, as evidenced by diffusion-weighted MRI, the odd ratio for cerebral edema in the acutest period of the disease is 39.4% (95% CI 2.57–2436; $p < 0.05$). The risk of hemorrhagic transformation increases with a measured diffusion coefficient in the area of the nucleus of developing nonlacunar infarct $< 35 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sec}$ within the first 24 hours after disease onset ($p < 0.005$).

Conclusion. The data of local clinical practice and the results of international clinical trials show that multimodal MRI of the brain is a reliable tool for the detailed evaluation of the expected efficiency and safety of thrombolytic therapy for IS. When persistent hypoperfusion is detected, the determination of perfusion-diffusion mismatch is of no informative value in deciding on whether thrombolytic therapy can be performed. Estimating the volume of pathological changes on diffusion-weighted images and the measured diffusion coefficient in the area of the nucleus of developing nonlacunar infarct in the measured diffusion coefficient maps allows the risk of major intracranial complications due to IS to be identified.

Keywords: ischemic stroke; thrombolytic therapy; multimodal neuroimaging; perfusion-weighted magnetic resonance imaging; diffusion-weighted magnetic resonance imaging; variants of perfusion changes; intracranial complications due to stroke.

Contact: Stanislav Nikolaevich Yanishevsky; stasya71@yandex.ru

For reference: Odinak MM, Voznyuk IA, Yanishevsky SN et al. Opportunities in multimodal neuroimaging for optimizing thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;(8) 1:9–15.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-9-15>

Клинический исход острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в значительной степени зависит от правильного выбора тактики дифференцированной терапии и ее своевременного начала. Наиболее эффективным методом лечения ишемического инсульта (ИИ) является тромболитическая терапия, позволяющая за короткое время достичь значимого улучшения состояния пациента [1]. С позиций клинической патофизиологии, использование рекомбинантного тканевого активатора плазминогена позволяет увеличить вероятность реканализации и уменьшить вероятность реокклюзии, что лежит в основе успешной реперфузии и сохранения обратимо поврежденных клеток нервной ткани.

Наибольшей эффективностью обладает локальный (внутриартериальный) тромболитизис, однако его проведение возможно лишь в рамках хирургического лечения. Системный (внутривенный) тромболитизис может быть выполнен в отделении (блоке, палате) реанимации и интенсивной терапии с участием врача-невролога, что позволяет более широко использовать этот метод в рутинной неврологической практике. Зарубежный и отечественный клинический опыт убедительно доказал, что главным условием в первую очередь безопасности, а также эффективности тромболитизиса при ИИ является достаточная информативность предшествующего комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования пациента.

Основной задачей обследования перед проведением тромболитической терапии у пациентов с ИИ является своевременное выявление противопоказаний к использованию рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [2]. Нейровизуализация как ключевой метод диагностики в острейшем периоде нарушения мозгового кровообращения позволяет ответить на ряд вопросов [3]:

- 1) исключить заболевания и травмы головного мозга с псевдоинсультным течением;
- 2) исключить геморрагический инсульт;
- 3) ориентировочно оценить давность дебюта ИИ;
- 4) ориентировочно оценить риск геморрагической трансформации после тромболитической терапии при ИИ.

Информация, полученная по результатам нейровизуализации, позволяет быстро подтвердить предварительный диагноз ОНМК и определить его тип, что служит основанием для продолжения работы мультидисциплинарной бригады по проведению тромболитической терапии. При этом большое значение имеет опыт врача-рентгенолога, от которого зависит максимально быстрая организация проведения исследования и точная экспертная оценка полученных результатов.

В качестве метода нейровизуализации при ОНМК наиболее часто используют компьютерную томографию (КТ) головного мозга [4]. Возможность с высокой степенью достоверности исключить внутричерепное кровоизлияние и патологию головного мозга с инсультноподобным течением делает результаты КТ достаточными для предварительного решения о проведении тромболитизиса. По сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ) несомненными преимуществами КТ головного мозга являются [5]:

- быстрота выполнения;
- высокая чувствительность при диагностике острых внутричерепных кровоизлияний;
- отсутствие противопоказаний к выполнению исследования у большинства пациентов в острейшем периоде инсульта;
- хорошая оснащенность лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации компьютерными томографами;
- сравнительно низкая стоимость.

Эффективность тромболитической терапии зависит от скорости ее проведения, поэтому фактор времени является важным преимуществом КТ. Для сравнения: продолжительность выполнения КТ головного мозга составляет около 3 мин, МРТ головного мозга в T1- и T2-взвешенных режимах — около 6 мин, по мультимодальному протоколу (T1-, T2-, диффузионно-, перфузионно-взвешенные режимы, МР-ангиография) — 15–22 мин.

Вторым по частоте рутинного использования методом нейровизуализации в острейшем периоде нарушения моз-

гового кровообращения является МРТ головного мозга. На сегодняшний день мультимодальная МРТ позволяет быстро получить наиболее полное представление о состоянии вещества головного мозга, кровотока в магистральных артериях головы и церебральной перфузии в рамках «терапевтического окна» тромболитической терапии [6–9].

В 1995 г. в Клинике нервных болезней им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии (ВМА) им. С.М. Кирова впервые в Российской Федерации были открыты отделение нейрореанимации на 10 коек и отделение для больных с нарушениями мозгового кровообращения на 40 коек. 11 декабря 2005 г. сотрудниками клиники была успешно проведена первая в Санкт-Петербурге операция системного тромболитизиса с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (Актилизе®) в острейшем периоде ИИ [10]. Опыт клинического применения мультимодальной МРТ головного мозга в ВМА им. С.М. Кирова у пациентов с инсультом составляет более 10 лет (с 2004 г.), что позволяет подробно охарактеризовать возможности и преимущества использования этого метода диагностики с целью улучшения клинических исходов ОНМК, в частности за счет повышения эффективности и безопасности проведения тромболитической терапии.

По сравнению с КТ МРТ головного мозга дает существенно больше информации, актуальной для принятия решения о тромболитической терапии. Прежде всего, МРТ имеет более высокую чувствительность в диагностике демиелинизирующих, инфекционных и опухолевых заболеваний головного мозга. Средних размеров ишемический очаг по данным КТ визуализируется через 48–72 ч, по данным T2-взвешенных изображений — не ранее 6 ч, по данным диффузионно-взвешенных изображений — через 1–2 ч после дебюта инсульта. МР-ангиография сосудов головного мозга и перфузионно-взвешенная МРТ позволяют уже в первые минуты диагностировать соответственно нарушение кровотока в интракраниальных артериях и нарушение церебральной перфузии. Таким образом, результаты МРТ дают возможность уточнить, подтвердить или опровергнуть сведения анамнеза о времени дебюта инсульта и «терапевтическом окне» для тромболитической терапии. Например, выявление по данным T2-взвешенных изображений признаков ишемического очага, локализация которого сопровождается клинической картиной инсульта, может свидетельствовать об истечении «терапевтического окна» тромболитизиса. Отсутствие очага патологических изменений по данным диффузионно-взвешенных изображений позволяет косвенно подтвердить данные анамнеза о сроках дебюта инсульта менее 1 ч. Наличие очага, по размерам близкого к объему бассейна окклюзированного сосуда, заставляет предположить давний дебют и/или злокачественный характер течения инсульта, что является противопоказанием для проведения тромболитической терапии. В частности, при объеме необратимо поврежденной ткани по данным диффузионно-взвешенной МРТ $>60 \text{ см}^3$ в 1-е сутки инсульта ОШ развития отека головного мозга в острейшем периоде инсульта составляет 39,4 (95% ДИ 2,57–2436; $p<0,05$) [11]. К клинически значимым церебральным осложнениям ИИ также относится геморрагическая трансформация. Ее вероятность возрастает при измеряемом коэффициенте диффузии в области ядра формирующегося лакунарного инфаркта $<35 \times 10^{-5} \text{ мм}^2/\text{с}$ в течение 1-х суток после дебюта заболевания ($p<0,005$) [11].

Согласно современным представлениям, область задержки поступления контрастного вещества на перфузионно-взвешенных изображениях соответствует зоне нарушения церебральной перфузии, а область гиперинтенсивного сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях — ядру инфаркта и необратимому повреждению нервной ткани. Патфизиологической основой сочетанного использования перфузионно- и диффузионно-взвешенных режимов является представление о соответствии перфузионно-диффузионной разницы и пенумбры (ишемической полутени) области обратимого повреждения нервной ткани [12]. Поэтому основной задачей использования этих режимов с позиции тромболитической терапии является выявление перфузионно-диффузионной разницы [13]. Наличие существенной перфузионно-диффузионной разницы свидетельствует о ранних сроках после дебюта инсульта, сохранности пенумбры и «терапевтического окна», ожидаемой эффективности тромболитической терапии. Объем перфузионно-диффузионной разницы (по картам «time to peak» — ТТР — и диффузионно-взвешенным изображениям) $<90 \text{ см}^3$ в 1-е сутки инсульта более вероятно (ОШ 10,23; 95% ДИ 1,66–166,9; $p<0,05$) характеризуется благоприятным клиническим исходом в конце острого периода инсульта (способность пациента к самообслуживанию и повседневной деятельности >90 баллов по индексу Бартел) [11]. Важно отметить, что при оценке нарушений кровоснабжения по данным перфузионно-взвешенной МРТ следует отдавать предпочтение картам «mean transit time» (МТТ) и ТТР [14]. Отдельным противопоказанием для проведения тромболитической терапии является «быстрое улучшение состояния при остром ИИ или слабая выраженность симптомов к моменту начала инфузии». Наблюдение за пациентом позволит уточнить динамику состояния и наличие показаний для тромболитизиса, однако уменьшит его эффективность в связи с более поздним выполнением. В таких случаях выявление перфузионно-диффузионной разницы дает возможность в ранние сроки предположить дальнейшее нарастание тяжести симптомов и оценить пользу от проведения тромболитической терапии.

При определении ожидаемой эффективности тромболитической терапии важно учитывать патогенетические особенности заболевания, которые нашли отражение в ряде общепринятых классификаций патогенетических подтипов ИИ:

- классификация подтипов ИИ, созданная для оценки организации лечения инсульта (Trial of Organization in Acute Stroke Treatment, TOAST) [15];
- классификация подтипов ИИ уточненного генеза, разработанная в Научно-исследовательском институте неврологии Российской академии медицинских наук [16].

Для точного определения патогенетического подтипа ИИ может потребоваться дополнительное время (до нескольких дней), однако его с высокой вероятностью можно предсказать по результатам мультимодальной МРТ при поступлении пациента. Для тромболитической терапии наиболее важно исключить лакунарный подтип инсульта. Малый неврологический дефицит (<7 баллов по National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) в сочетании с отсутствием патологических изменений по данным нейровизуализации и наличием факторов риска болезни малых сосудов (сахарный диабет, артериальная гипертензия) позволяют предположить лакунарный инсульт и, соответственно, низкую эффективность тромболитической терапии. Одна-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Сравнительная клинико-инструментальная характеристика вариантов динамики перфузионных расстройств в острейшем периоде ИИ

Показатель	Вариант динамики перфузионных расстройств				
	Нормоперфузионный вариант I	Постинсультная гиперемия II	Персистирующая гипоперфузия III	Острая патологическая гиперперфузия IV	Невосстановленная перфузия V
Начало острейшего периода (1-е сутки)					
NIHSS, баллы	9–18	8–18	7–16	9–21	11–25
T2-ВИ	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
ДВИ	+	+	+	+	+
МТТ	↑	↑	↑	↑	↑
ТТР	↑	↑	↑	↑	↑
CBV	↓/↑	↓/↑	↓/↑	↓/↑	↓/↑
CBF	↓	↓	↓	↓	↓
Повреждение ГЭБ	—	—	—	+/-	—
Гематома	—	—	—	—	—
«Стоп-поток» по данным МР-ангиографии	+/-	+/-	+	+/-	+/-
УЗДГ	Асимметричный кровоток	Асимметричный кровоток	Коллатеральный кровоток	Асимметричный кровоток	Асимметричный кровоток
Конец острейшего периода (2–8-е сутки)					
NIHSS, баллы	7–14	5–13	5–12	13–24	12–27
T2-ВИ	+	+	+	+	+
ДВИ	+	+	+	+	+
МТТ	N	↑	↑	↑	↑
ТТР	N	↑	↑	↑	↑
CBV	N	↑	↑	↑	↓
CBF	N	N	N/↑	↑	↓
Повреждение ГЭБ	—	—	—	+	—
Гематома	—	—	—	+/-	—
«Стоп-поток» по данным МР-ангиографии	—	—	+	—	—
УЗДГ	Симметричный кровоток	Увеличение ЛСК, высокие RI, S/D	Коллатеральный кровоток	Увеличение ЛСК, низкие RI, S/D	Увеличение ЛСК, высокие RI, S/D
Ближайший прогноз	Благоприятный	Благоприятный	Относительно благоприятный	Неблагоприятный	Неблагоприятный

Примечание. Наличие (+) или отсутствие (–) изменений в данном режиме МРТ; перфузионный показатель в перифокальной области повышен (↑), снижен (↓) или не изменен (N) по сравнению с непораженным полушарием; ВИ – взвешенные изображения; ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения; CBF – cerebral blood flow; CBV – cerebral blood volume; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ЛСК – линейные скорости кровотока; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; RI – индекс циркуляторного сопротивления (индекс Пуросело); S/D – систолидиастолическое отношение (индекс Стюарта).

ко до 15% предположительно лакунарных инсультов в итоге оказываются кардиоэмболическими, что можно косвенно подтвердить при выявлении нескольких очагов патологических изменений по данным диффузионно-взвешенных изо-

бражений в острейшем периоде инсульта. Отсутствие перфузионно-диффузионной разницы при размере очага по данным диффузионно-взвешенной МРТ ≤1,5 см, а также отсутствие феномена «стоп-потока» по данным МР-ангиографии

сосудов головного мозга позволяют в ранние сроки подтвердить лакунарный подтип инсульта. Дополнительным критерием диагностики лакунарного инсульта является объем патологических изменений на диффузионно-взвешенных изображениях $<2,7 \text{ см}^3$ [11].

По мере расширения представлений о закономерностях церебральной перфузии при ОНМК продолжает увеличиваться число выявленных патогенетических подтипов ИИ. На основании комплексной оценки результатов перфузионно-взвешенной МРТ головного мозга и транскраниальной доплерографии определены пять клинически значимых вариантов динамики перфузионных расстройств в острейшем периоде ИИ (см. таблицу) [14].

При определении показаний к проведению тромболитической терапии следует исключить третий вариант динамики перфузионных расстройств в острейшем периоде ИИ — «персистирующую гипоперфузию» (см. рисунок), при котором этот метод лечения ИИ имеет низкую ожидаемую эффективность. В дебюте инсульта у таких пациентов выявляется перфузионно-диффузионная разница, которая, однако, не связана с наличием пенумбры, так как перфузионные нарушения отражают хроническую полушарную ишемию на фоне стеноокклюзирующего поражения ипсилатеральной магистральной артерии. По результатам мультимодальной МРТ в начале и в конце острейшего периода инсульта при «персистирующей гипоперфузии» отсутствует положительная динамика проходимости сосуда по данным МР-ангиографии и перфузионных расстройств по данным перфузионно-взвешенной МРТ.

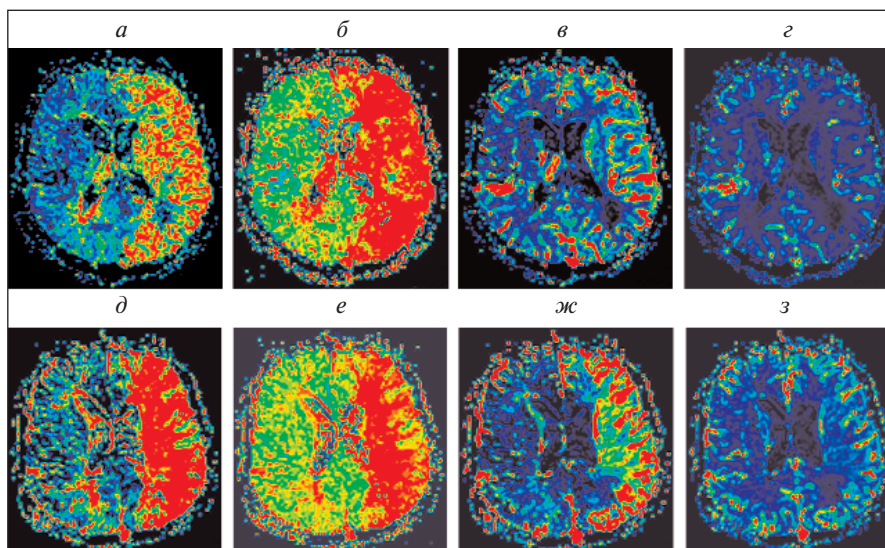
В первые 4,5 ч после дебюта инсульта вариант «персистирующей гипоперфузии» можно предположить на основании несоответствия обширной зоны нарушения перфузии и небольшого неврологического дефицита: например, объем перфузионных нарушений 569,46 см^3 по картам ТТР и неврологический дефицит 7 баллов по шкале NIHSS через 2 ч 15 мин после дебюта заболевания (см. рисунок). Такое несоответствие может характеризовать начальный этап острой ишемии головного мозга, поэтому для окончательного подтверждения варианта «персистирующей гипоперфузии» необходима оценка состояния кровотока не только в интра-, но и в экстракраниальных артериях с целью выявления признаков стеноокклюзирующего поражения ипсилатерального каротидного бассейна. В таких случаях диагностический приоритет имеет дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов [14]. Важно, что при выявлении персистирующей гипоперфузии оценка перфузионно-диффузионной разницы неинформативна для принятия решения о проведении тромболитической терапии.

Первые сообщения об использовании диффузионно-взвешенной МРТ появились в начале 1990-х гг. [17], пер-

фузионно-взвешенной МРТ — в конце 1990-х гг. [18]. Мировой опыт использования этих методик нейровизуализации для повышения эффективности и безопасности тромболитической терапии ИИ можно проследить по клиническим исследованиям EPITHET, DEFUSE-1, DEFUSE-2, DEFUSE-3.

Концепция использования перфузионно- и диффузионно-взвешенной МРТ для безопасного расширения «терапевтического окна» тромболитической терапии за пределы 3 ч была впервые сформулирована M.W Parsons. и соавт. [19]. Первым клиническим исследованием в этом направлении стало исследование DEFUSE, в которое было включено 74 пациента с ИИ. Целью исследования была оценка клинических результатов реперфузионной терапии в течение 3–6 ч после дебюта заболевания. Мультимодальную МРТ головного мозга выполняли до и через 3–6 ч после тромболитической терапии. Результаты исследования продемонстрировали большую вероятность хорошего клинического исхода в случае успешной реперфузии у пациентов с перфузионно-диффузионной разницей (ОШ 5,4; $p=0,039$) и особенно у пациентов с «целевой» перфузионно-диффузионной разницей (малый объем патологических изменений на диффузионно-взвешенном изображении; ОШ 8,7; $p=0,011$).

При отсутствии перфузионно-диффузионной разницы не показана эффективность реперфузии, при наличии «злокачественного» профиля (объем патологических изменений по перфузионно-взвешенным или диффузионно-взвешенным изображениям $>100 \text{ мл}$) возрастала вероятность фатального внутричерепного кровоизлияния. Интересно, что большинство пациентов с «целевой» перфузионно-диффузионной разницей полу-



Перфузионно-взвешенная МРТ. Пациент А., 77 лет. а, б, в, г — через 2 ч 15 мин после дебюта заболевания: неврологический дефицит по NIHSS 7 баллов; д, е, ж, з — на 7-е сутки заболевания: неврологический дефицит по NIHSS 2 балла. Выявленные в дебюте инсульта перфузионные изменения в перифокальной области характеризовались увеличением показателей МТТ (а), ТТР (б), СBF (в) и неизменным параметром СBF (г), сохранялись к концу острейшего периода в том же объеме — МТТ (д), ТТР (е), СBF (ж) и СBF (з), что свидетельствует о хронической ишемии вследствие стеноокклюзирующего поражения магистральной артерии головного мозга (в данном наблюдении — окклюзия левой внутренней сонной артерии)³

³Цветные рисунки представлены на сайте журнала: <http://nnp.ima-press.net>

чили тромболитическую терапию через 5–6 ч после дебюта инсульта [20].

В 2005 г. стартовало клиническое исследование EPITHET, целью которого было установить влияние применения альтеплазы в течение 3–6 ч после дебюта инсульта на частоту реперфузии и увеличение объема инфаркта у пациентов, имеющих перфузионно-диффузионную разницу. В исследование был включен 101 пациент (средний возраст — 71,6 года, средний неврологический дефицит по шкале NIHSS — 13 баллов), перфузионно- и диффузионно-взвешенную МРТ выполняли до и через 3–5 дней после тромболитической терапии, Т2-взвешенную МРТ — через 90 дней после дебюта инсульта. Первичный статистический анализ показал, что применение альтеплазы достоверно увеличивало частоту реперфузии у пациентов, имевших перфузионно-диффузионную разницу, однако лишь недостоверно снижало частоту увеличения размеров инфаркта мозга [21]. В обоих исследованиях (DEFUSE, EPITHET) перфузионно-диффузионную разницу считали актуальной при различии в объемах патологических изменений на перфузионно- и диффузионно-взвешенных изображениях не менее 20%. Важно отметить, что при первичном статистическом анализе результатов исследования EPITHET использовали традиционную методику расчета перфузионно-диффузионной разницы — вычитание объема патологических изменений на диффузионно-взвешенных изображениях из объема нарушения перфузии на перфузионно-взвешенных изображениях.

В дальнейшем Н. Ма и соавт. [22] обратили внимание на то, что в ряде случаев на фоне неполной реперфузии или восстановления коллатерального кровотока часть области необратимого повреждения по данным диффузионно-взвешенных изображений может не иметь нарушений перфузии по данным перфузионно-взвешенных изображений. Учитывая это наблюдение, была разработана «совместная» методика расчета перфузионно-диффузионной разницы («co-registered mismatch»), которая определяется как объем нарушения перфузии на перфузионно-взвешенных изображениях, не перекрывающийся с объемом патологических изменений на диффузионно-взвешенных изображениях. Очевидно, что при использовании «совместной» методики расчета перфузионно-диффузионной разницы оказалась больше, чем при использовании традиционной методики расчета. Повторный анализ результатов, полученных у этих пациентов в клиническом исследовании EPITHET, в котором применяли

«совместную» методику расчета перфузионно-диффузионной разницы, позволил обнаружить ее в 93% наблюдениях (при использовании традиционной методики — в 85%). Было также доказано, что применение альтеплазы на 58% снижает вероятность увеличения объема инфаркта мозга (ОШ 1,02 против 1,77; 95% ДИ 0,33–0,99; $p=0,0459$) [23].

В клиническом исследовании DEFUSE 2 (2008–2011 гг.), показавшем безопасность и эффективность эндоваскулярного лечения при наличии «целевой» перфузионно-диффузионной разницы, исследователи использовали следующие критерии ее диагностики [24]:

- соотношение объема критической гипоперфузии и объема ядра ишемии $>1,8$;
- абсолютное различие между объемами критической гипоперфузии и ядра ишемии ≥ 15 мл;
- объем ядра ишемии <70 мл;
- объем ткани со значительной задержкой поступления болюса (максимальное время >10 с) <100 мл.

В клиническом исследовании DEFUSE 3, стартовавшем в октябре 2015 г. и посвященном оценке безопасности и эффективности различных способов эндоваскулярного лечения в сочетании со стандартным медикаментозным лечением по сравнению со стандартным медикаментозным лечением, для оценки «целевой» перфузионно-диффузионной разницы в качестве альтернативы мультимодальной МРТ предлагается использовать КТ-перфузию в сочетании с КТ-ангиографией. Для выявления «целевой» перфузионно-диффузионной разницы использовали три первых нейровизуализационных критерия, применявшихся в исследовании DEFUSE 2. Кроме этого, описаны альтернативные нейровизуализационные критерии для случаев невозможности выполнения одного из режимов (ангиография, перфузионный режим) исследования [25].

Таким образом, данные локальной клинической практики и результаты международных клинических исследований показывают, что мультимодальная МРТ головного мозга является надежным инструментом для детальной оценки ожидаемой эффективности и безопасности тромболитической терапии при ИИ. Дальнейшее повышение оснащенности лечебно-профилактических учреждений МРТ и соответствующим программным обеспечением, а также совершенствование методов оценки результатов мультимодальной МРТ головного мозга позволят повысить эффективность лечения пациентов с ОНМК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вознюк ИА, Янишевский СН, Голохвастов СЮ и др. Системный тромболизис при ишемическом инсульте. Методические рекомендации. Санкт-Петербург; 2011. 42 с. [Voznyuk IA, Yanishevskii SN, Golokhvastov SYu, et al. *Sistemnyi trombolizis pri ishemicheskom insul'te. Metodicheskie rekomendatsii* [Systemic thrombolysis in ischemic stroke. Guidelines]. Saint-Petersburg; 2011. 42 p.]
2. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. 2014. 49 с. [National Association counter stroke. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu tromboliticheskoi terapii pri ishemicheskom insul'te* [Russian clinical recommendations for thrombolytic therapy in ischemic stroke]. 2014. 49 p.]
3. Фокин ВА, Янишевский СН, Труфанов АГ. МРТ в диагностике ишемического инсульта. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2012. 96 с. [Fokin VA, Yanishevskii SN, Trufanov AG. *MRT v diagnostike ishemicheskogo insul'ta* [MRI in the diagnosis of ischemic stroke]. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2012. 96 p.]
4. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
5. Ананьева НИ, Трофимова ТН. КТ- и МРТ-диагностика острых ишемических инсультов. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2006. 136 с. [Anan'eva NI, Trofimova TN. *KT- i MRT-diagnostika ostryykh ishemicheskikh insul'tov* [CT- and MRI diagnostics of the acute ischemic stroke]. Saint-Petersburg: SPbMAPO; 2006. 136 p.]
6. Одинак ММ, Фокин ВА, Вознюк ИА и др. Особенности ранней нейровизуализационной диагностики при острых нарушениях мозгового кровообращения. Региональное кровообращение и микроциркуляция.

- 2007;1(21):113–4. [Odinak MM, Fokin VA, Voznyuk IA, et al. Features of early neuroimaging diagnosis of acute disorders of cerebral circulation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2007;1(21):113–4. (In Russ.)].
7. Труфанов ГЕ, Одинак ММ, Фокин ВА. Магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2008. 271 с. [Trufanov GE, Odinak MM, Fokin VA. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike ishemicheskogo insul'ta* [Magnetic resonance imaging in the diagnosis of ischemic stroke]. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2008. 271 p.]
8. Shigeta K, Ohno K, Takasato Y, et al. Analysis of DWI ASPECTS and Recanalization Outcomes of Patients with Acute-phase Cerebral Infarction. *J Med Dent Sci*. 2012 Jun 1;59(2):57–63.
9. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870–947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
10. Одинак ММ, Вознюк ИА, Янишевский СН и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: особенности и опыт клинического применения. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2007;(4):11–6. [Odinak MM, Voznyuk IA, Yanishevskii SN, et al. Systemic thrombolytic therapy in ischemic stroke: characteristics and clinical experience. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2007;(4):11–6. (In Russ.)].
11. Цыган НВ. Гетерогенность ишемических изменений мозга и ее прогностическое значение в остром периоде инсульта. Дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2008. 126 с. [Tsigan NV. The heterogeneity of the ischemic changes of the brain and its prognostic value in acute stroke. Diss. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2008. 126 p.]
12. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, et al. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1997 May;41(5):581–9.
13. Donnan GA, Davis SM. Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2002 Nov;1(7):417–25.
14. Голохвастов СЮ. Динамическая и прогностическая оценка особенностей развития перфузионных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2007. 142 с. [Golokhvastov SYu. Dynamic and predictive assessment of the characteristics of the development of perfusion disorders in the acute period of ischemic stroke. Diss. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2007. 142 p.]
15. Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
16. Верещагин НВ, Суслина ЗА. Очерки ангионеврологии. Москва: Атмосфера; 2005. 368 с. [Vereshchagin NV, Suslina ZA. *Ocherki angionevrologii* [Essays of angioneurology]. Moscow: Atmosfera; 2005. 368 p.]
17. Minematsu K, Li L, Fischer M, et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging: rapid and quantitative detection of focal brain ischemia. *Neurology*. 1992 Jan;42(1):235–40.
18. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, et al. Correlation of perfusion and diffusion weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology*. 1998 Apr;50(4):864–70.
19. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, et al. Diffusion and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol*. 2002 Jan;51(1):28–37.
20. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006 Nov;60(5):508–17.
21. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):299–309. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70044-9. Epub 2008 Feb 28.
22. Ma H, Zavala JA, Teoh H. Penumbral mismatch is underestimated using standard volumetric methods and this is exacerbated with time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep;80(9):991–6. doi: 10.1136/jnnp.2008.164947. Epub 2009 Apr 8.
23. Nagakane Y, Christensen S, Brekenfeld C, et al. EPITHET: Positive Result After Reanalysis Using Baseline Diffusion-Weighted Imaging/Perfusion-Weighted Imaging Co-Registration. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):59–64. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.580464. Epub 2010 Dec 2.
24. Lansberg MG, Straka M, Kemp S. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):860–7. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70203-X. Epub 2012 Sep 4.
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586415>.

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

Уважаемые читатели!

Книга А.В. Фонакина и Л.А. Гераскиной «Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по гипوليлипидемической терапии» доступна на сайте нашего журнала: <http://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/569/532>

Рекомендации посвящены актуальной проблеме современной медицины — профилактике ишемического инсульта. Отражены основные принципы гипوليлипидемической терапии в первичной профилактике инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены стратегические принципы гипوليлипидемической терапии у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Рассматриваются современные представления о результатах и перспективах применения статинов в остром периоде ишемического инсульта.

Отдельная глава посвящена практическим аспектам гипوليлипидемической терапии и вопросам ее безопасности. При работе над изданием использованы отечественные и мировые рекомендации по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, данные международных исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины, руководств, отражающих превентивные аспекты ангионеврологии.

Рекомендации адресованы широкому кругу врачей различных специальностей — неврологам, кардиологам, терапевтам, врачам общей практики.

Гафаров В.В.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Гагулин И.В.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Новосибирск, Россия;

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия
^{1,2}630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Взаимосвязь враждебности с информированностью о здоровье и другими психосоциальными факторами в открытой популяции женщин 25–64 лет в Новосибирске

Цель исследования — изучение распространенности враждебности (ВР) и ее связи с информированностью о своем здоровье, а также со стрессом в семье и на рабочем месте и другими психосоциальными факторами в открытой популяции Новосибирска среди женщин 25–64 лет.

Пациенты и методы. В рамках третьего скрининга программы ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная» (MOPSY) в 1994 г была обследована случайная репрезентативная выборка женщин (n=870) в возрасте 25–64 лет одного из районов Новосибирска. Отклик на исследование составил 72,5%. ВР была изучена при помощи анкеты MOPSY (подшкала «Враждебность»). Информированность о своем здоровье и отношение к здоровью и профилактике изучены с помощью теста «Знание и отношение к своему здоровью». Для проверки статистической значимости различий между группами использовался критерий χ^2 .

Результаты. Распространенность высокого уровня ВР составила 43,9%. Женщины с высоким уровнем ВР чаще негативно оценивали состояние своего здоровья и чаще жаловались на здоровье, имели низкий уровень информированности о методах профилактики, а также высокую частоту курения и недостаточную физическую активность. Высокий уровень ВР был ассоциирован с личностной тревожностью, большой депрессией, высоким жизненным истощением, низкой социальной поддержкой, высоким уровнем стресса в семье и на рабочем месте.

Заключение. Распространенность выраженного уровня ВР в женской популяции 25–64 лет высока и связана с неблагоприятной самооценкой здоровья, недостаточной заботой о своем здоровье, высокой частотой неблагоприятных психосоциальных характеристик.

Ключевые слова: враждебность; информированность; отношение к здоровью; психосоциальные факторы; стресс в семье; стресс на рабочем месте.

Контакты: Валерий Васильевич Гафаров; valery.gafarov@gmail.ru

Для ссылки: Гафаров ВВ, Панов ДО, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Гафарова АВ. Взаимосвязь враждебности с информированностью о здоровье и другими психосоциальными факторами в открытой популяции женщин 25–64 лет в Новосибирске. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:16–21.

An association of hostility with awareness of health and other psychosocial factors in an open female population aged 25–64 years in Novosibirsk

Gafarov V.V.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Gagulin I.V.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}

¹Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia;

²Collaborative Laboratory for Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Novosibirsk, Russia

^{1,2}175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk 630089

Objective: To explore the prevalence of hostility (Hs) and its relation to awareness of health, family and job stress, and other psychosocial factors in a Novosibirsk female population aged 25–64 years.

Patients and methods. A random representative sample of 870 women aged 25–64 years from one of the Novosibirsk districts was surveyed within the third screening of the WHO «MONICA-psychosocial» (MOPSY) program in 1994. The response rate was 72.5%. Hs was studied using the MOPSY test (the subscale «Hostility»). Awareness and attitude towards health and preventive measures were assessed using the awareness and attitude towards health test. Chi-square test (χ^2) was used to assess the statistical significance of differences between the groups.

Results. The prevalence of high Hs was 43.9%. Women with high Hs rated negatively their health more frequently, complained of health complaints more often, and had poor awareness of preventive methods, much smoking, and inadequate physical activity. High Hs was associated with personal anxiety, major depression, high vital exhaustion, low social support, high family and job stresses.

Conclusion. The prevalence of obvious Hs in a female population aged 25–64 years is high and it is associated with poor self-rated health, insufficient health care, and a large number of negative psychosocial factors.

Keywords: hostility; awareness; attitude to health; psychosocial factors; family stress; job stress.

Contact: Valery Vasilyevich Gafarov; valery.gafarov@gmail.ru

For reference: Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. An association of hostility with awareness of health and other psychosocial factors in an open female population aged 25–64 years in Novosibirsk. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1:16–21.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-16-21>

Враждебность (ВР) — свойство личности, которое объединяет в себе личностные черты (цинизм, недоверие к окружающим), эмоциональные (гнев) и поведенческие (стиль жизни, вредные привычки) компоненты [1]. В современном понимании, ВР как личностная черта связана с внутриличностными конфликтами, низкой социальной поддержкой, более частыми стрессовыми событиями. Недавние зарубежные исследования показали, что ВР может приводить к развитию депрессивных расстройств [2].

Цель исследования — изучение распространенности и взаимосвязи ВР с информированностью о своем здоровье и другими психосоциальными факторами у женщин Новосибирска.

Пациенты и методы. В рамках третьего (1994 г.) скрининга программы ВОЗ «Изучение тенденций контроля сердечно-сосудистых заболеваний» («МОНИКА») и подпрограммы «МОНИКА психосоциальная» (MOPSY) [3] нами была обследована случайная репрезентативная выборка женщин ($n=870$) 25–64 лет одного из районов Новосибирска. Выборка формировалась на основе избирательных списков граждан с использованием таблицы случайных чисел. Отклик на исследование в 1994 г. составил 72,5%. Обследование проводилось согласно протоколу программы «МОНИКА». Программа психосоциального скринирующего обследования включала регистрацию социально-демографических данных, в том числе семейного положения, уровня образования и профессии, и тестирование по психосоциальным методикам.

Уровень ВР изучали с помощью анкеты MOPSY (Hostility Scale) [4]. Тест состоял из 20 утверждений. Для ответа на каждое утверждение было предусмотрено две градации: «согласен», «не согласен». Выраженность ВР оценивалась как низкая, средняя или выраженная. Самооценку состояния здоровья и отношение к профилактике курения, питания и физической активности, а также нарушения сна изучали с использованием анкеты «Знание и отношение к своему здоровью» [5], адаптированной к изучаемой популяции. Для изучения депрессии, ВР, жизненного истощения предлагалась анкета MOPSY с соответствующими шкалами. Социальную поддержку измеряли при помощи теста Брекман–Сим; учитывали индекс близких контактов (ICC) и индекс социальных связей (SNI). Обследуемым было предложено самостоятельно ответить на вопросы шкал, согласно инструкциям, помещенным в опроснике. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола проекта «МОНИКА». Кодировка теста заключалась в построении компонентов индексов и расчете баллов в соответствии с предложенным алгоритмом [3]. Обработка материала осуществлялась в Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества программы «МОНИКА»: Данди (Шотландия), Прага (Чехия),

Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета программ SPSS, версия 11,5. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 . Значения $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты. При исследовании уровня ВР оказалось, что у 43,9% женщин он был высоким. Низкий и средний уровень ВР определялся у 29,6 и 26,5% обследованных соответственно. Высокая выраженность ВР чаще встречалась в младших возрастных группах — 25–34 и 35–44 лет (33,7 и 39,5% соответственно); меньше всего женщин с высоким уровнем ВР было в возрастной группе 45–54 лет (9,9%), а в группе 55–64 лет высокий уровень ВР отмечался в 16,9% случаев (табл. 1).

Таблица 1. *Распространенность разных уровней ВР в открытой популяции женщин 25–64 лет, n (%)*

Возрастная группа	Уровень ВР		
	высокий	средний	низкий
25–34 лет	58 (33,7)	36 (33,0)	33 (26,8)
35–44 лет	68 (39,5)	45 (41,3)	45 (36,6)
45–54 лет	17 (9,9)	8 (7,3)	22 (17,9)
55–64 лет	29 (16,9)	20 (18,3)	23 (18,7)
25–64 лет $\chi^2=8,02$, $df=6$, $p=0,237$	172	109	123

Была изучена взаимосвязь ВР и отношения к своему здоровью, его профилактическим проверкам, медицинской помощи, профилактике болезней. С увеличением уровня ВР отмечены следующие тенденции: возрастание негативной оценки состояния здоровья в категории «болен» (высокий уровень ВР — 15,2%, низкий — 13,3%); увеличение частоты жалоб на свое здоровье, вероятно, поэтому больше опрошенных были согласны с тем, что заботиться о своем здоровье явно недостаточно, при этом действительно заботились о своем здоровье лишь 4,6% женщин с высокой ВР. На вопрос о возможности современной медицины предупреждать или лечить болезни сердца большинство женщин, независимо от уровня ВР, ответили, что «смотря, какая болезнь», на этом фоне отмечалась тенденция к увеличению пессимистических ответов в группе женщин с низким уровнем ВР (высокий уровень ВР — 1%, низкий — 5,4%). В то же время не получено существенных

Таблица 2. ВР и стресс на рабочем месте и в семье в открытой популяции женщин 25–64 лет (% опрошенных)

Вопрос/отношение	высокий	Уровень ВР средний	низкий
16. Нравиться ли вам ваша работа?			
1. Совсем не нравится	7,7	2,8	3,3
2. Не нравится	9,3	8,6	7,4
3. Средне	36,3	44,3	36,1
4. Нравится	41,2	43,4	43,4
5. Очень нравится	5,5	0,9	9,8
$\chi^2=14,6$, $df=8$, $p=0,08$			
17. Изменилась ли ваша ответственность на работе в течение последних 12 мес?			
1. Не изменилась	45	58,7	62,8
2. Повысилась	47,8	39,4	36,3
3. Понижилась	7,2	1,9	0,9
$\chi^2=16,88$, $df=6$, $p=0,0097$			
18. Как вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 мес?			
1. Незначительная	9,7	16,7	13,8
2. Средняя	50	36,3	29,4
3. Высокая	33	40,1	49,5
4. Очень высокая	7,3	6,9	7,3
$\chi^2=15,93$, $df=8$, $p=0,043$			
23. Были ли у вас в семье более серьезные конфликты в течение последних 12 мес?			
1. Не было	37,2	48,3	50,8
2. Был один	11,2	10,2	16,4
3. Было несколько	32,1	27,1	25,8
4. Бывали часто	19,4	14,4	7
$\chi^2=15,63$, $df=6$, $p=0,016$			
24. Мешает ли вам что-нибудь спокойно отдохнуть дома?			
1. Нет	50,3	53,8	59,4
2. Да	49,7	46,2	40,6
$\chi^2=2,6$, $df=2$, $p=0,273$			

различий в отношении мнения женщин с различным уровнем ВР о «возможности заболеть серьезной болезнью в течение 5–10 лет», даже в случае «предупредительных мер». У респондентов с высоким уровнем ВР отмечалась тенденция меньше доверять мнению врача (высокий уровень ВР – 40,6%, низкий – 30,8%), но они чаще обращались к врачам с целью «регулярного осмотра» или при «неприятных ощущениях в области сердца» (высокий уровень ВР – 12,7 и 11,6%; низкий – 4,2 и 7,6% соответственно), чаще испытывали приятные переживания при медицинском обслуживании (высокий уровень ВР – 11,1%, низкий – 7,6%).

Женщины с высокой и низкой выраженностью ВР одинаково часто продолжали работать, «если почувствовали себя не совсем хорошо либо загрипповали», или обращались к врачу и оставались дома до выздоровления (высокий уровень ВР – 47,3 и 14,6%; низкий – 46,3 и 13,7% соответственно).

Не выявлено существенной разницы между группами женщин с высоким и низким уровнем ВР при ответе на вопрос об отношении к профилактической проверке своего здоровья: подавляющее большинство были согласны, что она полезна (высокий уровень ВР – 82,8%, низкий – 86,2%).

Исследование выраженности ВР и стресса на рабочем месте (табл. 2) показало, что 50% женщин с высоким уровнем ВР оценивали свою ответственность на работе как среднюю,

тогда как половина респондентов с низким уровнем ВР (49,5%; $\chi^2=15,93$, $df=8$, $p<0,05$) считали свою работу высоко ответственной. Оценка ответственности на работе у женщин с низкой выраженностью ВР в течение года оставалась в большинстве случаев (62,8%) стабильной, но у лиц с высоким уровнем ВР она изменялась в сторону как повышения, так и понижения ($\chi^2=16,88$, $df=6$, $p<0,01$). Также были выявлены следующие тенденции: женщины с высоким уровнем ВР были более склонны к смене специальности (высокий уровень ВР – 48,7%, низкий – 37,8%) и менее склонны к выполнению дополнительной работы (ответ «реже выполняю дополнительную работу»: высокий уровень ВР – 15,4%, низкий – 7,7%), более негативно относились к работе (высокий уровень ВР – 17%, низкий – 10,7%); им реже удавалось расслабиться и отдохнуть после рабочего дня, чем женщинам с низкой выраженностью ВР (17,5 и 20,6% соответственно). Трудоспособность у женщин обеих групп в течение всего года чаще оставалась неизменной и существенно не различалась.

Изучение ВР и стресса в семье (табл. 3) показало, что с ростом уровня ВР увеличивается и количество конфликтов в семье (выраженная ВР – 62,8%, низкая – 49,2%; $\chi^2=15,63$, $df=6$, $p<0,05$). У женщин с высоким уровнем ВР отмечена тенденция к более частой болезни или смерти близких в течение года (37,9%), изменению семейного положения (17,3%), такие женщины чаще утвердительно отвечали на вопрос, «мешает ли вам что-либо отдохнуть дома» (49,7%), чем женщины с низкой ВР.

Таблица 3. *ВР и отношение к курению, изменению питания и физической нагрузке в открытой популяции женщин 25–64 лет (% опрошенных)*

Вопрос/отношение	высокий	Уровень ВР средний	низкий
26. Курите ли вы больше, чем год назад?			
1. Да, курю больше	19,1	14	8,2
2. Курю также	22,6	51,1	24,2
3. Курю меньше	27,3	4,7	21,2
4. В течение года не курила	31	30,2	36,4
$\chi^2=16,20$, $df=6$, $p=0,0127$			
27. Пытались ли вы какие-то изменить свое питание?			
1. Мне не нужно соблюдать диету	38,7	41	32,8
2. Я должна соблюдать диету ради здоровья, но этого не делаю	25,8	24,8	27,9
3. Я пыталась соблюдать диету, но безуспешно	12,4	12	11,4
4. Я соблюдаю диету, но нерегулярно	17,2	20,5	23
5. Я изменила питание ради здоровья и теперь соблюдаю диету	5,9	1,7	4,9
$\chi^2=5,65$, $df=8$, $p=0,687$			
29. Как вы проводите свой досуг?			
1. Физически активно (работаю в саду, занимаюсь спортом, гуляю, катаюсь на велосипеде, бегаю и т. д.)	22,7	25,4	25,8
2. Бывает всякое	58,6	46,6	60,9
3. Физически пассивно (лежу, сижу, смотрю телевизор, читаю, пишу, мастерю что-нибудь и т. д.)	14,1	21,2	11,7
4. У меня нет досуга	4,6	6,8	1,6
$\chi^2=10,9$, $df=6$, $p=0,091$			
31. Как вы оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими людьми вашего возраста?			
1. Я значительно активнее	13,9	9,3	12,3
2. Несколько активнее	2,7	19,7	17,2
3. Такая же, как и другие	38,7	50,4	57,4
4. Несколько пассивнее	20,1	19,7	9
5. Значительно пассивнее	3,6	0,9	4,1
$\chi^2=17,51$, $df=8$, $p=0,0252$			

Была определена связь уровня ВР с отношением к курению, физическим нагрузкам, изменению питания (см. табл. 3). При изучении отношения к курению у женщин с выраженной ВР отмечена более низкая частота «никогда не куривших», «бросивших курить» и более высокая частота тех, кто «курит и не пытался бросить» (высокий уровень ВР – 67,3; 8,7 и 4,6%; низкий – 79,4; 9,5 и 1,6% соответственно). Выявлено незначительное снижение интенсивности курения у курящих женщин с выраженной ВР по сравнению с таковыми с низкой ВР (соответственно 27,3 и 21,2%), но «не куривших в течение года» в этой группе было меньше (высокий уровень ВР – 31%, низкий – 36,4%; $\chi^2=16,20$, $df=6$, $p<0,05$). В отношении к питанию не наблюдалось различий между лицами с выраженной и низкой ВР – и те, и другие утверждали, что «не нуждаются в соблюдении диеты» (высокий уровень ВР – 38,7%, низкий – 32,8%).

Те же тенденции прослеживались и в отношении физической активности: чаще всего на вопрос, «делаете ли вы физзарядку, кроме производственной», следовал ответ: «должна бы делать, но не делаю», «пыталась, но безуспешно» (высокий уровень ВР – 47,5 и 21,9%, низкий – 52,5 и 22% соответственно); только четверть опрошенных проводили досуг активно (высокий уровень ВР – 22,7%, низкий – 25,8%). Лишь небольшая доля женщин в течение года стали более физически активными, без существенных различий между группами (высокий уровень ВР – 12,1%, низкий – 9,6%). Женщины с выраженной ВР считали себя более пас-

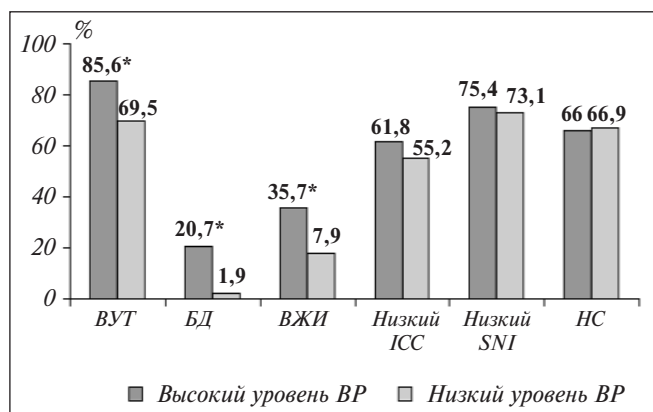
сивными, чем женщины с низкой ВР (высокий уровень ВР – 20,1%, низкий – 9%; $\chi^2=17,51$, $df=8$, $p<0,05$).

Исследование других психосоциальных факторов у женщин с различным уровнем ВР (см. рисунок) показало, что уровень тревожности нарастал с увеличением выраженности ВР (высокий уровень ВР – 85,6%, низкий – 69,5%; $\chi^2=12,72$, $df=2$, $p<0,01$). Большая депрессия также наиболее часто регистрировалась у женщин с выраженной ВР, она отмечалась у них в 10 раз чаще, чем у женщин с низким уровнем ВР (высокий уровень ВР – 20,7%, низкий – 1,9%; $\chi^2=73,49$, $df=4$, $p<0,001$).

А вот для жизненного истощения наблюдалась несколько иная картина: высокое жизненное истощение наиболее часто отмечалось в группе со средним уровнем ВР (высокий уровень ВР – 35,7%, умеренный – 39,2%, низкий – 17,9%; $\chi^2=41,23$, $df=4$, $p<0,001$). Не отмечено существенных различий в показателях «хорошего» или «плохого» сна между группами женщин с различным уровнем ВР.

Низкий индекс близких контактов встречался чаще в группе с выраженной ВР (высокий уровень ВР – 61,8%, низкий – 55,2%). Отмечена тенденция к снижению высокого индекса социальных связей по мере увеличения уровня ВР (высокий уровень ВР – 1,5%, низкий – 4,5%).

Обсуждение. Таким образом, в женской популяции 25–64 лет распространенность выраженной ВР очень высока – 43,9%, особенно в младших возрастных группах. Современные исследования показывают, что высокий уровень



Распространенность негативных психосоциальных показателей у женщин 25–64 лет с различным уровнем ВР.

ВУТ – высокий уровень тревожности; БД – большая депрессия; ВЖИ – высокое жизненное истощение; НС – нарушения сна. * – $p < 0,05$

ВР в популяции женщин встречается в 10–40% случаев [6, 7]. Выраженная ВР у молодых женщин обусловлена экспрессией негативных личностных черт, типичной для молодых возрастных групп в условиях социальной напряженности и перестройки в обществе [8].

У женщин с высоким уровнем ВР отмечена и большая частота негативной самооценки и жалоб на здоровье, при этом они отмечают, что недостаточно заботятся о своем здоровье. По мнению многих исследователей, ВР часто ассоциирована с внутриличностными конфликтами, негативными жизненными событиями. Психосоциальный профиль у таких женщин ухудшает показатели здоровья, делает их более подверженными заболеваниями [9, 10].

Установлено, что большая доля женщин (независимо от уровня ВР) продолжают работать в случае заболевания на рабочем месте, что указывает на низкую информированность о здоровье и методах профилактики в популяции. Женщины с высоким уровнем ВР реже доверяют мнению врача, вероятно, с этим связана более частая проверка здоровья при неприятных ощущениях в области сердца.

Наше исследование показало высокий уровень стресса в семье и на рабочем месте у женщин с высоким уровнем ВР. У них отмечены склонность к смене специальности, отрицательное отношение к работе и, соответственно, невы-

сокая ответственность и стремление уменьшить объем дополнительной работы. Высокая частота конфликтов делает невозможным отдых в семье, что негативно сказывается на их трудоспособности. Считается, что ВР в рамках конкурентной среды у женщин является преимуществом в получении личных достижений [11]. Но в условиях социальной нестабильности, безработицы, низкого дохода высокий уровень стресса на работе связан с неблагоприятным образом жизни, повышенной экспрессией негативных психологических черт и сердечно-сосудистой реактивностью у лиц с ВР [12–14].

Получены статистически значимые результаты, характеризующие частоту курения и низкую физическую активность: женщины с высоким уровнем ВР чаще являются курильщиками, чаще считают себя пассивными и реже проводят свой досуг физически активно. При высоком уровне ВР (в сравнении с низким) увеличивается интенсивность курения, снижается физическая активность [15–17].

Результаты нашего исследования показали, что выраженная ВР тесно связана с такими психосоциальными факторами, как личностная тревожность, большая депрессия, высокое жизненное истощение, низкая социальная поддержка. Нестабильность эмоциональной сферы у женщин с ВР способствует росту негативных личностных черт в условиях хронического дистресса. Важно отметить, что коморбидность ВР с психосоциальными факторами ассоциирована с факторами риска ишемической болезни сердца [18]. Отсутствие социальной сети у лиц с высоким уровнем ВР также рассматривается как один из возможных механизмов, способствующих развитию сердечно-сосудистой патологии [19, 20].

Таким образом, установлена высокая частота (43%) ВР в женской популяции 25–64 лет Новосибирска, особенно в молодых возрастных группах. У женщин с выраженной ВР чаще наблюдаются негативная оценка здоровья и жалобы на него; низкая информированность, они осознают, что недостаточно заботятся о своем здоровье. Выраженная ВР сопровождается высокой частотой курения и низкой физической активностью, высоким уровнем стресса в семье и на рабочем месте. У женщин 25–64 лет с выраженной ВР чаще встречаются личностная тревожность, большая депрессия, высокое жизненное истощение, низкая социальная поддержка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith T. Hostility and health: Current status of a psychosomatic hypothesis. *Health Psychology*. 1992;11(3):139–50. doi:10.1037/0278-6133.11.3.139.
2. Nabi H, Singh-Manoux A, Ferrie J, et al. Hostility and depressive mood: results from the Whitehall II prospective cohort study. *Psychol Med*. 2010 Mar;40(3):405–13. doi: 10.1017/S0033291709990432. Epub 2009 Jul 17.
3. WHO MONICA psychosocial optional study. Suggested measurement instruments. Copenhagen: World Health Organization; 1988.
4. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ и др. Изучение влияния враждебности на риск возникновения артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, инсульта в выборке мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA»). *Терапевтический архив*. 2006;78(9):17–21. [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Study of hostility effect on risk of arterial hypertension, myocardial infarction, stroke in a sample of men aged 25–64 years (epidemiological study based on WHO program «MONICA»). *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;78(9):17–21. (In Russ.)].
5. Гафаров ВВ, Пак ВА, Гагулин ИВ и др. Изучение на основе программы ВОЗ «MONICA» информированности и отношения к своему здоровью у женщин в возрасте 25–64 лет в г. Новосибирске. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2010;25(4):131–7. [Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV, et al. Survey of awareness and attitude towards the health in women aged 25–64 in Novosibirsk: based on WHO program «MONICA». *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal*. 2010;25(4):131–7. (In Russ.)].
6. Iribarren C, Sidney S, Bild D, et al. Association of Hostility With Coronary Artery Calcification in Young Adults. *JAMA*. 2000 May 17;283(19):2546–51.
7. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Максимов ВН и др. Ассоциация VNTR-полиморфизма генов дофаминергической системы с враждебностью среди мужчин 25–64 лет в от-

- крытой популяции мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск). Медицинская генетика. 2012;11(8):37-42. [Gafarov VV, Gromova EA, Maksimov VN, et al. Association of VNTR-gene polymorphisms of dopaminergic system with hostility in men aged 25-64 years in open population of Western Siberia metropolis (Novosibirsk). *Meditsinskaya genetika*. 2012;11(8):37-42. (In Russ.)].
8. Gafarov V, Panov D, Gromova E, et al. The influence of social support on risk of acute cardiovascular diseases in female population aged 25-64 in Russia. *International Journal of Circumpolar Health*. 2013;72(0):21223. doi:10.3402/ijch.v72i0.21223.
9. Nespor K, Scheansova A. Hostility as the risk factor for many health problems and its management. *Cas Lek Cesk*. 2008;147(12):633-5.
10. Barefoot J, Peterson B, Dahlstrom W, et al. Hostility patterns and health implications: Correlates of Cook-Medley Hostility Scale scores in a national survey. *Health Psychology*. 1991;10(1):18-24. doi:10.1037//0278-6133.10.1.18.
11. Miner-Rubino K, Cortina L. Working in a Context of Hostility Toward Women: Implications for Employees' Well-Being. *Journal of Occupational Health Psychology*. 2004;9(2):107-22. doi:10.1037/1076-8998.9.2.107.
12. Versey H, Kaplan G. Mediation and Moderation of the Association Between Cynical Hostility and Systolic Blood Pressure in Low-Income Women. *Health Education & Behavior*. 2011;39(2):219-28. doi:10.1177/1090198111414884.
13. Avdibegovic E, Hasanovic M, Hodzic M, Selimbasic Z. Psychological symptoms among workers employed in companies undergoing privatization in postwar Bosnia and Herzegovina. *Coll Antropol*. 2011;35(4):993-9.
14. Brondolo E, Grantham K, Karlin W, et al. Trait hostility and ambulatory blood pressure among traffic enforcement agents: The effects of stressful social interactions. *Journal of Occupational Health Psychology*. 2009;14(2):110-21. doi:10.1037/a0014768.
15. Everson S, Kauhanen J, Kaplan G, et al. Hostility and Increased Risk of Mortality and Acute Myocardial Infarction: The Mediating Role of Behavioral Risk Factors. *Am J Epidemiol*. 1997 Jul 15;146(2):142-52. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009245.
16. Scherwitz L, Perkins L, Chesney M, et al. Hostility and health behaviors in young adults: the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol*. 1992;136(2):136-45.
17. Musante L, Treiber F, Davis H, et al. Hostility: Relationship to Lifestyle Behaviors and Physical Risk Factors. *Behav Med*. 1992 Spring;18(1):21-6. doi:10.1080/08964289.1992.10544237.
18. Suarez E. C-Reactive Protein Is Associated With Psychological Risk Factors of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Adults. *Psychosom Med*. 2004 Sep-Oct; 66(5):684-91. doi:10.1097/01.psy.0000138281.73634.67.
19. Benotsch E, Christensen A, McKelvey L. Hostility, Social Support, and Ambulatory Cardiovascular Activity. *J Behav Med*. 1997 Apr;20(2):163-76. doi:10.1023/A:1025530711432.
20. Allen J, Markovitz J, Jacobs D, Knox S. Social Support and Health Behavior in Hostile Black and White Men and Women in CARDIA. *Psychosom Med*. 2001 Jul-Aug;63(4):609-18. doi:10.1097/00006842-200107000-00014.

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.

Тювина Н.А., Коробкова И.Г.

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

Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа

Цель исследования — изучение клинических особенностей депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) I и II типа.

Пациенты и методы. Обследовано 100 больных с депрессией, среди которых 25 страдали БАР I типа (БАР I), 37 — БАР II типа (БАР II), 38 — рекуррентным депрессивным расстройством (РДР, группа сравнения). Состояние больных оценивали в соответствии с диагностическими критериями аффективных расстройств по МКБ-10 и DSM-V с использованием специально разработанного опросника.

Результаты. Депрессия при БАР имеет особенности, отличающие ее от РДР: половая предпочтительность (мужчины); более ранний возраст начала заболевания; меньшая длительность, но большая частота обострений; большая склонность к континуальному течению; более выраженное снижение социальной и семейной адаптации; развитие у лиц с преимущественно гипертичным преморбидом; более частая наследственная отягощенность по аффективным расстройствам, шизофрении и алкоголизму; высокая коморбидность с обменными заболеваниями и злоупотреблением психоактивными веществами; ухудшение состояния чаще в осенне-зимнее время; преобладающий тревожный аффект и выраженное снижение интересов в структуре депрессии; большая частота атипичных нарушений сна, аппетита и массы тела; высокий уровень суицидальной активности; более высокий уровень моторной заторможенности (при БАР I); относительно небольшая включенность соматических жалоб (при БАР I) и частое развитие панических атак (при БАР II).

Заключение. Знание особенностей депрессии при БАР позволит проводить более точную дифференциальную диагностику и более эффективное лечение таких пациентов.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство; рекуррентное депрессивное расстройство; расстройства биполярного спектра; депрессия; клинические особенности.

Контакты: Ирина Григорьевна Коробкова; korobkova_i@inbox.ru

Для ссылки: Тювина НА, Коробкова ИГ. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:22–28.

Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II

Tyuvina N.A., Korobkova I.G.

*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*

Objective: to investigate the clinical features of depression within bipolar affective disorders types I and II (BADI and BADII).

Patients and methods. An examination was made in 100 depressive patients, including 25 with BADI, 37 with BADII, and 38 with recurrent depressive disorder (RDD) (a comparison group). The patients' status was evaluated in accordance with the ICD-10 and DSM-V affective disorder criteria, by using a specially developed questionnaire.

Results. BAD-related depression has features distinguishing it from RDD: sexual preference (men); an earlier age of disease onset; a shorter duration, but a higher frequency of exacerbations; a greater tendency for the continuum; a more marked decrease in social and family adaptation; development in people with predominantly hyperthymic premorbid; more frequently a family history of affective disorders, schizophrenia, and alcoholism; high comorbidity with metabolic diseases and psychoactive substance abuse; worse health more commonly in autumn and winter; a predominant anxious affect and an obviously decreasing interest in the structure of depression; a higher incidence of atypical sleep, appetite, and weight disorders; high suicidal activity; higher motor retardation (in BADI); relatively small involvement of somatic complaints in BAD I and frequent panic attacks in BADII.

Conclusion. Knowledge of the specific features of BAD-related depression will be able to make a more accurate differential diagnosis and to perform more effective treatment in these patients.

Keywords: bipolar affective disorder; recurrent depressive disorder; bipolar spectrum disorders; depression; clinical features.

Contact: Irina Grigoryevna Korobkova; korobkova_i@inbox.ru

For reference: Tyuvina NA, Korobkova IG. Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1:22–28.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-22-28>

Еще в середине прошлого века биполярное аффективное расстройство (БАР) считалось редким и легко диагностируемым заболеванием (им страдало примерно 0,5% в популяции), имеющим типичную клиническую картину и хорошо поддающимся терапии [1]. Однако дальнейшее изучение этой темы и развитие современной концепции расстройств биполярного спектра выявили ряд существенных проблем в подходах к диагностике и лечению БАР.

Диагностику БАР определяет развитие на том или ином этапе заболевания маниакальной/гипоманиакальной фазы, однако более чем в половине случаев заболевание манифестирует с депрессии [2, 3], а до развития первой мании/гипомании пациент может перенести несколько депрессивных эпизодов [2]. В результате длительное время заболевание квалифицируется как рекуррентное депрессивное расстройство (РДР). Если диагностика развернутой мании, во время которой пациент попадает в поле зрения врача-психиатра, обычно не вызывает сложностей, то состояния гипомании зачастую не диагностируются даже опытными специалистами, оценивающими их как личностные особенности пациента или как «нормальное хорошее настроение» на момент приема у врача [4]. Ситуацию также осложняет и то, что пациенты в маниакальном и тем более в гипоманиакальном состоянии значительно реже, чем при депрессии, обращаются за медицинской помощью, считая свое состояние субъективно приятным, комфортным, нормальным [5].

Тем не менее важность выявления маниакальных/гипоманиакальных фаз неоднократно показана в различных исследованиях, так как недостаточное внимание к наличию таких состояний в анамнезе ведет к ошибочной диагностике других заболеваний, в первую очередь РДР, а, следовательно, и к выбору неверной тактики лечения. Именно этим большинство исследователей объясняют патоморфоз заболевания, заключающийся в более частом появлении быстроразвивающихся и континуальных форм течения БАР, плохо поддающихся терапии [6–9]. Все это приводит к более высокой частоте обострений заболевания, ухудшению общеклинического и социально-трудового прогноза и снижению качества жизни пациентов [6, 10, 11].

Случаи БАР, при которых пациент не сталкивается с развернутыми маниями, а переносит лишь сравнительно мягкие гипоманиакальные фазы, в настоящее время принято относить к БАР II типа (БАР II). Само понятие «биполярное аффективное расстройство» II типа — сравнительно «молодое» и было введено D. Dunner и соавт. около 30 лет назад [цит. по 10, 11]. В последующих исследованиях, не только клинических, но и генетических, было показано, что БАР II является самостоятельным заболеванием с крайне низкой вероятностью перехода в БАР I [12].

В соответствии с данными Американского руководства по диагностике и статистике психических расстройств 5-го пересмотра (DSM-V) БАР I и БАР II отнесены к разным диагностическим категориям, тем самым закреплены разли-

чия в их клинической картине, течении, наследственной предрасположенности и как следствие — лечении. В МКБ-10 это разделение фактически отсутствует.

Несмотря на важность выявления гипоманиакальных/маниакальных состояний для установления правильного диагноза у пациентов с БАР, значительно больший социально-экономический ущерб наносят именно депрессивные эпизоды [5, 13, 14]. Это связано с большей средней длительностью и частотой депрессий по сравнению с гипоманиями [15–17], более выраженным снижением социальной адаптации больных во время депрессивных эпизодов [18, 19], более высоким риском коморбидных соматических заболеваний и зависимости от психоактивных веществ [18, 20, 21], высоким риском суицида [22, 23].

Известно, что депрессия в рамках БАР имеет ряд клинических особенностей, отличающих ее от РДР. При наличии этих признаков в структуре депрессивного приступа нельзя исключить возможность биполярного течения заболевания. В частности, исследователи отмечают, что депрессия при БАР не всегда соответствует критериям типичного депрессивного эпизода (F32) по МКБ-10, а ближе к атипичным депрессиям, выделенным в DSM-IV [24]. Для них характерны высокий уровень психомоторной заторможенности и тяжести в теле [25, 26], лабильность эмоций, гиперфагия, сопровождающаяся увеличением массы тела, и гиперсомния [25–28]. При БАР чаще развиваются депрессии с психотическими симптомами и больше выраженность суицидальных тенденций [29]. Раздражительность, даже без выраженного снижения настроения, при депрессии сочетается с депрессивными идеями, особенно у подростков и пожилых пациентов [28]. Депрессия при БАР чаще характеризуется семейным анамнезом расстройства и более ранним возрастом начала (до 25 лет) [30]. Кроме того, тревога и страх чаще встречаются при депрессии в рамках БАР, тогда как для РДР в большей мере характерны печаль, бессонница, когнитивные и соматические жалобы [31]. В то же время более поздние сравнительные исследования показали высокую частоту тоскливого аффекта в структуре депрессии при БАР [32]. БАР можно заподозрить при развитии у женщин тяжелой послеродовой депрессии [24, 33, 34]. Депрессия в рамках БАР имеет тенденцию к более быстрому нарастанию симптоматики, большую частоту (примерно вдвое выше) и меньшую длительность [35] по сравнению с таковой при РДР [36, 37]. Депрессия при БАР отличается более выраженной сезонностью, чем униполярная депрессия, при этом депрессивные эпизоды чаще развиваются в зимнее время [34]. Для БАР характерны и более выраженные суточные колебания состояния с ухудшением в утренние часы, в том числе и ранняя утренняя бессонница [37]. Наконец, потенциально полезным маркером БАР может считаться слабый ответ на монотерапию антидепрессантами [38]. Однако в подавляющем большинстве исследований изучалась клиническая картина депрессий именно в рамках «класси-

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика пациентов

Показатель	БАР I (n=25)	БАР II (n=37)	РДР (n=38)
Мужчины/женщины	17/8	25/12	12/26
Средний возраст к началу заболевания (M±m), годы*	19,5±0,7	26,7±1,8	37,9±1,6
Средний возраст на момент включения в исследование (M±m), годы**	37,2±2,6	42,5±2,3	46,2±1,7
Средняя продолжительность депрессии (M±m), мес	3,5±0,8	4,6±0,9	5,5±1,3
Число перенесенных эпизодов***	11,2±1,6	5,8±0,5	3,9±0,4
Число больных, %: работают или учатся**** на инвалидности состоят в браке***	36,0 12,0 24,0	62,2 8,1 56,8	65,8 0 71,0

* – $p < 0,001$; ** – $p = 0,026$; *** – $p < 0,001$; **** – $p = 0,039$.

ческого» БАР I, тогда как многочисленная группа пациентов с депрессиями при БАР II оставалась без внимания.

Существующие противоречия в оценке клинической картины депрессии при БАР в итоге приводят к ошибкам диагностики, а те в свою очередь – к выбору неверной тактики лечения. Таким образом, актуальность представленной темы определяется в первую очередь необходимостью более точной дифференциальной диагностики аффективных расстройств для улучшения помощи таким пациентам.

Цель настоящего исследования – изучение клинко-психопатологических особенностей депрессий при БАР I и II.

Пациенты и методы. Исследование проводилось с 2013 по 2015 г. в амбулаторных и стационарных условиях психиатрической клиники им. С.С. Корсакова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Критериями включения в исследование являлись: наличие текущего депрессивного эпизода в рамках БАР I, БАР II (исследуемые группы) и РДР (группа сравнения); наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст от 18 до 65 лет; как мужской, так и женский пол; отсутствие декомпенсированной тяжелой соматической патологии.

Критериями исключения были: депрессивное состояние в рамках других нозологий (депрессии при шизофрении, органические и соматогенные депрессии, реактивные депрессивные состояния); нежелание или неспособность пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании; беременность, кормление грудью.

Обследовано 100 больных женского (46) и мужского (54) пола с депрессией, среди них с БАР I было 25 пациентов (17 мужчин и 8 женщин), с БАР II – 37 (25 мужчин и 12 женщин), с РДР – 38 (12 мужчин и 26 женщин).

Состояние больных оценивали в соответствии с диагностическими критериями аффективных расстройств по МКБ-10 и DSM-V с использованием специально разработанного опросника. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics.

Результаты и обсуждение. Сравнительное исследование больных, страдающих БАР I, БАР II и РДР, выявило ряд существенных различий как в социально-демографических

показателях (табл. 1), так и в клинической картине заболевания. Группы были неоднородны по половому составу: среди больных с БАР I и II преобладали мужчины, а в группе РДР было достоверно больше женщин. Больные РДР были «старше», чем пациенты с БАР I. Средний возраст начала заболевания у пациентов с БАР I был достоверно ниже по сравнению с больными с РДР (19,5±0,7 и 37,9±1,6 года соответственно). Обострения у больных с БАР I отмечались достоверно чаще, чем у пациентов с РДР (11,2±1,6 и 3,9±0,4 перенесенных эпизодов соответственно), при этом 7 (28,0%) пациентов соответствующей выборки имели тенденцию к формированию континуального течения заболевания. Депрессия была менее продолжительной в группе БАР I, чем в группе РДР (3,5±0,8 и 5,5±1,3 мес соответственно), однако эти различия не достигали уровня статистической значимости ($p = 0,508$). Обращает на себя внимание более низкий уровень социальной адаптации у больных с БАР I типа по сравнению с пациентами, страдающими РДР, как в семейной, так и в профессиональной сфере. Группа больных с БАР II характеризовалась средними показателями между БАР I и РДР.

В структуре преморбидных личностных особенностей у обследованных всех трех групп встречались гипертимные, тревожные и демонстративные черты. При этом в группе БАР I достоверно преобладал гипертимный преморбид (68,0% больных; $p < 0,001$), в группе РДР – тревожный (79,0%; $p < 0,001$). В группе БАР II гипертимные и тревожные преморбидные личностные черты встречались с одинаковой частотой (по 43,2% соответственно).

Наследственность у больных с БАР I и БАР II (табл. 2) была достоверно чащеотягощена аффективными расстройствами по сравнению с группой РДР (соответственно 60,0; 29,7 и 10,5%; $p < 0,001$ и $p = 0,039$), особенно за счет мягких субклинических форм расстройств настроения (48,0; 16,2 и 2,6%; $p = 0,001$ и $p = 0,044$). У родственников больных с БАР также достоверно чаще встречались приступообразные и рекуррентные формы шизофрении и алкоголизм (см. табл. 2).

Исследование коморбидности аффективных расстройств с соматической патологией показало, что для больных с БАР в целом характерен более низкий уровень сочетанных заболеваний внутренних органов по сравнению с пациентами, страдающими РДР (табл. 3). При этом у больных с РДР наиболее часто выявлялись заболевания по-

Таблица 2. *Наследственная отягощенность психическими расстройствами (% больных)*

Наследственная отягощенность	БАР I	БАР II	РДР
Аффективные расстройства			
Наследственность не отягощена	40,0	70,3	89,5
Аффективные колебания субклинического уровня	48,0*	16,2**	2,6
Реактивные депрессии	0	2,7	0
Послеродовые депрессии	4,0	0	2,6
Депрессии позднего возраста	8,0	5,4	0
Установленный диагноз аффективного заболевания (БАР, РДР)	0	5,4 (БАР I)	5,3 (РДР)
Другие психические расстройства			
Наследственность не отягощена	64,0	73,0	94,7
Алкоголизм	24,0***	13,5	5,3
Шизофрения (приступообразная и рекуррентная формы)	12,0***	13,5***	0

* – $p=0,001$; ** – $p=0,044$; *** – $p=0,025$.

ловой сферы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. В группе испытуемых с БАР I достоверно чаще встречались лишь обменные заболевания (28,0; 10,8 и 2,6% соответственно; $p=0,010$). Группа пациентов с БАР II по показателю коморбидности с заболеваниями внутренних органов занимала промежуточное положение между двумя другими группами. Сердечно-сосудистая патология у обследованных была представлена гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (в том числе перенесенными острыми инфарктами миокарда), врожденными сердечными пороками. Обменные заболевания включали ожирение различной степени, метаболический синдром. Среди заболеваний ЖКТ встречались хронический гастрит и гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, панкреатит, гепатит, желчнокаменная болезнь, псевдомембранозный колит, дивертикулез кишечника, синдром раздраженной кишки. Заболевания легких были представлены бронхиальной астмой, а также частыми острыми респираторными вирусными инфекциями и пневмониями. Неврологические заболевания включали мигрень, вегетососудистую дистонию, вертебробазилярную недостаточность, невралгию тройничного нерва. Среди заболеваний половой сферы встречались хронический простатит и эректильная дисфункция у мужчин; дисфункция яичников, миома матки, хронический аднексит, эндометриоз, бесплодие, привычное невынашивание беременности, частые внематочные беременности, тяжелый или ранний климакс у женщин. Среди кожных заболеваний отмечались псориаз, нейродермит, аллергические высыпания.

Таблица 3. *Соматические заболевания у пациентов с БАР и РДР, n (%)*

Заболевания	БАР I	БАР II	РДР
Сердечно-сосудистые заболевания	3 (12,0)	8 (21,6)	15 (39,5)*
Обменные заболевания	7 (28,0)**	4 (10,8)	1 (2,6)
Заболевания органов ЖКТ	2 (8,0)	8 (21,6)	13 (34,2)***
Заболевания легких	3 (12,0)	2 (5,4)	2 (5,3)
Неврологические заболевания	0	0	3 (7,9)
Заболевания половой сферы	2 (8,0)	4 (10,8)	14 (36,8)****
Кожные заболевания	0	1 (2,7)	2 (5,3)

* – $p=0,038$; ** – $p=0,010$; *** – $p=0,037$; **** – $p=0,023$.

Пациенты с БАР I были более склонны к сочетанному злоупотреблению психоактивными веществами (соответственно 56,0; 24,3 и 21,1%; $p=0,003$). В группах БАР II и РДР этот показатель был ниже и достоверно не различался.

Ухудшение состояния при БАР I чаще наблюдалось в зимнее («темное») время (68,0%), для больных с РДР была более характерна «классическая» осенне-весенняя сезонность обострений (81,6%; $p<0,001$). Группа БАР II занимала по этому показателю промежуточное положение между группами БАР I и РДР и характеризовалась примерно одинаковой частотой обоих вариантов сезонного ухудшения состояния.

Во всех трех группах большинство пациентов отмечали ухудшение самочувствия в утренние часы, однако доля больных с «типичной» суточной динамикой состояния в группе БАР II была достоверно ниже по сравнению с двумя другими группами (соответственно 84,0; 62,2 и 86,8%; $p=0,037$).

В структуре депрессивного состояния у всех обследованных в целом преобладал тревожный аффект, однако у пациентов с БАР II тревога отмечалась относительно чаще, чем в двух других группах (соответственно 56,0; 75,5 и

Таблица 4. Основные симптомы депрессии, *n* (%)

Симптом	БАР I	БАР II	РДР
Снижение интересов	25 (100,0)*	30 (81,1)	28 (73,7)
Ангедония	21 (84,0)	28 (75,7)	28 (73,7)
Анестезия чувств	12 (48,0)	17 (45,9)	26 (68,4)
Заниженная самооценка и идеи самоуничтожения	20 (80,0)	27 (73,0)	29 (76,3)
Идеи самообвинения	18 (72,0)	29 (78,4)	25 (65,8)
Трудности концентрации внимания, замедление мышления	23 (92,0)	30 (81,1)	28 (73,7)
Отсутствие энергии, сил, постоянное чувство усталости	24 (96,0)	31 (83,8)	29 (76,3)

* – $p=0,023$.Таблица 5. Соматические симптомы депрессии, *n* (%)

Соматические жалобы	БАР I	БАР II	РДР
Со стороны сердечно-сосудистой системы	2 (8,0)	8 (21,6)	10 (26,3)
Со стороны ЖКТ	2 (8,0)	5 (13,5)	6 (15,8)
Панические атаки	5 (20,0)	14 (37,8)*	4 (10,5)
Кожные высыпания	0	1 (2,7)	2 (5,3)
Неприятные ощущения в различных частях тела	2 (8,0)	2 (5,4)	3 (7,9)
Отсутствуют	14 (56,0)	7 (18,9)	13 (34,2)

* – $p=0,013$.

52,6%), хотя различия не достигали статистической достоверности ($p=0,065$). Тоскливое настроение достоверно чаще регистрировалось у испытуемых из группы РДР (12,0, 10,8 и 39,5% соответственно; $p=0,003$). Жалобы на апатию были более характерны для больных с БАР I типа (32,0, 13,5 и 7,9% соответственно; $p=0,030$).

Частота основных симптомов депрессии у обследованных представлена в табл. 4. При БАР I по сравнению с другими группами достоверно чаще отмечалось снижение интересов (100,0, 81,1 и 73,7% соответственно; $p=0,023$). Такие депрессивные симптомы, как ангедония и снижение самооценки, во всех группах были представлены примерно одинаково. Проявления анестезии чувств были более характерны для больных с РДР, однако эти различия не достигали уровня статистической достоверности ($p=0,106$). Идеи самообвинения (в представленной выборке – сверхценного характера), замедление мышления и отсутствие сил чаще регистрировались у больных с БАР, однако эти различия также не достигали уровня статистической значимости ($p=0,479$, $p=0,193$ и $p=0,114$ соответственно).

Нарушения сна характеризовались трудностями при засыпании, поверхностным сном с частыми ночными пробуждениями, отсутствием чувства сна, ранними утренними пробуждениями и повышенной сонливостью в дневное время (гиперсомния). При этом ранние утренние пробуждения достоверно чаще беспокоили пациентов с РДР (20,0, 27,0 и

52,6% соответственно; $p=0,013$), в то время как многие больные с БАР I отмечали «атипичные» нарушения сна по типу гиперсомнии (48,0, 8,1 и 7,9% соответственно; $p<0,001$). Пациенты из группы БАР II более других были склонны жаловаться на трудности при засыпании (40,0, 62,2, 44,7% соответственно; $p=0,164$) и частые ночные пробуждения (44,0, 64,9, 55,3% соответственно; $p=0,266$), однако эти различия между группами не были статистически значимы.

Во всех трех группах у пациентов отмечалось снижение аппетита и массы тела (76,0, 67,6 и 84,2% соответственно). У больных с БАР сравнительно чаще, чем при РДР, наблюдались «атипичные» проявления в виде усиления аппетита и повышения массы тела (24,0, 32,4 и 15,8% соответственно), однако эти различия не достигали уровня статистической достоверности ($p=0,241$).

В отношении изменения либидо различий между группами не выявлено: подавляющее большинство испытуемых всех групп отмечали выраженное снижение сексуального влечения (96,0, 91,9 и 94,7% соответственно).

Суицидальная активность, проявляющаяся суицидальными мыслями, намерениями и попытками, достоверно чаще отмечалась у больных с БАР I по сравнению с больными

с РДР. Пациенты, страдающие БАР II, занимали промежуточное положение по данному показателю (76,0, 40,5 и 13,2% соответственно; $p<0,001$).

У больных с БАР I регистрировался отчетливо более высокий уровень психомоторной заторможенности по сравнению с пациентами двух других групп (80,0, 43,2 и 44,7% соответственно; $p=0,008$).

Соматические проявления депрессии (табл. 5) в исследуемой выборке были представлены жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы (учащение пульса, колебания артериального давления, неприятные ощущения в области сердца) и ЖКТ (тошнота, рвота, изжога, неприятные или болевые ощущения в области желудка или кишечника, запор/понос), симптомокомплексом панических атак, кожными высыпаниями, а также многочисленными неприятными ощущениями в различных частях тела, сопровождающимися ипохондрической фиксацией пациентов на своем соматическом состоянии. Для больных с БАР I соматические симптомы в структуре депрессии были менее характерны, тогда как пациенты с БАР II и РДР жаловались на физическое неблагополучие достоверно чаще (44,0, 81,1 и 65,8% соответственно; $p=0,006$). Симптомокомплекс панических атак достоверно чаще регистрировался у больных с БАР II, чем у пациентов других групп (20,0, 37,8 и 10,5% соответственно; $p=0,013$). Сравнительно часто выявлялись также жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы,

однако различия между группами по данному показателю не достигали уровня статистической значимости (8,0, 21,6 и 26,3% соответственно; $p=0,138$).

Таким образом, депрессия при БАР имеет особенности, отличающие ее от РДР: половая предпочтительность (мужчины), более ранний возраст начала заболевания; меньшая длительность, но большая частота обострений; большая склонность к континуальному течению заболевания; более выраженное снижение социальной и семейной адаптации; развитие у лиц с преимущественно гипертимым преморбидом; более частая наследственная отягощенность аффективными расстройствами, шизофренией и алкоголизмом; высокая коморбидность с обменными заболеваниями и злоупотреблением психоактив-

ными веществами; ухудшение состояния чаще в осенне-зимнее время; преобладающий тревожный аффект и выраженное снижение интересов в структуре депрессии; большая частота атипичных нарушений сна, аппетита и массы тела; высокий уровень суицидальной активности; более высокий уровень моторной заторможенности (при БАР I); относительно небольшая включенность соматических жалоб (при БАР I) и частое развитие панических атак (при БАР II).

Выявленные в результате проведенного исследования особенности депрессий при БАР по сравнению с РДР позволяют проводить более точную дифференциальную диагностику и более адекватное лечение аффективных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord.* 2001 Dec;67(1-3):3-19.
2. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR. Depressive spectrum diagnoses. *Compr Psychiatry.* 2000 Mar-Apr;41(2 Suppl 1):39-47.
3. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1985;317:1-34.
4. Мосолов СН, Ушкалова АВ, Костюкова ЕГ и др. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. Современная терапия психических расстройств. 2014;(2):2-12. [Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG, et al. Diagnosis of bipolar affective disorder type II in patients with a current diagnosis of recurrent depressive disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv.* 2014;(2):2-12. (In Russ.)].
5. Hirschfeld RM. The unrecognized side of bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2013 Aug;170(8):815-7. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13050656.
6. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry.* 1995 Aug;152(8):1130-8.
7. Leibenluft E. Women with bipolar illness: Clinical and research issues. *Am J Psychiatry.* 1996 Feb;153(2):163-73.
8. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand.* 2003 Jul;108(1):4-14.
9. Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry.* 1987 Nov;144(11):1403-11.
10. Тювина НА, Смирнова ВН. Биполярное аффективное расстройство: особенности течения и поддерживающая фармакотерапия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(1):87-95. [Tyuvina NA, Smirnova VN. Bipolar affective disorders: the specific features of the course and maintenance pharmacotherapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;5(1):87-95. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2406>
11. Мосолов СН. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 384 с. [Mosolov SN. *Bipolar affective disorder: diagnosis and treatment.* Moscow: MEDpress-inform; 2008. 384 p.]
12. Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry.* 1995 Mar;152(3):385-90.
13. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord.* 2003 Jan;73(1-2):123-31.
14. Judd LL, Akiskal HS, Schlettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Jun;59(6):530-7.
15. Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, et al. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar 2 disorders. *Bipolar Dis.* 2004;6:62-6.
16. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, et al. Stabilization in the treatment of mania, depression and mixed states. *Acta Neuropsychiatrica.* 2000;12:110-4.
17. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 2007 Aug;9(5):531-5.
18. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry.* 2003 Apr;64(4):425-32.
19. Manning JS, Haykal RF, Connor PD, Akiskal HS. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr Psychiatry.* 1997 Mar-Apr;38(2):102-8.
20. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, et al. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 Apr;54(4):313-21.
21. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, et al. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord.* 2004 Jun;6(3):204-12.
22. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 9:47-51.
23. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA.* 2005 May 25;293(20):2528-30.
24. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2005 Feb;84(2-3):117-25.
25. Benazzi F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry.* 1999 Jan-Feb;40(1):80-3.
26. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249(2):62-5.
27. Benazzi F. Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250(1):53-5.
28. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, et al. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 1997 May;58(5):212-6.
29. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv.* 2001 Jan;52(1):51-5.
30. Corwell W. Bipolar II disorder: The importance of hypomania. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 1999.
31. Perlis RH, Brown E, Baker RW, et al. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry.* 2006 Feb;163(2):225-31.
32. Parker G, McCraw S, Hadzi-Pavlovic D, et al. Bipolar depression: prototypically melancholic in its clinical features. *J Affect Disord.*

2013 May;147(1-3):331-7. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.035. Epub 2012 Dec 20.

33. Robling SA, Paykel ES, Dunn VJ, et al. Long-term outcome of severe puerperal psychiatric illness: a 23 year follow-up study. *Psychol Med*. 2000 Nov;30(6):1263-71.

34. Whybrow PC. A mood apart: Depression, mania and other afflictions of the self. New

York: HarperCollins; 1997.

35. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract*. 2001 Sep;7(5):287-97.

36. Goodwin FK, Jamison K. Manic-Depressive Illness. New York: Oxford University Press; 1990.

37. Motovsky B, Pecanek J. Psychopathological characteristics of bipolar and unipolar depression — potential indicators of bipolarity. *Psychiatr Danub*. 2013 Mar;25(1):34-9.

38. Berk M, Berk L, Moss K, et al. Diagnosing bipolar disorder: how can we do it better? *Med J Aust*. 2006 May 1;184(9):459-62.

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.

Зенкевич А.С., Филатова Е.Г., Латышева Н.В.

Кафедра нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
107150, Москва, ул. Лосиноостровская, 43

Мигрень и боль в шее: механизмы коморбидности

Боль в шее и мигрень являются распространенными заболеваниями. Нередко боль в шее возникает у пациента с мигренью. Однако взаимосвязь мигрени и боли в шее изучена недостаточно.

Цель исследования — проанализировать боль в шее у пациентов с мигренью для определения возможных механизмов коморбидности данных заболеваний.

Пациенты и методы. В исследование включено 63 пациента с хронической мигренью (ХМ) и 40 пациентов с эпизодической мигренью (ЭМ), диагностированной в соответствии с Международной классификацией головной боли 3-го пересмотра, версия бета, 2013 г. (МКГБ-3 бета). Для оценки функции антиноцицептивных систем проведено исследование мигательного (МР) и ноцицептивного флексорного (НФР) рефлексов.

Результаты. У пациентов с ХМ боль в шее встречалась чаще, чем у пациентов с ЭМ (53,03% против 14,02%) и были более выражены болезненность, чувствительность и напряжение мышц шеи. Также выявлено значимое снижение порогов МР и НФР. Отмечено, что у большого числа пациентов с ХМ боль в шее является неотъемлемым компонентом патогенеза ХМ. Авторы предположили несколько патофизиологических механизмов взаимоотношения мигрени и боли в шее. Мышцы шеи и области краниовертебрального перехода служат источником поступления ноцицептивных импульсов в ЦНС (периферической сенситизации), что способствует хронизации боли. В свою очередь мышечная дисфункция в этой области может являться отражением центральной сенситизации и нарушения нисходящего контроля боли.

Ключевые слова: мигрень; миофасциальный болевой синдром; боль в шее; напряжение в шее.

Контакты: Елена Глебовна Филатова; eg-filatova@mail.ru

Для ссылки: Зенкевич АС, Филатова ЕГ, Латышева НВ. Мигрень и боль в шее: механизмы коморбидности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:29–34.

Migraine and neck pain: Mechanisms of comorbidity

Zenkevich A.S., Filatova E.G., Latysheva N.V.

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
43, Losinoostrovskaya St., Moscow 107150

Neck pain and migraine are common diseases. Neck pain seldom occurs in a patient with migraine. However, the relationship between migraine and neck pain has been inadequately investigated.

Objective: to analyze neck pain in patients with migraine to determine possible comorbidity mechanisms of these diseases.

Patients and methods. The investigation enrolled 63 patients with chronic migraine (CM) and 40 with episodic migraine (EM) diagnosed in accordance with the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). Winking reflex (WR) and nociceptive flexion reflex (NFR) were examined to evaluate the function of antinociceptive systems.

Results. In the patients with CM, neck pain was more common than in those with EM (53.03% versus 14.02%); and painful tenderness, sensitivity, and tension of neck muscles were more marked. There was also a significant reduction in WR and NFR thresholds. Neck pain was noted to be an integral component of the pathogenesis of CM in a large number of patients with this condition. The authors proposed several pathophysiological mechanisms of a relationship between migraine and neck pain. Neck muscles and craniovertebral junction areas serve as a source for the arrival of nociceptive pain pulses in the central nervous system (peripheral sensitization), promoting pain chronization. Muscle dysfunction in this area may be, in turn, a reflection of central sensitization and impaired descending pain control.

Keywords: migraine; myofascial pain syndrome; neck pain; neck tension.

Contact: Elena Glebovna Filatova; eg-filatova@mail.ru

For reference: Zenkevich AS, Filatova EG, Latysheva NV. Migraine and neck pain: Mechanisms of comorbidity. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;(8)1:29–34.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-29-34>

Боль в шее (цервикалгия) является распространенной проблемой. Хотя бы раз в жизни боль в шее испытывали до 86% населения, ее распространенность в популяции достигает 38%, при этом ежегодная заболеваемость составляет до

21%; чаще страдают люди среднего возраста, преимущественно женщины, проживающие в странах с более высоким уровнем дохода [1–3]. Известно множество причин возникновения боли в шее. Это заболевания позвоночника: раз-

личные дегенеративные процессы, такие как остеохондроз, остеоартроз, а также травмы шеи [4]. Дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника могут привести к компрессионным нарушениям корешков и их артерий, спинного мозга, а также позвоночной артерии. Возникает различная неврологическая симптоматика, сопровождающаяся болевым синдромом. Однако гораздо чаще компрессионных развиваются рефлекторные расстройства в виде цервикалгий, преимущественно подострого и хронического характера. Источником болевых импульсов являются рецепторы, расположенные в фиброзном кольце диска, задней продольной связке, капсуле суставов и др. Важным источником боли являются тонические напряженные мышцы. Цервикалгия может протекать с иррадиацией в руку, голову, грудную клетку [5]. В отечественной литературе на протяжении многих лет говорится об остеохондрозе как об основной причине боли в спине, в том числе в шее [6–7]. Напротив, по данным американской клиники Майо (Mayo Clinic), боль в шее чаще бывает вызвана напряжением мышц в результате динамических и длительных статических движений; реже она обусловлена вертеброгенной и травматической компрессией нервов и другими соматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, онкологические заболевания, менингит) [8].

В последнее время показано, что дегенеративные изменения позвоночника не всегда коррелируют с болевым синдромом в шее. Так, зачастую даже хирургические вмешательства по поводу компрессии нервов далеко не всегда приводят к желаемому результату и избавляют от болевого синдрома [9]. Некоторые авторы отмечают, что в патогенезе боли в области шеи могут участвовать различные механизмы и в связи с ее многофакторностью необходим комплексный подход к диагностике и лечению [10].

В клинической практике прослеживается тесная связь боли в области шеи с головной болью (ГБ). Боль в шее может быть причиной вторичной ГБ — цервикогенной ГБ (ЦГБ), обсуждается также связь цервикалгии с первичными видами ГБ, такими как ГБ напряжения (ГБН) и мигрень [11].

Приступы ГБ могут сочетаться с ретроорбитальной болью, нарушением зрения, напоминающим ауру офтальмической мигрени, а также с парестезиями (чаще односторонними) в области шеи и головы с преходящим головокружением, звоном в ушах. Приступы могут провоцироваться наклоном и поднятием головы, неудобным положением шеи и головы, в частности во время сна, что приводит к пробуждению пациента [12].

В начале 80-х годов прошлого столетия в международную практику был введен термин «цервикогенная головная боль», которая рассматривается как неспецифический симптомокомплекс, этиологически и патогенетически связанный с патологией различных анатомических образований в шейном отделе. К источникам формирования ЦГБ относятся: верхние шейные мышцы, сухожилия; унковертебральные сочленения; фасеточные суставы; периост, связки; диск С₁–m; позвоночная и внутренняя сонная артерии; твердая мозговая оболочка верхнего отдела спинного мозга [13]. Клинически для ЦГБ характерна тупая односторонняя боль средней или выраженной интенсивности, острая или (реже) пульсирующая. Как правило, приступ начинается в области шеи, после чего переходит на затылок и далее захватывает глазнично-лобно-височную область. В большинстве случа-

ев приступ ЦГБ более длительный, чем мигренозный приступ. Также для ЦГБ характерна быстрая хронизация. Термин «цервикогенная головная боль» заменил устаревшие названия: «шейная мигрень» и «синдром Барре–Льеу». Было показано, что среди всех видов хронической односторонней ГБ на долю ЦГБ приходится 15–20% [14].

Согласно последней версии Международной классификации головной боли 3-го пересмотра, версия бета, 2013 г. (МКГБ-3 бета) [13], ЦГБ относится к вторичной ГБ, пункт классификации 11.2: «Головная боль, связанная с заболеваниями шеи».

В последние годы также проводятся эпидемиологические исследования, показывающие, что боль в шее часто сопровождает первичную ГБ. Так, по данным одного из популяционных исследований, в целом боль в шее в течение года была выявлена у 68,4% обследованных. При этом распространенность боли в шее была значительно выше у пациентов с первичной ГБ, чем у пациентов без нее: 85,7% против 56,7%. Так, при каждом типе ГБ распространенность боли в шее выглядела следующим образом: мигрень + ГБН — 89,3%, ГБН — 88,4%, мигрень — 76,2% [15].

Однако, несмотря на возросший интерес к проблеме взаимосвязи цервикалгии и первичной ГБ, о возможных патогенетических механизмах этой взаимосвязи известно немного.

Цель исследования — анализ распространенности боли в шее при эпизодической (ЭМ) и хронической (ХМ) мигрени для изучения механизмов коморбидности этих заболеваний.

Пациенты и методы. В исследование включено 103 пациента с мигренью без ауры: 61 — с ХМ и 42 — с ЭМ, средний возраст — 36,5 года. Диагноз мигрени устанавливали в соответствии с диагностическими критериями МКГБ-3 бета [16]. Боль в шее определялась в результате клинко-неврологического осмотра и анамнестически.

Всем пациентам был проведен неврологический осмотр для исключения вторичного характера ГБ, в том числе ЦГБ, а также компрессии корешков и других структур на шейном уровне. Аффективную сферу оценивали при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [17]; качество жизни — по шкале Headache Impact Test (HIT-6) [18]; интенсивность мигренозных приступов — с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ); болезненность перикраниальных мышц, мышц области краниовертебрального перехода и мышц шеи — пальпаторно по методу Jenssen [19]. Болезненность определяли в трех точках с двух сторон (справа и слева): в грудинно-ключично-сосцевидной мышце, ближе к месту прикрепления к сосцевидному отростку, в порции трапециевидной мышцы на шее в зоне краниовертебрального перехода и ниже, в верхней части спины. Рассчитывали чувствительность в баллах (от 0 до 3) отдельно в каждой точке и суммарно (максимум — 18 баллов). Для оценки ноцицептивных и антиноцицептивных звеньев тригеминальной системы исследовали порог боли R3-компонента мигательного рефлекса (МР) и порог боли ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР). Методика исследования описана ранее [20].

Для статистического анализа использовали программу Statistica 10.0.228.2.

Все участники исследования подписали протокол информированного согласия в соответствии с требованиями Хельсинской декларации.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

ГБ	Число пациентов	Пол (мужчины/женщины)	Возраст, годы	Частота ГБ, дней в месяц	Длительность ГБ, годы	Возраст начала ГБ, годы	ИМТ
ХМ	61	7/54	36,6±10	24,9±4,8 ^{***}	20±12,9	17,7±7,6	24,9±5,3 ^{***}
ЧЭМ	20	2/18	34,6±11	8,5±2,4 ^{***}	17,7±9,9	15,2±3,7 ^{***}	21,9±3,4 ^{***}
РЭМ	22	4/18	35,5±13	2,5±0,9 ^{***}	14,5±15	19,3±6,8 ^{***}	21,5±3,6 ^{***}

Примечание. РЭМ — редкая ЭМ; ЧЭМ — частая ЭМ (здесь и в табл. 2–4). $p < 0,05$: * — при сравнении групп РЭМ и ХМ, ** — ХМ и ЧЭМ, *** — РЭМ и ЧЭМ.

Результаты и обсуждение. Пациенты были разделены на группы: с редкой ЭМ (>4 дней в месяц), частой ЭМ (5–14 дней в месяц) и ХМ (≥15 дней в месяц). По клинико-демографическим характеристикам, за исключением частоты ГБ, пациенты с редкой, частой ЭМ и ХМ незначительно различались между собой (табл. 1). Средняя частота ГБ в группе ХМ составила 24,9±4,8 дня в месяц, в группе частой ЭМ — 9,1±6,4 дня в месяц и в группе редкой ЭМ — 2,5±0,9 дня в месяц. Редкая ЭМ дебютировала в более позднем возрасте, и эти пациенты имели меньший индекс массы тела (ИМТ). Больные с ХМ, наоборот, характеризовались наибольшим ИМТ по сравнению с пациентами с ЭМ.

Функция противоболевых систем при частой ЭМ нарушена в той же мере, что и при ХМ [21], в связи с этим дальнейший анализ проводили в двух группах: редкая ЭМ с частотой ГБ <4 дней в месяц и частая ЭМ + ХМ.

Уровень тревоги по шкале HADS в группе частой ЭМ + ХМ был несколько выше, чем при редкой ЭМ, и соответствовал субклинической выраженности тревоги. Уровень депрессии при частой ЭМ + ХМ также был выше, чем при редкой ЭМ, но в среднем находился на верхней границе диапазона отсутствия достоверно выраженных клинических симптомов депрессии. Также у всех пациентов, согласно опроснику HIT-6, ГБ оказывала серьезное влияние на качество жизни, особенно в группе частой ЭМ + ХМ (61±6 баллов). Различия всех показателей носили статистически достоверный характер (табл. 2).

По сравнению с нормальными значениями, опубликованными ранее, у наших пациентов из групп с частой ЭМ и ХМ были достоверно более низкими значения порога боли МР, что является признаком центральной сенситизации. Также имелись признаки дефицита антиноцицептивных влияний в виде снижения порога боли НФР. Известно, что при редкой ЭМ пороги МР и НФР в приступный и межприступный периоды меняются [22]. Вместе с тем нами не получено статистически достоверной разницы в значениях НФР и МР у пациентов с частой ЭМ и ХМ (табл. 3).

Частота боли в шее у всех пациентов с мигренью составила 33,5%. При этом у пациентов с ЭМ боль в шее встречалась реже, чем у пациентов с ХМ (14,2% против 53,03%; $p = 0,019$). Выраженные различия получены также в группе редкой ЭМ по сравнению с группой частой ЭМ + ХМ (9,09% против 45,34%; $p = 0,001$).

Таблица 2. Показатели HADS и HIT-6 у пациентов

Шкала	РЭМ (n=14)	ЧЭМ + ХМ (n=69)	p
HADS:			
тревога	6±3	8±4	0,002
депрессия	3±3	6±3	0,0005
HIT-6	56±8	61±6	0,0004

Таблица 3. Состояние антиноцицептивной системы у пациентов с частой ЭМ и ХМ ($p > 0,05$)

Порог боли, мА	ХМ (n=31)	ЧЭМ (n=11)
НФР	6,55±3,73	5,26±2,64
R3 МР	1,61±2,45	1,8±0,59

При неврологическом обследовании не выявлено патологии, свидетельствующей о наличии компрессии нервных структур или сосудов на шейном уровне. Кроме того, пациенты с ЦГБ, согласно критериями МКГБ-3 бета, были исключены из исследования. Боль в шее у них была обусловлена мышечно-тоническими нарушениями в мышцах шеи и верхнего плечевого пояса.

Болезненность и напряжение мышц шеи при суммировании баллов оказались значительно выше у пациентов с ХМ по сравнению с пациентами с ЭМ (3,85 против 10,28; $p = 0,000000$). При этом в группах редкой ЭМ и частой ЭМ + ХМ разница была также существенной (2,57 против 9,07; $p = 0,000000$; табл. 4).

Была рассмотрена также возможная связь болевого синдрома в шее с той или иной стороны со стороны ГБ. Оказалось, что ГБ у пациентов с частой ЭМ + ХМ носила в большинстве случаев двусторонний характер либо начиналась с одной или другой стороны или с затылка, а затем переходила на всю голову. Латерализованную ГБ преимущественно справа удалось выявить только у 12 пациентов, а преимущественно слева — у 7, т. е. в целом у 19 (24,35%) обследованных этой группы. Мы проанализировали выраженность мышечно-тонических нарушений по Janssen на болевой и безболевой стороне (табл. 5).

Как видно из полученных данных, корреляции стороны боли и выраженности напряжения мышц у пациентов с частой ЭМ + ХМ и в нашем исследовании не наблюдалось.

При редкой ЭМ боль в шее отмечена только у 2 пациентов. Латерализованная ГБ имела в 12 (54,54%) случаях.

Таблица 4. *Болезненность и напряжение мышц шеи у пациентов (баллы при пальпации)*

Точка по Janssen	РЭМ (n=20)	ЧЭМ + ХМ (n=78)	p
Трапециевидная мышца (сзади на шее):			
справа	0,6±0,7	1,8±0,9	0,000002
слева	0,5±0,6	1,7±0,8	0,000000
Область сосцевидного отростка:			
справа	0,2±0,4	1,2±0,7	0,000001
слева	0,1±0,3	1,2±0,7	0,000000
Порция трапециевидной мышцы (верх спины):			
справа	0,7±0,6	1,8±0,8	0,000002
слева	0,6±0,5	1,6±0,7	0,000003
Общий счет	2,5±2,4	9,07±4,6	0,000000

Таблица 5. *Выраженность мышечно-тонических нарушений по Janssen у пациентов (n=19; баллы при пальпации)*

Точка по Janssen	Болевая сторона	Безболевая сторона	p
Горизонтальная порция трапециевидной мышцы	1,77±1,06	1,77±1,06	1,0
Область сосцевидного отростка	1,15±0,95	1,16±0,85	0,9
Вертикальная порция трапециевидной мышцы	1,72±1,01	1,61±0,91	0,7
Общий счет	4,25±3,04	4,10±2,82	0,8

Как и другие авторы, мы не выявили связи между стороной ГБ и стороной напряженности и болезненности мышц шеи.

Были рассмотрены связь боли в шее и мигрени, а также возможные патогенетические механизмы этого состояния. Как показали результаты нашего исследования, боль в шее у пациентов с мигренью без ауры встречалась в 33,5% наблюдений, что практически не отличалось от средних популяционных данных (38%). Однако различная представленность боли в шее зависела от частоты мигрени: при редкой ЭМ она отмечалась достоверно значительно реже, чем при частой ЭМ и ХМ. По данным крупного эпидемиологического исследования AMPP, у пациентов с частотой мигрени >10 дней в месяц наблюдался значительно более высокий уровень инвалидизации [23]. Вероятность хронизации мигрени в течение года в 10 раз выше при исходной частоте мигрени 10–14 дней в месяц, чем при более низкой ее частоте [24]. В нашем исследовании у пациентов с редкой ЭМ боль в шее, напряжение и болезненность мышц шеи встречались почти в 5 раз реже, чем у пациентов с частой ЭМ + ХМ: 9,09% против 45,34% ($p=0,001$). Данные анамнеза были подтверждены пальпаторно: сумма баллов по Janssen — 2,5±2,4 против 9,07±4,6 ($p=0,000000$). Наряду с более частыми мышечно-тоническими нарушениями для пациентов с частой ЭМ + ХМ были характерны более выраженные тревога и депрессия, оцененные по шкале HADS, а также более высокая инвалидизация.

В литературе имеется множество гипотез, объясняющих высокую коморбидность цервикалгии и мигрени. Ана-

томические и нейрофизиологические исследования у животных и людей подтвердили функциональную схожесть афферентных путей шеи и афферентного пути тройничного нерва. В 1961 г. F.W. Kerr и R.A. Olafson [25] предложили гипотезу, в соответствии с которой анатомо-физиологической базой для формирования ЦГБ является тригемино-цервикальная система между афферентами тройничного нерва и трех верхних шейных сегментов спинного мозга. В конце XX в. P. Goadsby и соавт. [26] нейрофизиологически подтвердили эту гипотезу, показав, что стимуляция большого затылочного нерва повышает нейрональную активность в обеих системах: цервикальной и тригеминальной.

Пациенты с мигренью зачастую отмечают боль в шее и в области затылка. Было указано, что нетрудоспособность, связанная с болью в области шеи, увеличивалась с нарастанием частоты приступов мигрени. Также у этих пациентов был выше риск хронизации мигрени [27]. Вместе с тем установлено, что даже у пациентов с редкой ЭМ чаще выявляются миофасциальные триггеры в грудино-ключично-сосцевидной мышце и верхней порции трапециевидной мышцы, чем у пациентов без мигрени [28]. Таким

образом, при ХМ распространенность цервикалгии значительно превышала этот показатель у пациентов с ЭМ и пациентов, не страдающих ГБ. Также у пациентов с ХМ был в несколько раз более выражен миофасциальный болевой синдром в мышцах шеи.

Кроме того, мы не получили корреляции между стороной ГБ и выраженностью мышечно-тонических нарушений. Даже при латерализованной ГБ, которая относительно редко наблюдалась у пациентов с частой ЭМ + ХМ ($n=19$, 24,3%), выраженность мышечно-тонических нарушений была одинаковой на болевой и на безболевой стороне, что исключает рефлекторное напряжение в ответ на боль и указывает на другие механизмы коморбидности. Кроме того, у наших пациентов с редкой ЭМ латерализованная ГБ встречалась значительно чаще (54,5%), чем у пациентов с частой ЭМ + ХМ (24,3%), что также указывает на выраженность центральной сенситизации и ее роль в учащении приступов мигрени.

Рассмотрим несколько возможных патофизиологических механизмов взаимоотношения мигрени и цервикалгии. Напряженные, болезненные мышцы шеи являются источником поступления ноцицептивных импульсов в ЦНС, т. е. источником периферической сенситизации. Хорошо известно, что данный феномен лежит в основе хронизации боли (в частности, мигрени). Исследования последнего десятилетия показали, что в формировании хронической ГБ участвуют не только периферические механизмы, но и центральные, связанные с развитием центральной сенситизации на уровне ядер задних рогов верхних шейных сегментов

спинного мозга и тригеминального комплекса вследствие длительной и избыточной ноцицептивной стимуляции с периферии. В соответствии с современными представлениями о хронической ГБ, в основе ее патогенеза могут лежать два основных механизма — сенситизация ноцицептивных структур и снижение активности антиноцицептивных отделов ЦНС. Центральная сенситизация является одним из основных механизмов поддержания хронической боли, при ее наличии утрачивается зависимость от периферических пусковых факторов, развивается резистентность к терапии [29]. По данным нейрофизиологических исследований, афферентные импульсы при боли в шее вносят вклад в формирование ГБ у пациентов с мигренью [30].

Снижение порога МР у наших пациентов свидетельствует о нарушении функционального состояния тригеминальных нейронов ствола, что подтверждает наличие центральной сенситизации. А снижение порога боли НФР указывает на недостаточность супраспинальных антиноцицептивных влияний и дисфункцию систем нисходящего контроля боли. Эти результаты подтверждают и другие авторы, которые показали у пациентов с мигренью нарушения проведения по тригеминальным и цервикальным афферентным путям [30].

При мигрени и боли в шее можно говорить о заинтересованности шейных сегментов спинного мозга, избыточной ноцицептивной стимуляции с периферии и формировании общей тригемино-цервикальной системы и сенситизации ноцицептивных нейронов тригемино-цервикальной системы, что также подтверждается снижением порога МР.

Увеличение восходящего ноцицептивного потока от напряженных мышц шеи приводит к нарушению функционального состояния тригеминальной ноцицептивной системы, что ведет к усугублению ГБ. При этом антиноцицептивная система не может справиться с усиленным восходящим ноцицептивным потоком. Происходят дальнейшие изменения в работе системы нисходящего контроля боли, что приводит к увеличению мышечного напряжения и грубой дисфункции антиноцицептивных систем, это подтверждается снижением порога НФР. Таким образом, в формирова-

нии болевых ощущений играют роль уже не столько мышечный фактор, сколько изменения функционирования антиноцицептивной системы и центральная сенситизация.

Существование общей тригемино-цервикальной системы важно для понимания механизмов формирования взаимосвязи боли в шее и мигрени и особенно для выбора терапевтической тактики у этих пациентов. Болезненность и напряжение в мышцах шеи у пациентов с мигренью могут являться отражением центральной сенситизации и нарушения нисходящего контроля боли. Именно участием центральных механизмов можно объяснить двустороннее напряжение мышц шеи у пациентов с латерализованной болью и отсутствие корреляции стороны ГБ и стороны цервикалгии. Эта гипотеза также подтверждается данными нескольких исследований, в которых было показано, что у пациентов с болью в шее снижены пороги боли от давления контралатерально и ипсилатерально по отношению к стороне боли не только в самих мышцах шеи, но и в отдаленных группах мышц [31]. В этом случае даже нормальные, «здоровые» импульсы от мышц шеи воспринимаются как болевые, а напряжение в них является следствием центральной сенситизации и активации моторной коры [32].

Таким образом, у большого числа пациентов с ХМ боль в шее является неотъемлемым компонентом патогенеза ХМ. Можно говорить о формировании общего тригемино-цервикального комплекса, патогенетически связывающего ГБ и болевой синдром в шее. Боль в шее способствует хронизации мигрени путем усиления центральной сенситизации, а ХМ в свою очередь за счет центральной сенситизации может способствовать напряжению в мышцах шеи и вызывать болевой синдром.

Лечение болевого синдрома в шее и уменьшение напряжения мышц может улучшить результаты лечения ХМ, представляющего сложности. Уже сейчас некоторые авторы говорят о том, что при лечении боли в шее необходимо использовать комплексный подход [33]. Исследование механизмов коморбидности цервикалгии и мигрени открывает новые возможности механизм-ориентированной терапии в лечении этих состояний.

ЛИТЕРАТУРА

- Goode AP, Freburger J, Carey T. Prevalence, practice patterns, and evidence for chronic neck pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Nov;62(11):1594-601. doi: 10.1002/acr.20270. Epub 2010 Jun 2.
- Hoy DG, Protani M, De R, Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):783-92. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.019.
- Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J*. 2006 Jun;15(6):834-48. Epub 2005 Jul 6. doi: 10.1007/s00586-004-0864-4
- Cohen SP. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Neck Pain. *Mayo Clin Proc*. 2015 Feb;90(2):284-99. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.008.
- Махаликов РА. Боль в шее. Русский Медицинский Журнал. 2007;(10):837-45.
- [Makhalikov RA. Neck pain. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2007;(10):837-45. (In Russ.)].
- Бердюгин КА, Сафонова ГД, Кудрявцева ИП. Аспекты формирования вертеброгенного болевого синдрома при остеохондрозе. Фундаментальные исследования. 2014;(10-1):193-7. [Berdyugin KA, Safonova GD, Kudryavtseva IP. Aspects of development of vertebrogenic pain syndrome in osteochondrosis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;(10-1):193-7. (In Russ.)].
- Якушин МА, Гилянская НЮ, Якушина ТН, Маратканова ТВ. Остеохондроз. Альманах клинической медицины. 2001;(4):285-92. [Yakushin MA, Gilyanskaya NYu, Yakushina TN, Maratkanova TV. Osteochondrosis. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2001;(4):285-92. (In Russ.)].
- <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/neck-pain/basics/causes/con-20028772>
- Zhu L, Wei X, Wang S. Does cervical spine manipulation reduce pain in people with degenerative cervical radiculopathy? A systematic review of the evidence, and a meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2016 Feb;30(2):145-55. doi: 10.1177/0269215515570382. Epub 2015 Feb 13.
- Исайкин АИ. Боль в шее: причины, диагностика, лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(4):94-8. [Isaikin AI. Neck pain: causes, diagnosis, treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(4):94-8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-354>
- Табеева ГР, Чечет ЕА. Боль в шее при различных цефалгиях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(4):87-93. [Tabeeva GR, Chechet EA. Neck pain in different cephalalgias. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya,*

- psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(4):87-93. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-87-93>
12. Шток ВН. Головная боль. Москва: Медицина; 1987. 303 с. [Shtok VN. *Golovnaya bol'* [Headache]. Moscow: Meditsina; 1987. 303 p.]
 13. Воробьева ОВ. Цервикогенные головные боли: диагностика и терапия. *Consilium Medicum*. 2008;(1):91-3. [Vorob'eva OV. Cervicogenic headaches: diagnosis and therapy. *Consilium Medicum*. 2008;(1):91-3. (In Russ.)].
 14. Sjaastad O, Saunte C, Hovdahl H, et al. Cervicogenic headache: an hypothesis. *Cephalalgia*. 1983 Dec;3(4):249-56.
 15. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, et al. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: A population study. *Cephalalgia*. 2015 Mar;35(3):211-9. doi: 10.1177/0333102414535110. Epub 2014 May 22.
 16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
 17. Zigmond, AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 18. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003 Dec;12(8):963-74. doi: 10.1023/A:1026119331193
 19. Bendtsen L1, Jensen R, Jensen NK, Olesen J. Pressure-controlled palpation: a new technique which increases the reliability of manual palpation. *Cephalalgia*. 1995 Jun;15(3):205-10.
 20. Латышева НВ, Филатова ЕГ. Новый механизм хронизации головной боли. Патогенетическая гипотеза и значение для терапии. *Лечащий врач*. 2008;(5):82-4. [Latysheva NV, Filatova EG. A new mechanism of chronic headaches. Pathogenetic hypothesis and significance for therapy. *Lechashchii vrach*. 2008;(5):82-4. (In Russ.)].
 21. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the Differences Between Episodic Migraine and Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Feb;16(1):86-92. doi: 10.1007/s11916-011-0233-z.
 22. Ellrich J, Katsarava Z, Przywara S, Kaube H. Is the R3 component of the human blink reflex nociceptive in origin? *Pain*. 2001 Apr;91(3):389-95. doi:10.1016/s0304-3959(00)00465-6
 23. Латышева НВ, Филатова ЕГ. Центральная сенситизация у пациентов с хронической ежедневной головной болью. Практическая неврология и нейрореабилитация. 2008;(3):29-35. [Latysheva NV, Filatova EG. Central sensitization in patients with chronic daily headache. *Prakticheskaya nevrologiya i neiroreabilitatsiya*. 2008;(3):29-35. (In Russ.)].
 24. Stewart WF, Wood GC, Manack A, et al. Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. *J Occup Environ Med*. 2010 Jan; 52(1): 8-14. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181c1dc56
 25. Kerr FW, Olafson RA. Trigeminal and cervical volleys. Convergence on single units in the spinal gray at C-1 and C-2. *Arch Neurol*. 1961 Aug;5:171-8.
 26. Goadsby P, Knight Y, Hoskin K. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. *Pain*. 1997 Oct;73(1):23-8.
 27. Carvalho GF, Chaves TC, GonHalves MC, et al. Comparison between neck pain disability and cervical range of motion in patients with episodic and chronic migraine: a cross-sectional study. *J Manipulative Physiol Ther*. 2014 Nov-Dec;37(9):641-6. doi: 10.1016/j.jmpt.2014.09.002. Epub 2014 Oct 3.
 28. Tali D, Menahem I, Vered E, Kalichman L. Upper cervical mobility, posture and myofascial trigger points in subjects with episodic migraine: Case-control study. *J Bodyw Mov Ther*. 2014 Oct;18(4):569-75. doi: 10.1016/j.jbmt.2014.01.006. Epub 2014 Feb 6.
 29. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain*. 2008 Oct;9(5):295-300. doi: 10.1007/s10194-008-0061-7. Epub 2008 Aug 9.
 30. Watson DH, Drummond PD. Cervical Referral of Head Pain in Migraineurs: Effects on the Nociceptive Blink Reflex. *Headache*. 2014 Jun;54(6):1035-45. doi: 10.1111/head.12336. Epub 2014 Mar 25.
 31. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain*. 2001 Dec;17(4):306-15.
 32. Maixner W, Fillingim R, Sigurdsson A, et al. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. *Pain*. 1998 May;76(1-2):71-81. doi:10.1016/s0304-3959(98)00028-1.
 33. Melis M, Zawawi K, al-Badawi E, et al. Complex regional pain syndrome in the head and neck: a review of the literature. *J Orofac Pain*. 2002 Spring;16(2):93-104.

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.

Вильянов В.Б.¹, Кобозев Г.Н.²¹ЗАО «Научный центр персонализированной психиатрии», Москва, Россия;²Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва, Россия¹119180, Москва ул. Большая полянка, 7/10, стр. 3; ²109240, Москва, ул. Николоямская, 20

Полиморфизм гена *SNAP-25* и когнитивный ресурс у больных с последствиями инсульта

Цель исследования — определение влияния на когнитивный потенциал у больных с последствиями ишемического (ИИ) и геморрагического (ГИ) инсульта полиморфизмов гена *SNAP-25*.

Пациенты и методы. Обследовано 188 пациентов, перенесших ИИ (n=116) или ГИ (n=72) инсульт. Были изучены полиморфизмы rs 363039 и rs 363050 *SNAP-25*. Состояние когнитивных функций оценивалось по итогам выполнения сокращенного варианта теста Равена.

Результаты. Распределение генотипов исследуемых полиморфизмов не отличалось от стандартного у пациентов с последствиями как ИИ, так и ГИ. У пациентов, перенесших ИИ, выявлено положительное влияние аллели А полиморфизма rs 363039 *SNAP-25* на успешность выполнения теста Равена. У носителей генотипа АА средние значения результатов тестирования составляли 83 балла, при генотипе GG — 67,3 (p<0,01). У лиц, перенесших ГИ, влияние генотипов на показатели тестирования не отмечено.

Заключение. Полиморфизм rs 363039 *SNAP-25* может быть использован как маркер прогноза когнитивного ресурса у больных с последствиями ИИ.

Ключевые слова: инсульт; когнитивный ресурс; тест Равена; полиморфизм гена *SNAP-25*.

Контакты: Владимир Борисович Вильянов; vilianov1@mail.ru

Для ссылки: Вильянов ВБ, Кобозев ГН. Полиморфизм гена *SNAP-25* и когнитивный ресурс у больных с последствиями инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(8)1:35–38.

SNAP-25 gene polymorphism and cognitive resource in patients with stroke sequels

Vilyanov V.B.¹, Kobozev G.N.²¹Research Center for Personalized Psychiatry, Moscow, Russia; ²Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia¹7/10, Bolshaya Polyanka St., Build. 3, Moscow 119180; ²20, Nikoloyamskaya St., Moscow 109240

Objective: to determine the impact of *SNAP-25* gene polymorphisms on the cognitive potential of patients with ischemic stroke (IS) and hemorrhagic stroke (HS).

Patients and methods. A total of 188 patients who had experienced IS (n=116) or HS (n=72) were examined. The *SNAP-25* gene polymorphisms rs 363039 and rs 363050 were studied. Cognitive functions were evaluated from the results of the shortened Raven test.

Results. The genotypic distribution of the polymorphisms in question did not differ from the standard one in patients with the sequels of both IS and HS. In the patients who had experienced IS, the A alleles of the *SNAP-25* polymorphism rs 363039 were found to have a positive impact on the efficiency of the Raven test. The average test scores were 83 and 67.5 in AA and GG genotype carriers, respectively (p<0.01). There was no impact of the genotypes on test scores in the patients who had experienced HS.

Conclusion. The polymorphism rs 363039 in the *SNAP-25* gene may be used as a marker for predicting the cognitive resource in patients with IS sequels.

Keywords: stroke; cognitive resource; Raven test; *SNAP-25* gene polymorphism.

Contact: Vladimir Borisovich Vilyanov; vilianov1@mail.ru

For reference: Vilyanov VB, Kobozev GN. *SNAP-25* gene polymorphism and cognitive resource in patients with stroke sequels. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1:35–38.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-35-38>

Реализация принципов персонализированной медицины в нейрореабилитации больных с последствиями инсульта предполагает выявление у них индивидуальных черт когнитивного ресурса, понимаемого как особенности строения и работы ЦНС, обеспечивающие поддержание нормального уровня когнитивного функционирования в условиях патологии [1].

Синаптосомный белок с молекулярной массой 25 кД (synaptosomal-associated protein, *SNAP-25*) является частью комплекса SNARE, обеспечивающего соединение везикулы с мембраной клетки и выброс нейромедиатора в синап-

тическое пространство. Показано также, что он играет важную роль в связанной с обучением нейропластичности во взрослом мозге и формировании синаптических связей в раннем онтогенезе [2, 3]. Выявлена связь между полиморфизмами гена *SNAP-25* rs 363039, rs 363043 и rs 363050, расположенными в первом интроне гена *SNAP-25*, с интеллектом в общей популяции [4], рабочей памятью [5]. Результаты изучения влияния различных генотипов указанных полиморфизмов на отдельные показатели когнитивного функционирования у обследованных остаются противоречивыми [4–6].

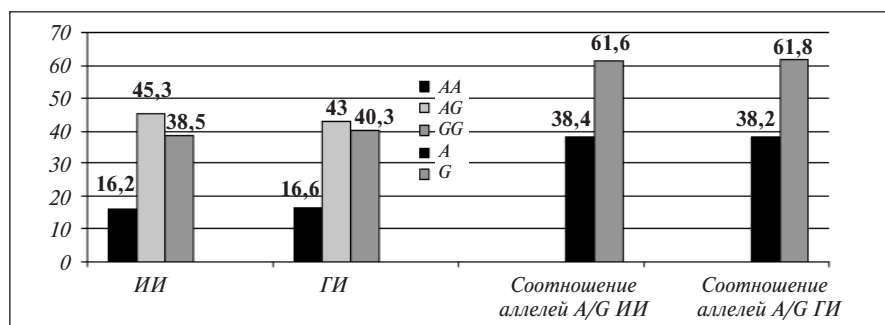


Рис. 1. Распределение частоты (в %) генотипов полиморфизма rs 363039 SNAP-25 у больных с последствиями ИИ и ГИ

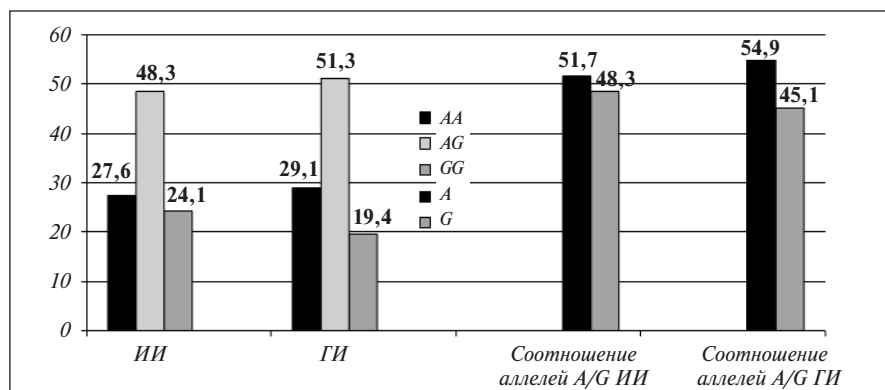


Рис. 2. Распределение частоты (в %) генотипов полиморфизма rs 363050 SNAP-25 у больных с последствиями ИИ и ГИ

Целью настоящего исследования являлось изучение соотношения генотипов полиморфизмов rs 363039 и rs 363050 гена SNAP-25 у больных, перенесших ишемический (ИИ) или геморрагический (ГИ) инсульт, а также определение их влияния на показатели когнитивного функционирования.

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 188 больных с последствиями ИИ или ГИ, получавших курс нейрореабилитации в течение 45–90 дней в Центре патологии речи и нейрореабилитации по поводу нарушения высших психических функций, в том числе речи. Длительность заболевания (с момента инсульта) варьировала от 6 мес до 1,5 лет. ИИ диагностирован у 116 больных, ГИ – у 72.

Были изучены полиморфизмы rs 363039 и rs 363050 SNAP-25. Материалом для генетического исследования являлась кровь пациентов, взятая из кубитальной вены. Аллельный полиморфизм определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции. Распознавание аллелей осуществлялось с помощью праймеров TaqMan производства Applied Biosystems. Рассматривались соотношения встречаемости аллелей А и G соответственно генотипов AA, AG и GG для каждого полиморфизма.

Состояние когнитивных функций у больных исследовали с помощью невербального теста Равена (сокращенный вариант, 30 матриц, максимальное число баллов – 155), что позволило получить сопоставимые результаты у пациентов с различной степенью выраженности речевых нарушений. Исследование проводили однократно в первые дни после поступления пациента в стационар.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью критерия χ^2 для оценки ассоциированности вариантов генотипа с рассматриваемыми заболеваниями. Достоверность различий средних значений результативности выполнения теста Равена определяли по критерию Манна–Уитни.

Результаты. 1. Распределение генотипов полиморфизмов rs 363039, rs 363050. Результаты исследования распределения частоты генотипов полиморфизма rs 363039 SNAP-25 представлены на рис. 1.

Встречаемость генотипов данного полиморфизма существенно не различалась в группах больных с ИИ или ГИ. Сопоставление полученных данных с результатами популяционных исследований «1000 Genomes. A Deep Catalog of Human Genetic variation», проведенных в Восточной Европе, не выявило значимых расхождений ни по частоте генотипов, ни по соотношению встречаемости аллелей А и G (расчет сопряженности распределения генотипов в популяционном исследовании и в группах больных с последствиями ИИ и ГИ составил соответственно $\chi^2=0,98$, $df=2$ и $\chi^2=1,74$, $df=2$). Можно отметить тенденцию к увеличению частоты гомозиготного генотипа А у наших пациентов (16,2% – при ИИ, 16,6% – при ГИ; в восточно-европейской популяции – 13,3%), но при этом общее число аллелей А в нашей выборке было ниже, чем в популяции Восточной Европы (38,4% – при ИИ, 38,2% – при ГИ; в восточно-европейской популяции – 40,0%). Результаты исследования распределения частоты генотипов полиморфизма rs 363050 SNAP-25 представлены на рис. 2.

Соотношение исследуемых генотипов данного полиморфизма в сравниваемых группах существенно не различалось, также отсутствовали различия с показателями базы данных «1000 Genomes. A Deep Catalog of Human Genetic variation». При расчете сопряженности распределения генотипов в популяционном исследовании и в группах больных с последствиями ИИ и ГИ соответственно получены следующие показатели: $\chi^2=0,35$, $df=2$ и $\chi^2=0,96$, $df=2$. У пациентов, перенесших ГИ, аллель А выявлялась чаще, чем у перенесших ИИ, но различия не достигали статистически значимого уровня. По сравнению с популяционной базой данных «1000 Genomes. A Deep Catalog of Human Genetic variation» у наших пациентов наблюдалась тенденция к снижению встречаемости генотипа AA (27,3% – в группе больных ИИ, 28,9% – ГИ; в восточно-европейской популяции – 31,3%), при этом снижение частоты выявления аллели А отмечено только в группе пациентов с последствиями ИИ (51,7% против 54,0% в восточно-европейской популяции). У больных с последствиями ГИ данный показатель незначительно превышал среднее популяционное значение (54,9%).

2. Влияние полиморфизмов rs 363039 и rs 363050 на результативность выполнения теста Равена

Влияние полиморфизма rs 363039 на результативность выполнения теста Равена у больных с последствиями ИИ и ГИ представлено на рис. 3.

В группе пациентов с последствиями ИИ генотип АА отчетливо ассоциировался с более высокой результативностью выполнения теста. Расчет по критерию Манна–Уитни показал статистически значимое различие с аналогичным показателем, полученным у больных с генотипом GG. Среди лиц, перенесших ГИ, у носителей генотипа АА результативность выполнения теста оказалась в среднем самой низкой, а у носителей генотипа AG она была самой высокой, но различия не достигали статистически значимого уровня. Таким образом, полиморфизм rs 363039 по-разному влияет на результативность выполнения теста Равена у больных, перенесших ИИ и ГИ. Показатели, полученные при исследовании влияния полиморфизма rs 363050 на результативность выполнения теста Равена больными с последствиями ИИ и ГИ, представлены на рис. 4.

Существенные различия в успешности выполнения тестового задания в исследуемых группах больных отсутствовали. Можно отметить тенденцию к повышению результативности в группе пациентов с последствиями ГИ и генотипом AG, но различия и здесь не достигали уровня статистически значимых. Можно предположить, что полиморфизм rs 363050 существенно не влияет на успешность выполнения теста Равена у больных с последствиями инсульта.

Обсуждение. Проведенное исследование показало неоднозначность влияния полиморфизмов rs 363039 и rs 363050 на показатели когнитивного функционирования у больных с последствиями ИИ и ГИ. У пациентов, перенесших ИИ, выявлена значимая зависимость успешности выполнения тестовых заданий от генотипа полиморфизма rs 363039. У лиц с последствиями ГИ эта зависимость отсутствовала. Не выявлена также связь успешности решения тестовых задач с генотипами полиморфизма rs 363050 у больных, перенесших как ИИ, так и ГИ. Тем не менее то, что больные с последствиями ИИ, носители генотипа АА полиморфизма rs 363039, продемонстрировали более высокие показатели при исследовании когнитивных функций по сравнению с носителями генотипа GG, заслуживает особого внимания. Тест Равена основывается на разработанной в рамках гештальт-психологии теории перцепции форм [7], включающей закон прегнантности, или «закон хорошей формы», постулирующий тенденцию к восприятию прежде всего самой простой и стабильной фигуры из всех возможных перцептивных альтернатив [8], и закон «амплификации», согласно которому четкие, но не законченные структуры всегда дополняются, достраиваются до геометрического целого [7]. Прогрессирующее усложнение тестовых заданий предполагает активизацию способности испытуемого выделять наиболее существенные закономерности решения задачи (построение гештальта) из все более усложняющегося «фона», т. е. при все возрастающем уровне «помех». В качестве одной из анатомо-функциональных структур, участвующих в реализации этого процесса, можно рассматривать

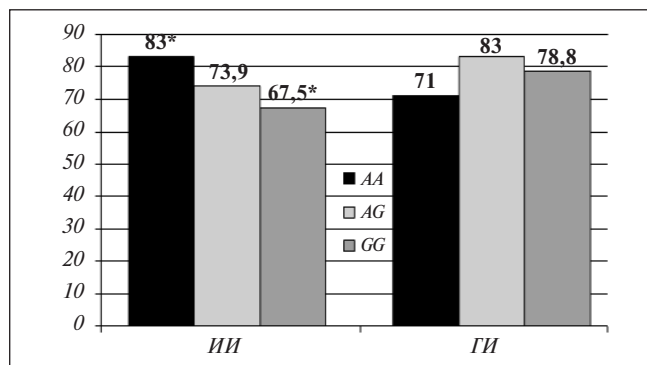


Рис. 3. Средние значения результативности (в баллах) выполнения теста Равена у больных с последствиями ИИ и ГИ при различных вариантах полиморфизма генотипа rs 363039. * – $p < 0,01$

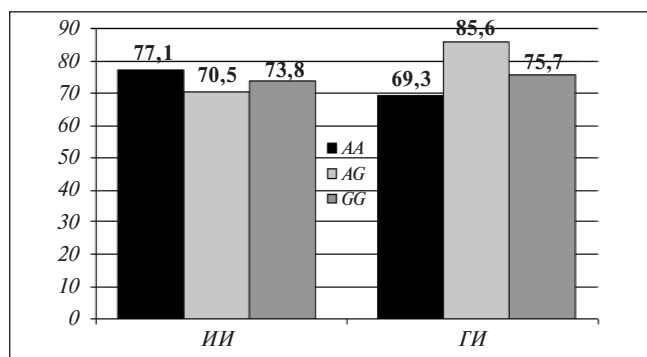


Рис. 4. Средние значения результативности (в баллах) выполнения теста Равена у больных с последствиями ИИ и ГИ при различных вариантах полиморфизма генотипа rs 363050

поясную извилину. Согласно существующим представлениям, задний отдел поясной извилины занимается первоначальным выделением полезной информации, т. е. «сигнала» из «шума», при этом роль переднего отдела поясной извилины состоит в борьбе с интерференцией, т. е. в снижении уровня «шума» [9]. Показано, что аллель А полиморфизма rs 363039 ассоциирована со снижением возбудимости заднего отдела поясной извилины, что коррелировало с повышением показателей когнитивного функционирования, оцениваемого по результатам выполнения теста Равена, тогда как аллель G – с повышением ее возбудимости, сопровождающимся ухудшением результатов тестирования [5]. Учитывая полученные нами данные, допустимо предположить, что относительно высокая результативность выполнения тестового задания у носителей генотипа АА полиморфизма rs 363039 обусловлена более полноценным функционированием поясной извилины, особенно ее заднего отдела, а носители генотипа GG данного полиморфизма из-за снижения возможностей «подавления шума» обладают меньшим когнитивным ресурсом. Следовательно, полиморфизм rs 363039 гена SNAP-25 у больных с последствиями ИИ можно рассматривать как маркер функционального состояния поясной извилины и фактор когнитивного ресурса.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алфимова МВ, Голимбет ВЕ, Монахов МВ и др. SNAP-25 и DTNBP1 как гены-кандидаты когнитивных резервов при шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;(3):54-60. [Alfimova MV, Golimbet VE, Monakhov MV, et al. SNAP-25 and DTNBP1 as candidate genes for cognitive reserve in schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(3):54-60. (In Russ.)].
2. Hou QL, Gao X, Lu Q, et al. SNAP-25 in hippocampal CA3 region is required for long-term memory formation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Sep 8;347(4):955-62. Epub 2006 Jul 25.
3. Osen-Sand A, Catsicas M, Staple JK, et al. Inhibition of axonal growth by SNAP-25 antisense oligonucleotides in vitro and in vivo. *Nature*. 1993 Jul 29;364(6436):445-8.
4. Gossio MF, de Geus EJ, Polderman TJ, et al. Common variants underlying cognitive ability: further evidence for association between the SNAP-25 gene and cognition using a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Genes Brain Behav*. 2008 Apr;7(3):355-64. Epub 2007 Oct 1.
5. Söderqvist S, McNab F, Peyrard-Janvid M, et al. The SNAP25 Gene Is Linked to Working Memory Capacity and Maturation of the Posterior ingulate Cortex During Childhood. *Biol Psychiatry*. 2010 Dec 15;68(12):1120-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.036. Epub 2010 Oct 15.
6. Gossio MF, de Geus EJ, van Belzen MJ, et al. The SNAP-25 gene is associated with cognitive ability: Evidence from a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Mol Psychiatry*. 2006 Sep;11(9):878-86. Epub 2006 Jun 27.
7. Мухордова ОЕ, Шрейбер ТВ, редакторы. Прогрессивные матрицы Равена: методические рекомендации. Ижевск: Удмуртский университет; 2011. 70 с. [Mukhordova OE, Shreyber TV, editors. *Progressivnye matritsy Ravena: metodicheskie rekomendatsii* [Progressive matrices Raven: methodical recommendations]. Izhevsk: Udmurtskiy universitet; 2011. 70 p.]
8. Шиффер Р. Психология ощущений, глоссарий к книге, 2004 г. [Schiffer R. *Psychology of feelings, the glossary to the book*, 2004.]
9. Козловский СА, Величковский ББ, Вартанов АВ и др. Роль областей цингулярной коры в функционировании памяти человека. Экспериментальная психология. 2012;(5):12-22. [Kozlovskii SA, Velichkovskii BB, Vartanov AV, et al. The role of singulyarnoi areas of the cortex in the functioning of human memory. *Eksperimental'naya psikhologiya*. 2012;(5):12-22. (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.

Власенко С.В.¹, Кушнир Г.М.², Голубева Т.Ф.¹, Османов Э.А.³, Страшко Е.В.³

¹ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», Евпатория Россия; ²ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, кафедра неврологии, нейрохирургии и неврологии 1-го медицинского факультета, Симферополь Россия; ³ФГБУ «Евпаторийский военный детский клинический санаторий» Минобороны России, Евпатория, Россия

¹297412, Республика Крым, Евпатория, ул. Маяковского, 6; ²295007, Республика Крым, Симферополь, проспект академика Вернадского, 4; ³298408, Республика Крым, Евпатория, ул. Дувановская, 21

Изменения спастических мышц у больных детским церебральным параличом по данным ультразвукового исследования

Детский церебральный паралич (ДЦП) по распространенности занимает лидирующее положение среди неврологических инвалидизирующих заболеваний детского возраста.

Цель исследования — изучение структуры спастических мышц у больных ДЦП с помощью УЗИ.

Пациенты и методы. 196 больным ДЦП (спастическая диплегия), проходившим курс санаторно-курортного лечения, проведены клиничко-неврологическое, электромиографическое исследование и УЗИ мышц нижних конечностей.

Результаты. Установлено, что УЗИ позволяет достоверно оценить степень структурных изменений в мышцах нижних конечностей. Выявлена средняя корреляция данных УЗИ с уровнем развития по шкале Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy (GMFCS) и возрастом формирования контрактур ($R=0,60$; $p=0,001$). При проведении корреляционного анализа между данными УЗИ и электромиографического исследования мышц у больных ДЦП отмечена сильная отрицательная корреляция с показателями амплитуды и частоты (соответственно $R=-0,81$; $p=0,002$; $R=-0,77$; $p=0,001$), слабая с коэффициентами реципрокности и адекватности (соответственно $R=0,21$; $p=0,071$; $R=0,24$; $p=0,043$).

Заключение. На основании полученных данных сформированы подходы к реабилитации двигательных нарушений у детей с ДЦП в зависимости от выраженности структурных изменений в мышечной системе.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование; детский церебральный паралич; реабилитация; хирургическое лечение; токсин ботулизма.

Контакты: Сергей Валерьевич Власенко; vlasenko65@rambler.ru

Для ссылки: Власенко СВ, Кушнир ГМ, Голубева ТФ, Османов ЭА, Страшко ЕВ. Изменения спастических мышц у больных детским церебральным параличом по данным ультразвукового исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:39-42.

Changes in spastic muscles of patients with infantile cerebral palsy according to ultrasound findings

Vlasenko S.V.¹, Kushnir G.M.², Golubeva T.F.¹, Osmanov E.A.³, Strashko E.V.³

¹Research Institute of Pediatric Balneology, Physiotherapy, and Medical Rehabilitation, Yevpatoria, Russia; ²Department of Nervous System Diseases, Neurosurgery, and Neurology, Medical Faculty One, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; ³Yevpatoria Military Clinical Sanatorium for Children, Ministry of Defense of Russia, Yevpatoria, Russia

¹6, Mayakovsky St., Yevpatoria, Republic of Crimea 297412; ²4, Academician Vernadsky Prospect, Simferopol, Republic of Crimea 295007; ³21, Duvanovskaya St., Yevpatoria, Republic of Crimea 298408

Infantile cerebral palsy (ICP) occupies a leading position in its prevalence among childhood disabling neurological diseases.

Objective: to investigate the structure of spastic muscles in patients with ICP using ultrasonography (USG).

Patients and methods. A total of 196 patients with ICP (spastic diplegia) who received a cycle of sanatorium-and-spa treatment underwent clinical, neurological, electromyographic examinations and lower limb muscle USG.

Results. It was established that USG could reliably estimate the degree of structural changes in lower limb muscles. An average correlation was found between the level of development, by using the Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy (GMFCS), and age at contracture formation ($R=0.60$; $p=0.001$). Analysis of USG and electromyographic findings in patients with ICP revealed a strong negative correlation with the amplitude and rates ($R=-0.81$; $p=0.002$; $R=-0.77$; $p=0.001$, respectively) and weak reciprocity-adequacy correlations ($R=0.21$; $p=0.071$; $R=0.24$; $p=0.043$, respectively).

Conclusion. Based on the findings, the authors formed rehabilitation approaches for motor disorders in children with ICP in relation to the magnitude of structural changes in the muscular system.

Keywords: ultrasound study; infantile cerebral palsy; rehabilitation; surgery, botulinum toxin.

Contact: Sergey Valeryevich Vlasenko; vlasenko65@rambler.ru

For reference: Vlasenko SV, Kushnir GM, Golubeva TF, Osmanov EA, Strashko EV. Changes in spastic muscles of patients with cerebral palsy according to ultrasound findings. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;(8)1:39-42.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-39-42>

Детский церебральный паралич (ДЦП) по распространенности занимает лидирующее положение среди неврологических инвалидизирующих заболеваний детского возраста. Заболеваемость ДЦП в России составляет 1,88–2,5 случая на 1000 детей в возрасте до 18 лет. Преобладают спастические формы ДЦП, на которые приходится в среднем не менее 80% всех форм заболевания [1, 2].

При терапии мышечной спастичности при ДЦП необходимо оценивать также и возможность предотвращения развития сухожильно-мышечных контрактур и деформаций конечностей, мышечного перерождения [1–4]. Раннее применение хирургического лечения в терапии двигательных нарушений приводит к рецидиву контрактур и необходимости повторного вмешательства. Сугубо консервативная реабилитационная тактика также не решает проблемы двигательной реабилитации, поскольку сформированная контрактура может быть единственным препятствием для самостоятельного передвижения ребенка. При этом возможности рутинного клинико-неврологического и ортопедического обследования детей являются ограниченными. На основании результатов обследования формируется клиническое заключение и принимается решение о применении того или иного метода лечения. Однако указанные подходы к диагностике двигательных нарушений не позволяют выбрать вид терапии, необходимый больному в конкретный момент, и спрогнозировать его эффективность.

С помощью гистологических, электромиографических исследований мышечной системы у больных ДЦП выявляют разнообразные изменения, в том числе соединительнотканное перерождение мышц. В последние десятилетия появились новые методы УЗИ и лечения (ботулинотерапия) ДЦП [2–12]. Остается актуальным выбор метода лечения, необходимого на данном этапе и основанного на всеобъемлющей оценке возможности развития двигательных навыков у ребенка. Это требует включения в диагностический процесс новых методов, позволяющих объективно охарактеризовать состояние двигательной системы, и на этой основе назначать больным соответствующие процедуры, контролировать их эффективность и прогнозировать перспективы реабилитации в каждом конкретном случае.

Цель исследования — изучение структуры спастичных мышц у больных ДЦП с помощью УЗИ.

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 196 больных ДЦП (спастическая диплегия), проходивших курс санаторно-курортного лечения. Всем пациентам проведено клинико-неврологическое обследование. Степень выраженности пареза оценивали по 5-балльной шкале. Выделено пять степеней ограничения объема пассивных движений в суставах: 1-я — полный объем движений, 2-я — ограничение объема движений от 0 до 25%, 3-я — ограничение объема движений от 26 до 50%, 4-я — ограничение объема движений от 51 до 75%, 5-я — ограничение объема движений от 76 до 100%. Степень спастичности мышц оценивали по шкале Эшуорта, двигательную активность — по шкале GMFCS (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy) [7].

Поверхностную электромиографию (ЭМГ) проводили по стандартной методике с помощью нейромииоанализатора

НМА-4-01 «Нейромиан» (НПКФ «Медиком», Россия). Оценивали следующие переменные: число турнов в секунду ($Ч_{тур}$), средняя амплитуда турнов в секунду ($A_{тур}$). На основании данных турн/амплитудного анализа изучали коэффициенты адекватности и реципрокности.

Всем пациентам выполняли УЗИ икроножной мышцы на аппарате «SSD-1700» (Aloka, Япония). Для оценки состояния скелетных мышц использовали линейные датчики с частотой 5–7,5 МГц. Описание сонограммы включало визуальную оценку структуры мышцы (исчерченность, гомогенность), локализацию и тип изменений (воспалительные изменения, оссификаты, генерализованные или локальные, гомогенные, симметричные или асимметричные), наличие фасцикуляций. С помощью специально разработанной программы проводили дополнительный компьютерный анализ отдельных стандартных сегментов УЗИ-изображений с целью количественной характеристики сохранности мышечной структуры. Автоматически рассчитывались следующие индексы: толщина фасциального футляра (ТФФ), соединительнотканый индекс (СИ), степень сохранности характерной исчерченности (ССХИ). Совокупность полученных данных позволяла оценить степень перерождения конкретной мышцы [5–7, 11, 12].

Результаты и обсуждение. Результаты клинического обследования детей свидетельствовали о тяжелой степени двигательных нарушений. Так, степень спастичности составила в среднем $3,88 \pm 0,33$ балла, мышечный тонус был значительно увеличен, все пассивные движения в сегментах конечностей были затруднены. Парез мышц составил в среднем $2,55 \pm 0,49$ балла, что в целом характеризовалось как глубокий парез. Уровень двигательной активности больных в среднем достигал $4,67 \pm 0,47$, что соответствовало значительному ограничению передвижения.

Полученные при УЗИ данные позволили распределить всех больных на три группы в зависимости от степени мышечного перерождения. Результаты компьютерного анализа сонограмм представлены в таблице.

Согласно данным таблицы, у больных ДЦП выявлены различные по степени выраженности структурные изменения в спастичных мышцах. Данные сонограмм в 3-й группе больных характеризовались значительными изменениями структуры мышц: мышечная ткань была однородной с равномерным уплотнением и значительным увеличением уровня эхогенности, отсутствовал характерный рисунок исчерченности, что свидетельствовало о ее деструктурированности. В 1-й группе все мышцы имели примерно одинаковую эхоструктуру — на гипоехогенном фоне выделялись тонкие эхогенные полоски, расположенные в каждой мышце в определенном направлении, но обычно параллельные ее длинной оси и лучше видимые на продольных срезах, что указывало на сохранность типичной поперечной исчерченности. У больных 2-й группы в мышечной ткани выявлено сочетание признаков соединительнотканного перерождения и участков с сохранной структурой.

Проведенный анализ показал слабую степень корреляции между выраженностью структурных нарушений и возрастом больных ДЦП ($R=0,22$; $p=0,06$). Отмечалось несоответствие между клинической оценкой тяжести заболевания и выраженностью патологических изменений в мы-

шечной ткани ($R=-0,05$; $p=0,67$). Данный факт был особенно важен для группы больных с минимальными структурными изменениями. При проведении корреляционного анализа между выраженностью структурных нарушений в мышцах и степенью спастичности, мышечной силой и активностью патологических тонических рефлексов, степенью ограничений движений в суставах конечностей связи не установлено (соответственно $R=0,02$; $p=0,88$; $R=0,03$; $p=0,79$; $R=-0,04$; $p=0,74$). Отмечена средняя корреляция с уровнем развития по GMFCS и возрастом формирования контрактур ($R=0,60$; $p=0,001$). Данный факт может служить определенным критерием, опосредованно характеризующим наличие изменений в мышечной ткани. Стойкие ограничения движений раньше формировались у детей с выраженными явлениями перерождения мышц. Однако наличие фиксированного ограничения движений в сегментах конечностей, даже 4-й степени, не могло достоверно указывать на грубые структурные изменения в мышечной ткани.

Таким образом, наличие контрактуры не может быть диагностическим критерием перерождения спастичной мышцы. Полученные результаты свидетельствовали о различных возможностях мышечного аппарата у каждого больного в пределах одной клинической группы, неодинаковой готовности к выполнению качественно нового двигательного акта. При проведении корреляционного анализа между данными УЗИ мышц и ЭМГ у больных ДЦП выявлена сильная отрицательная корреляция с показателями амплитуды и частоты (соответственно $R=-0,81$; $p=0,002$; $R=-0,77$; $p=0,001$), слабая с коэффициентами реципрокности и адекватности (соответственно $R=0,21$; $p=0,071$; $R=0,24$; $p=0,043$).

На основании полученных клинико-функциональных данных, характеризующих возможности восстановления двигательных навыков у больных ДЦП, были разработаны подходы к реабилитации. Отсутствие патологических изменений в мышцах и выраженных контрактур в сегментах конечностей, не превышающих 4–5-й степени, является показанием к проведению сугубо консервативных методов лечения. Наличие соединительнотканного перерождения мышцы при сохранности ее поперечнополосатой исчерченности и отсутствии контрактур 4–5-й степени, ограничений движений также является показанием к использованию консервативных методов. Однако уменьшение спастичности при помощи ботулотоксина в

Результаты УЗИ мышц у больных ДЦП ($M \pm m$; $p < 0,01$)

Больные ДЦП (n=196)	ТФФ	УЗИ-индексы СИ	ССХИ
3-я группа (n=19)	11,59±0,12	2,78±0,06	495,39±5,43
2-я группа (n=114)	14,17±0,61	1,97±0,13	688,63±10,20
1-я группа (n=63)	9,53±0,28	3,21±0,11	449,83±25,70

данном случае нецелесообразно. Выраженные контрактуры являются показанием к хирургическому лечению с целью их устранения. В последующем тактика терапии должна быть аналогичной, т. е. направленной на активизацию процессов регенерации. Грубая степень перерождения и отсутствие характерной исчерченности указывают на низкий реабилитационный потенциал восстановления движений. Ребенка с высоким уровнем интеллектуального развития необходимо обеспечить ортопедическими изделиями, позволяющими передвигаться, в противном случае ему нужен полноценный посторонний уход. Хирургическое лечение в данной группе должно проводиться по социальным показаниям, для обеспечения полноценного ухода за ребенком (удлинение мышц группы аддукторов, что позволит увеличить объем отведения бедра с целью выполнения гигиенических мероприятий).

Таким образом, объективизация с помощью УЗИ состояния мышечной ткани у больных ДЦП позволит значительно расширить лечебно-диагностические возможности в ходе реабилитации. Выбор терапевтических методов и средств, направленных на восстановление двигательных нарушений у больных ДЦП необходимо осуществлять с точки зрения их воздействия на периферический нервно-мышечный аппарат, что позволит сформировать долгосрочную программу реабилитации с прогнозируемой эффективностью.

Внедрение в повседневную практику реабилитации УЗИ мышечной системы может принести и определенный экономический эффект. Так, при грубых структурных изменениях в мышцах конечностей применение методов консервативного воздействия, в том числе ботулотоксина, нецелесообразно. В то же время при развитии контрактуры, когда стойкое ограничение движений в суставах конечностей является единственным препятствием для развития функции ходьбы или необходимо обеспечить полноценный уход за инвалидом, показано хирургическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семенова КА. Проблема восстановительного лечения детского церебрального паралича. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(2):9-13. [Semenova KA. The problem of rehabilitation treatment of cerebral palsy in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(2):9-13. (In Russ.).]
2. Загоруйко АК. Прогнозирование эффективности реабилитационного процесса дви-

- гательных поражений у детей со спастическими формами церебрального паралича. Вестник физиотерапии и курортологии. 2010;(6):12-4. [Zagorul'ko AK. Predicting the effectiveness of the rehabilitation process of motor disorders in children with spastic forms of cerebral palsy. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2010;(6):12-4. (In Russ.).]
3. Williams SA, Elliott C, Valentine J, et al. Combining strength training and botulinum

- neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength. *Disabil Rehabil*. 2013 Apr;35(7):596-605. doi: 10.3109/09638288.2012.711898. Epub 2012 Aug 28.
4. Лосева ГВ, Кинзерский АЮ. Оптимизация ультразвуковой морфометрии в диагностике нарушений формирования тазобедренного сустава у детей первого года жизни. Вестник Уральской медицинской академи-

- ческой науки. 2011;(1):80-3. [Loseva GV, Kinzerskii AYU. Optimization of ultrasound morphometry in the diagnosis of the formation of the hip joint in children in the first year of life. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2011;(1):80-3. (In Russ.)].
5. Пономаренко ЕН, Савватеева ВГ, Васильева ЕИ, Наумова ЕС. Динамика неврологических симптомов при детском церебральном параличе у детей в процессе реабилитации в условиях закрытых детских учреждений. Сибирский медицинский журнал. 2013;119(4):116-8. [Ponomarenko EN, Savvateeva VG, Vasil'eva EI, Naumova ES. The dynamics of neurological symptoms of cerebral palsy in children in the process of rehabilitation in a private child care. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2013;119(4):116-8. (In Russ.)].
6. Носко АС. Дедуктивный алгоритм выбора мышц мишеней для инъекций препарата «ДИСПОРТ®» пациентам с детским церебральным параличом. Опыт коллег больницы GREAT ORMOND STREET (Лондон). Детская и подростковая реабилитация. 2012;(2):35-42. [Nosko AS. Deductive algorithm for selecting the target muscle injection of the drug «DISPORT®» for patients with cerebral palsy. Experience of colleagues from GREAT ORMOND STREET hospital (London). *Detskaya i podrostkovaya rehabilitatsiya*. 2012;(2):35-42. (In Russ.)].
7. Петрова ОА, Чебаненко НВ, Вдовенко ИЮ. Эффективность ботулинотерапии при спастических формах детского церебрального паралича у детей дошкольного возраста. Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей: сб. тез. II ежегод. междисциплинарной науч.-практ. конф. с международ. участием. 2012:111-3. [Petrova OA, Chebanenko NV, Vdovenko IYu. *The effectiveness of Botulinum spastic form of cerebral palsy in children of pre-school age. Cerebral palsy and other movement disorders in children: book of abstracts II. Interdisciplinary scientific-practical conf. with international participation*. 2012: 111-3. (In Russ.)].
8. Зубарев АР, Неменова НА. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата у взрослых и детей. Москва: ВИДАР; 2006. 134 с. [Zubarev AR, Nemenova ON. *Ul'trazvukovoe issledovanie oporno-dvigatel'nogo apparata u vzroslykh i detei* [Ultrasound examination of the musculoskeletal system in children and adults]. Moscow: Vidar; 2006. 134 p.]
9. Меженная ММ. Выбор параметров частотно-временной обработки электромиограмм нервно-мышечного аппарата. Матер. 6-й Межд. Молодежной науч.-техн. конф. Севастополь: СевНТУ; 2010. 464 с. [Mezhennaya MM. *Vybor parametrov chastotno-vremennoi obrabotki elektromiogramm nervno-myshechnogo apparata* [The choice of parameters of time-frequency processing of electromyograms of the neuromuscular system]. Materials of 6th Int. scientific and engineering conf. Sevastopol: SevNTU; 2010. 464 p.]
10. Сиротюк МВ. Электромиограмма и спастичность — новые возможности в прогнозе и дифференцированном лечении спастических синдромов детского церебрального паралича. Актуальные вопросы комплексного восстановительного лечения детей с церебральными параличами. Матер. всерос. науч.-практ. конф. с международ. участием. Грозный: Чечен. гос. ун-т; 2012. С. 217-21. [Sirotyuk MB. *Elektromiogramma i spastichnost' — novye vozmozhnosti v prognoze i differentsirovanom lechenii spasticheskikh sindromov detskogo tserebral'nogo paralicha. Aktual'nye voprosy kompleksnogo vosstanovitel'nogo lecheniya detei s tserebral'nymi paralichami* [EMG and spasticity — new opportunities in the prognosis and differential treatment of spastic cerebral palsy syndromes. Actual questions of complex restorative treatment of children with cerebral palsy]. Materials of all-Russian scientific and practical conference with international participation. Grozny: Chechen state university; 2012. P. 217-21.]
11. Тупиков ВА. Результаты светооптической микроскопии интраоперационных биоптатов скелетных мышц у детей с церебральным параличом. Морфология. 2010;(4):194-5. [Tupikov VA. The results of light optical microscopy of intraoperative biopsies of skeletal muscle in children with cerebral palsy. *Morfologiya*. 2010;(4):194-5. (In Russ.)].
12. Bradley M, O'Donnell P. Atlas of musculoskeletal ultrasound anatomy. Cambridge University Press; 2002. 260 p.

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

Булюбаш И.Д., Башта О.С.

Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
603155, Нижний Новгород, Верхневолжская набережная, 18/1

Факторы, определяющие социальную (межличностную) поддержку у пациентов с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы

Цель исследования — изучение связей между особенностями социальной сети пациентов с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы (ППСМТ), социальной поддержкой (субъективно воспринимаемой и фактической), а также оценкой пациентами состояния своих социальных навыков.

Пациенты и методы. В 2014–2015 гг. проведено психодиагностическое исследование 41 пациента (32 мужчины и 9 женщин) с ППСМТ. В возрасте 18–20 лет было 5 пациентов, 21–30 лет — 18, 31–40 лет — 9, 41–50 лет — 4, старше 50 лет — 5. Паралепсия (паралез) имела у 30 пациентов, тетрапарез (тетрапарез) — у 11. Давность травмы составляла от 1 до 125 мес. Оценены корреляционные связи между разными видами социальной поддержки (субъективно воспринимаемой и фактической) и параметрами социальной сети пациентов

Результаты. Корреляционный анализ показал необходимость психотерапевтических интервенций, связанных с расширением социальной сети пациентов для получения ими достаточной и регулярной межличностной поддержки.

Ключевые слова: спинномозговая травма; реабилитация; социальная (межличностная) поддержка; параметры социальной сети пациентов; оценка социальных навыков; психотерапия.

Контакты: Ирина Дмитриевна Булюбаш; niiito@rambler.ru

Для ссылки: Булюбаш ИД, Башта ОС. Факторы, определяющие социальную (межличностную) поддержку у пациентов с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:43–48.

Factors determining social (interpersonal) support in patients with vertebro-spinal cord injury

Boulyubash I.D., Bashta O.S.

*Volga Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod, Russia
18/1, Verkhnevolzhskaya Embankment, Nizhny Novgorod 603155*

Objective: to study relationships between the specific features of the social network of patients with vertebro-spinal cord injury sequels (VSIS), subjectively perceived and actual social support, and social skills assessment by the patients.

Patients and methods. In 2014–2015, a psychodiagnostic study was conducted in 41 VSIS patients (32 men and 9 women), including 18- to 20-year-olds (n=5), 21- to 30-year-olds (n=18), 31- to 40-year-olds (n=9), 41- to 50-year-olds (n=4), and patients over 50 years of age (n=5). Paraplegia (paraparesis) and tetraplegia (tetraparesis) were present in 30 and 11 patients, respectively. The duration of VSIS was 1 to 125 months. Correlations between different types of subjectively perceived and actual social support and the parameters of a social network of the patients were assessed.

Results. Correlation analysis has showed that there is a need for psychotherapeutic interventions related to social network extension for patients so that the latter should have sufficient and persistent interpersonal support.

Keywords: spinal cord injury; rehabilitation; social (interpersonal) support; patients' social network parameters; social skills assessment; psychotherapy.

Contact: Irina Dmitrievna Boulyubash; niiito@rambler.ru

For reference: Boulyubash ID, Bashta OS. Factors determining social (interpersonal) support in patients with vertebro-spinal cord injury. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1:43–48.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-43-48>

Социальная поддержка считается важным ресурсом для совладания со стрессом и трудными жизненными ситуациями [1, 2]. Такая поддержка выполняет защитную функцию и уменьшает негативный эффект неблагоприятных событий, помогает в достижении текущих целей. Установлено, что межличностная поддержка, т. е. помощь членов семьи и друзей, оказывает наиболее важное влияние на способность человека справляться с трудностями [3]. В связи с

этим поиск социальной поддержки считается одной из самых важных копинг-стратегий [4].

Позвоночно-спинномозговая травма создает одну из самых трудных ситуаций, кардинально меняющих жизнь пациента из-за выраженного расстройства двигательных функций, неопределенности жизненных перспектив и полной зависимости от окружающих. Преодоление хронического стресса — важный аспект при разработке про-

грамм психологической реабилитации у пациентов с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы (ППСМТ) [5].

Источником социальной поддержки является социальная сеть индивида, состоящая из членов семьи, друзей, соседей, коллег и знакомых, а также членов различных общественных организаций и сообществ. Установлено, что в условиях дефицита ресурсов людям важнее быть уверенными в получении поддержки от малого числа близких людей, чем неуверенным в получении случайной помощи от большого круга родственников и друзей [6].

Существует несколько подходов к пониманию социальной сети как источника социальной поддержки. Один из них фокусируется на связях, потенциально являющихся источником социальной поддержки. Это наличие супруга/супруги, участие в общественной жизни, дружеское общение [7]. Важны и другие социальные опоры, такие как взаимодействие с людьми, не относящимися к близкому кругу, т. е. социальная интегрированность (связи с одноклассниками, соседями, коллегами, знакомыми, людьми со схожими интересами и т. п.) [8].

Помимо этого, межличностная поддержка рассматривается как многоуровневый конструкт, включающий в себя весь объем социальной сети человека, количество поддержки и ее качество, т. е. удовлетворенность поддержкой. Выделяют также фактическую (полученную) и субъективно воспринимаемую социальную поддержку, а кроме того, реальную оказанную и полученную поддержку [9–11].

Известно, что в общей популяции размер социальной сети и количество социальной поддержки значимо связаны [10]. Однако считается, что суждение о социальной поддержке только по ее количественной составляющей может быть неадекватным из-за ее различных качественных характеристик и особенностей оценки межличностной поддержки индивидом. При этом субъективная оценка социальной поддержки может сильно отличаться от предложенной, доступной или даже реально полученной поддержки, поскольку межличностные отношения при этом могут носить негативный характер и наносить урон психологическому благополучию личности. Поэтому в исследованиях социальной поддержки необходимо оценивать выраженность всех ее разновидностей [12]. Важно подчеркнуть, что в норме, по мере взросления, число участников социальной сети человека постепенно увеличивается, но с возрастом количество близких отношений в социальной сети постепенно со-

кращается. При этом увеличивается число средних по степени близости и дистантных отношений. [8].

Как индивидуальный межличностный процесс социальная поддержка включает в себя три аспекта:

1. Способность индивида находить людей, готовых оказать ему помощь (и социальные навыки, способствующие такому поведению — *прим. авт.*);

2. Наличие достаточно развитой сети (члены семьи, друзья, знакомые, коллеги, соседи, однокурсники, члены общественных организаций и т. д.);

3. Способность человека принимать помощь от окружающих (восприятие социальной поддержки) [1].

Таким образом, количественные и качественные особенности социальной поддержки пациента с ППСМТ могут быть обусловлены как наличием достаточного количества родственников для ухода за ним, так и способностью пациента к построению эмоциональных и иных связей с другими людьми при достаточно развитой социальной сети. Понимание характера отношений между особенностями социальной поддержки и доступной социальной сетью пациента, а также его оценкой своих социальных способностей позволит врачу-психотерапевту выбрать правильную стратегию психотерапии и индивидуальной и групповой работы с пациентами. При этом данные о качественных и количественных особенностях социальной сети пациентов с ППСМТ могут оказаться полезными при разработке индивидуальных программ психологической реабилитации.

Цель настоящей работы — исследование связей между особенностями социальной сети пациентов с ППСМТ, социальной поддержкой (субъективно воспринимаемой и фактической), а также оценкой пациентами состояния своих социальных навыков.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в Приволжском федеральном медицинском исследовательском центре Минздрава России в 2014–2015 гг. Исследован 41 пациент с ППСМТ (32 мужчины и 9 женщин), 5 пациентов были в возрасте 18–20 лет, 18 – 21–30 лет, 9 – 31–40 лет, 4 – 41–50 лет и 5 – старше 50 лет. Параплегия (парапарез) имела у 30 пациентов, тетраплегия (тетрапарез) – у 11. Давность травмы составляла от 1 до 125 мес.

Психодиагностическое исследование включало следующие измерения:

1. Структурные свойства социальной сети с помощью Калифорнийского опросника социальных сетей в модификации О.Ю. Казьминой [13] (табл. 1).

Таблица 1. Кодировки и нормативы показателей структурных свойств социальной сети

Уровень	Кодировка уровня		
	1	2	3
Объема социальной сети	≤5 человек (<i>низкий</i>)	5–9 человек (<i>средний</i>)	10–30 человек (<i>высокий</i>)
Плотности социальной сети	Индекс плотности около 1 (<i>высокий</i>)	Индекс плотности <2 и ≥2,5 (<i>средний</i>)	Индекс плотности 2–2,5 (<i>низкий</i>)
Зависимости социальной сети	Присутствуют родственники + ≥3 человек (не члены семьи; <i>низкий</i>)	Присутствуют родственники + 1–3 человека (не члены семьи; <i>средний</i>)	Присутствуют только родственники (<i>высокий</i>)
Замкнутости социальной сети	Присутствуют родственники + средний и дальний круг общения (<i>низкий</i>)	Присутствуют родственники + средний круг общения (<i>средний</i>)	Присутствуют только родственники (ближний круг; <i>высокий</i>)

Таблица 2. Взаимосвязь различных видов социальной поддержки и параметров социальной сети у пациентов с ППСМТ

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции
Субъективное восприятие социальной поддержки	ОПП	$r_s=0,32, p=0,04$
	Еженедельная поддержка	$r_s=0,40, p=0,009$
	Уровень объема социальной сети	$r_s=0,38, p=0,01$
Уровень субъективного восприятия социальной поддержки	ОПП	$r_s=0,42, p=0,01$
	Уровень объема социальной сети	$r_s=0,41, p=0,05$
	Уровень зависимости социальной сети	$r_s=-0,48, p=0,03$
ОПП	Общий объем социальной сети	$r_s=0,52, p=0,0008$
	Уровень объема социальной сети	$r_s=0,42, p=0,007$
	Уровень зависимости социальной сети	$r_s=-0,57, p=0,0003$
	Уровень замкнутости социальной сети	$r_s=-0,38, p=0,01$
Доля поддержки максимального участника в общей полученной поддержке	Общий объем социальной сети	$r_s=-0,32, p=0,05$
	Уровень зависимости социальной сети	$r_s=0,53, p=0,0008$
	Уровень замкнутости социальной сети	$r_s=0,33, p=0,03$
ОПП – доля людей, оказывающих поддержку еженедельно	Уровень объема социальной сети	$r_s=0,36, p=0,02$
	Уровень плотности социальной сети	$r_s=0,33, p=0,04$
	Уровень зависимости социальной сети	$r_s=-0,32, p=0,04$
	Уровень замкнутости социальной сети	$r_s=-0,51, p=0,0007$

Примечание. Здесь и в табл. 3: ОПП – общая полученная поддержка.

2. Субъективно воспринимаемая достаточность и адекватность социальной поддержки с использованием «Многомерной шкалы восприятия социальной поддержки» (МШВСП, или «MSPSS»), разработанной G.D. Zimet и соавт. (русскаяязычная модификация Н.А. Сироты и В.М. Ялтонского) [14].

3. Фактически полученная поддержка (Опросник социально поддерживающего поведения – Inventory of Socially Supportive Behaviours, ISSB – Short form) [15]

4. Оценка своих социальных навыков (модель социального поведения по А.П. Гольдштейну в адаптации О.Ю. Казминой, 1997) [16]. Данный опросник содержит перечень навыков, соответствующих нормальному социальному поведению взрослого человека, и отражает субъективную оценку своих социальных возможностей и возможностей окружающих.

Для изучения связей между показателями, характеризующими особенности социальной поддержки пациентов с ППСМТ, а также параметры их социальной сети и оценку своих социальных навыков, проведен корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s) и гамма-корреляции (r_g).

Результаты. Оценены корреляционные связи между разными видами социальной поддержки (субъективно воспринимаемой и фактической) и параметрами социальной сети пациентов (табл. 2).

Субъективное восприятие социальной поддержки умеренно связано с общей фактически полученной поддержкой и уровнем объема социальной сети. Таким образом, удовлетворенность имеющейся межличностной поддержкой определяется ее количеством, количеством людей, ее оказывающих, и регулярностью ее предоставления. В то же время уровень субъективного восприятия социальной поддержки отрицательно коррелирует с уровнем зависимости социальной сети пациентов. Это означает, что в жизни пациентов с ППСМТ, высоко оценивающих имеющуюся у них социальную под-

держку, постоянно присутствуют не только родственники, но и другие люди (коллеги, друзья, знакомые и т. п.).

Общая (фактически полученная) поддержка ожидаемо положительно коррелирует с общим объемом социальной сети пациента и его уровнем и отрицательно – с уровнем зависимости и замкнутости социальной сети. Это говорит о больших возможностях получения межличностной поддержки у пациентов с широкой и развитой социальной сетью и, наоборот, об уменьшении таких возможностей у пациентов с замкнутой и зависимой социальной сетью, в которой круг межличностных связей пациента представлен только членами его семьи. При этом, чем меньше объем социальной сети, тем больше доля максимального участника в общей полученной поддержке, что означает большую нагрузку на него в плане межличностной поддержки. Ту же закономерность имеет и связь между долей поддержки максимального участника социальной сети (в общей полученной поддержке) и уровнем зависимости и замкнутости социальной сети. В замкнутой и зависимой социальной сети пациента нагрузка на членов его семьи существенно возрастает.

Данные табл. 2 демонстрируют важность еженедельной межличностной поддержки для пациентов с ППСМТ. При этом значимых корреляций между социальной поддержкой, осуществляемой с другой частотой (каждый день, два-три раза в неделю, ежемесячно), и различными параметрами социальной сети не получено. Еженедельную межличностную поддержку пациенты с ППСМТ получают обычно из среднего круга общения (друзья, коллеги, знакомые и т. п.). Она положительно коррелирует с уровнем объема социальной сети и уровнем ее плотности и отрицательно – с уровнями зависимости и замкнутости социальной сети. Таким образом, регулярная межличностная (еженедельная) поддержка становится возможной в условиях широкой, открытой социальной сети с низкой плотностью, в которой круг общения пациентов представлен значительным количеством людей, не являющихся членами их семьи.

Таблица 3. Взаимосвязь оценки социальных способностей, социальной поддержки и параметров социальной сети пациентов с ППСМТ

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции
Средняя оценка своих социальных способностей	Общий объем социальной сети	$r_s=0,50$, $p=0,04$
	Уровень объема социальной сети	$r_s=0,56$, $p=0,0003$
	Уровень плотности социальной сети	$r_s=0,32$, $p=0,04$
	Уровень зависимости социальной сети	$r_s=-0,45$, $p=0,005$
	Субъективное восприятие социальной поддержки	$r_s=0,32$, $p=0,04$
	Уровень субъективного восприятия социальной поддержки	$r_s=0,37$, $p=0,03$
Уровень оценки способностей окружающих	Уровень зависимости социальной сети	$r_s=0,56$, $p=0,005$
	ОПП — доля людей, оказывающих поддержку еженедельно	$r_s=0,31$, $p=0,05$
Уровень коэффициента компенсации	Индекс плотности социальной сети	$r_s=0,63$, $p=0,009$
	Уровень плотности социальной сети	$r_s=0,63$, $p=0,004$
	Уровень зависимости социальной сети	$r_s=-0,63$, $p=0,03$
	Уровень замкнутости социальной сети	$r_s=-0,82$, $p=0,004$
	ОПП — доля людей, оказывающих поддержку еженедельно	$r_s=0,57$, $p=0,02$
Уровень коэффициента отличия	Уровень объема социальной сети	$r_s=0,44$, $p=0,03$
	Уровень зависимости социальной сети	$r_s=-0,48$, $p=0,02$
	Уровень замкнутости социальной сети	$r_s=-0,54$, $p=0,008$
	Субъективное восприятие социальной поддержки	$r_s=0,34$, $p=0,04$
	ОПП — доля людей, оказывающих поддержку ежемесячно	$r_s=0,34$, $p=0,03$

Оценены также корреляционные связи между оценкой пациентами своих коммуникативных навыков, параметрами социальной сети и особенностями субъективно воспринимаемой и фактически полученной поддержки (табл. 3).

Пациенты, адекватно оценивающие свои коммуникативные способности (в рамках норматива), имеют больший объем, низкий уровень плотности и меньшую степень зависимости социальной сети, что свидетельствует о связи между адекватной самооценкой и широким кругом общения пациентов, в котором присутствуют не только члены семьи (отсутствие социальной изоляции). При этом номинальное значение показателя субъективного восприятия социальной поддержки (и его уровня) положительно коррелирует с адекватной оценкой своих коммуникативных способностей.

Положительная корреляция между уровнем оценки коммуникативных способностей других людей и количеством еженедельной поддержки, а также степенью зависимости социальной сети свидетельствует о существенной роли адекватной оценки других для развития социальной сети и получения регулярной социальной поддержки.

Коэффициент компенсации измеряет приближенность социального поведения испытуемого к нормативу, т. е. отсутствию существенных отклонений в сторону завышенной или заниженной оценки своих социальных навыков. Положительная умеренная связь между уровнем коэффициента компенсации, а также индексом и уровнем плотности социальной сети пациента свидетельствует о том, что в условиях низкой плотности социальной сети (т. е. присутствия в жизни пациента достаточного количества друзей, коллег и знакомых) адекватная самооценка пациента становится более вероятной и, наоборот, при адекватной самооценке его социальная сеть имеет тенденцию к развитию. Вероятна и обратная закономерность — низкая или завышенная самооценка социальных способностей характерна для пациентов с зависимой и замкнутой (сильная корреляционная связь) социальной сетью.

Приближенность к нормативу в отличиях своих коммуникативных способностей от способностей окружающих

у пациентов с ППСМТ положительно коррелирует с уровнем объема его социальной сети и отрицательно — с уровнем зависимости и замкнутости социальной сети. Это означает, что существенные различия в оценке своих и чужих социальных способностей характеризуют пациентов с зависимой и замкнутой социальной сетью. Такие особенности социальной сети в конечном счете обуславливают меньшее количество еженедельной поддержки, а также меньшую удовлетворенность социальной поддержкой (см. табл. 3) и косвенно через меньший объем социальной сети — еще и меньшее количество общей полученной поддержки. Важно, что пациенты, не отличающие себя по коммуникативным способностям от других, склонны испытывать большую удовлетворенность имеющейся у них межличностной поддержкой.

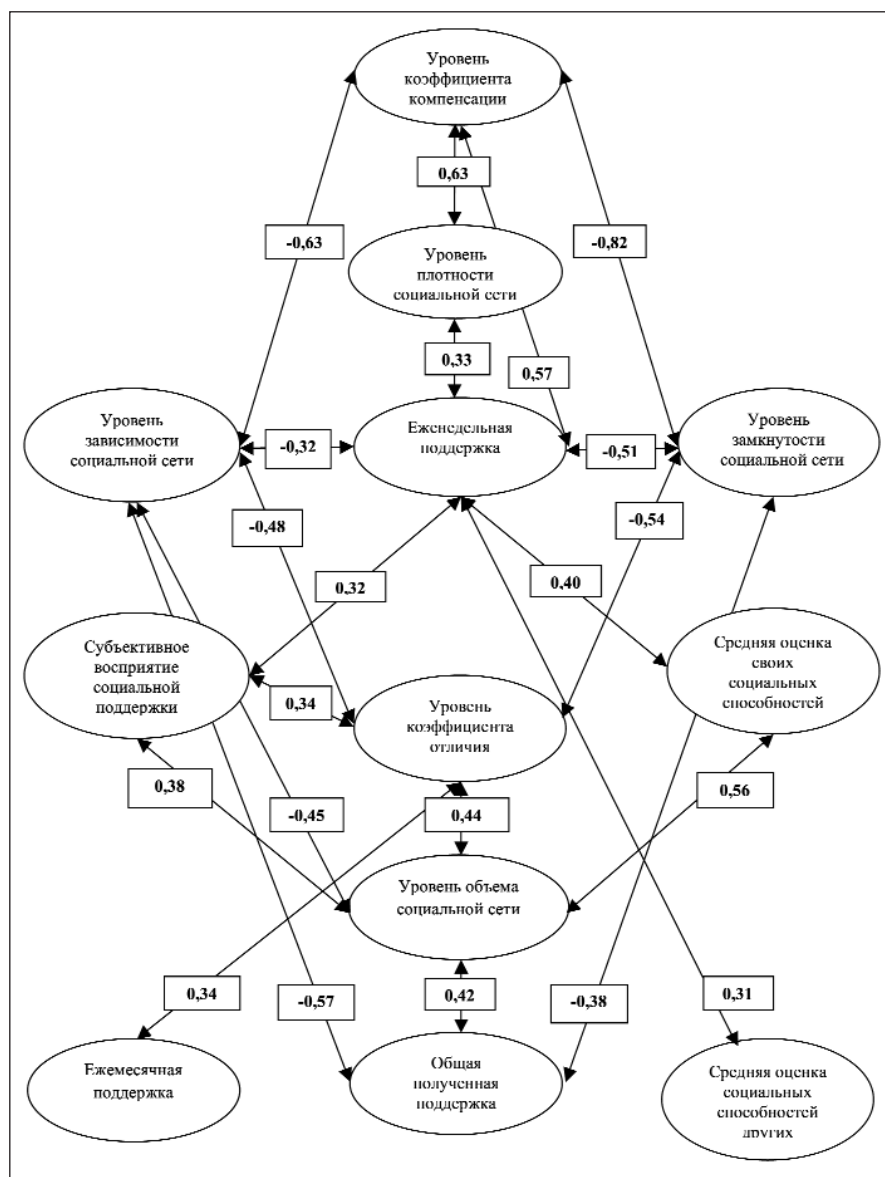
Обсуждение. В литературе, посвященной социальной поддержке пациентов с ППСМТ, основное внимание уделяется ближнему кругу общения (члены семьи, родственники и ухаживающие) и отношениям, которые в нем складываются [17]. Данное исследование сосредоточено на изучении вклада участников среднего и дальнего круга общения (коллеги, знакомые, друзья, соседи и т. п.) в социальную поддержку пациентов, а также связей самооценки пациента, касающейся его социальных способностей, с параметрами его социальной сети.

Удовлетворенность социальной поддержкой (высокая субъективная оценка социальной поддержки) связана у пациентов с ППСМТ не только с более широким кругом общения, но и с наличием в их жизни достаточного количества людей, не являющихся членами их семей, а кроме того, с адекватной оценкой своих коммуникативных способностей. При этом возможности получения фактической поддержки ожидаемо оказываются значительно более высокими у пациентов с широкой и развитой социальной сетью. Расчет доли поддержки максимально задействованного в межличностной поддержке участника показывает, что в замкнутой и зависимой социальной сети нагрузка на членов семьи, связанная с инструментальным уходом за пациентом, дополняется еще и необходимостью эмоциональной

поддержки. М. Chandler и соавт. [18] показали, что ухаживающие за пациентом с ППСМТ родственники сообщают о наблюдающихся у него огромных жизненных затруднениях, растущем дистрессе, депрессии и тревоге. Регулярная же межличностная поддержка, осуществляемая еженедельно, становится возможной только в условиях широкой, открытой социальной сети с низкой плотностью, в которой круг общения пациентов с ППСМТ представлен значительным количеством лиц, не являющихся членами их семьи или родственниками.

Возможно, что одним из факторов в формировании такой ресурсной социальной сети являются особенности самооценки социальных способностей. Адекватная оценка социальных способностей других людей позитивно связана с долей еженедельной поддержки, а адекватная оценка своих социальных способностей — с общим объемом социальной сети пациента, а также прямо и косвенно (через уровни замкнутости и зависимости социальной сети) с наличием в ней достаточного количества друзей и знакомых, оказывающих регулярную еженедельную межличностную поддержку (см. рисунок). Таким образом, низкая плотность социальной сети (присутствие в ней лиц разной степени значимости, кроме родственников пациента), способствующая получению регулярной еженедельной социальной поддержки, связана с адекватной оценкой пациентами своих социальных способностей. Такая оценка может расцениваться как один из прогностически благоприятных факторов в плане получения пациентами регулярной поддержки от среднего и дальнего круга общения.

Кроме того, пациенты, оценивающие себя по коммуникативным способностям точно такими же, как другие люди, склонны расценивать межличностную поддержку как достаточную и адекватную. При этом другим фактором прогноза, определяющим общее количество полученной поддержки, ее еженедельную и ежемесячную регулярность, а также удовлетворенность ею, становится отсутствие различий в оценке своих социальных способностей и социальных способностей других людей (см. рисунок). Этот эффект проявляется не напрямую, а через общий объем социальной сети и степень ее зависимости и замкнутости. В этом смысле данные оценки социальных навыков могут послужить ориентиром для психотерапевта или клинического психолога при выработке индивидуального плана психологической реабилитации пациентов с ППСМТ.



Картина корреляционных связей, иллюстрирующая возможности социальной поддержки пациентов с ППСМТ в зависимости от параметров их социальной сети и особенностей оценки своих социальных способностей

Таким образом, возможности получения достаточной (по количеству) и регулярной социальной поддержки у пациентов с ППСМТ, а также субъективная удовлетворенность имеющейся межличностной поддержкой связаны с наличием у них широкой и развитой социальной сети, характеризующейся наличием в ней не только родственников, но и других людей — друзей, коллег и знакомых. Значительная роль в формировании такой социальной сети принадлежит имеющимся социальным навыкам пациентов и особенностям их оценки (самооценка и оценка социальных навыков окружающих). Вероятными прогностическими факторами, обеспечивающими достаточную и регулярную социальную поддержку, являются адекватная оценка своих социальных способностей, адекватная оценка коммуникативных способностей других людей, а также отсутствие различий в оценке своих социальных

способностей и социальных способностей других людей. Наличие связей между особенностями социальной сети пациентов с ППСМТ и фактически полученной межличностной поддержкой, а также субъективной удовлетворенностью оказанной поддержкой позволяет сфокусировать работу психотерапевта и клинического психолога на

развитии социальной сети пациентов с ППСМТ и одновременно на формировании дефицитарных социальных навыков для получения достаточной и регулярной межличностной поддержки (групповые формы тренинга развития социальных навыков, группы поддержки, общение на форумах и т. п.).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Силантьева ТА. Операционализация конструкта «социальная поддержка». Современная зарубежная психология. 2014;3(4):57-67. [Silant'eva TA. The operationalization of the construct «social support». *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya*. 2014;3(4):57-67. (In Russ.)].
2. Schwarzer R, Lippke S, Luszczynska A. Mechanisms of health behavior change in persons with chronic illness or disability: the health action process approach (HAPA). *Rehabil Psychol*. 2011 Aug;56(3):161-70. doi: 10.1037/a0024509.
3. Wills TA, Shinar O. Measuring perceived and received social support. Social support measurement and intervention: a guide for health and social scientists. Cohen S, Underwood LG, Gottlieb BH, editors. New York: Oxford University Press; 2000. P. 86-135.
4. Крюкова ТЛ, Куфтык ЕВ. Опросник способов совладания (адаптация методики WCQ). Журнал практического психолога. 2007;(3):93-112. [Kryukova TL, Kuftak EV. Questionnaire ways of coping (adaptation techniques WCQ). *Zhurnal prakticheskogo psikhologa*. 2007;(3):93-112. (In Russ.)].
5. Торчинская, ЕЕ. Роль ценностно-смысловых образований личности в адаптации к хроническому стрессу (на примере спинальных больных). Психологический журнал. 2001;22(2):27-35. [Torchinskaya, EE. The role of value-semantic structures of personality in adaptation to chronic stress (for example, spinal patients). *Psikhologicheskii zhurnal*. 2001;22(2):27-35. (In Russ.)].
6. Hobfoll SE. The Influence of Culture, Community and the Nested-self in the Stress process: Advancing Conservation of Resources Theory. *Applied Psychology: An International Review*. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1464-0597.00062/abstract>
7. Gottlieb, B.H., Bergen, A.E. Social support concepts and measures *J Psychosom Res*. 2010 Nov;69(5):511-20. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.10.001. Epub 2009 Dec 4.
8. Матрехина НВ. Социальная сеть человека в контексте его жизненных ситуаций. Автореф. дисс. канд. психол. наук. Санкт-Петербург; 2006. [Matrekhina NV. Social network of the person in the context of their life situations. Autoref. diss. cand. psych. sci. Saint-Petersburg; 2006.]
9. Brown S, Nesse R, Vinokur A, Smith D. Providing social support may be more beneficial than receiving it: results from a prospective study of mortality. *Psychol Sci*. 2003 Jul;14(4):320-7.
10. Chronister JA, Johnson EK, Berven NL. Measuring social support in rehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2006 Jan 30;28(2):75-84.
11. Sarason IG, Sarason BR, Shearin EN, Pierce GR. A brief measure of social support: practical and theoretical implications. *J. Soc. Pers. Relat*. 1987;(4):497-610.
12. O'Hare MA, Wallis L, Murphy GC. Social Support Pairs Predict Daily Functioning Following Traumatic Spinal Cord Injury: An Exploratory Study. *The Open Rehab. J*. 2011;(4):51-8.
13. Казьмина ОЮ. Структурно-динамические особенности систем межличностных взаимодействий у больных юношеской прогрессирующей шизофренией. Дисс. канд. псих. наук. Москва; 1997. [Kaz'mina OYu. Structural and dynamic features of the systems of interpersonal interactions among the patients with juvenile schizophrenia progrediens. Diss. cand. psych. sci. Moscow; 1997.]
14. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GK. The Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J. Person. Ass*. 1988;52(1):30-41.
15. Barrera MJ, Baca LM. Recipient reactions to social support: Contributions of enacted support, conflicted support and network orientation. *J. Soc. Pers. Relat*. 1990;7(4):541-51.
16. Goldstein AP, Sprafkin RP, Gershaw NJ. Skill Training for Community Living Applying Structured Learning Therapy. New-York: Pergamon Press; 1976.
17. Angel S, Buus N. The experience of being a partner to a spinal cord injured person: A phenomenological-hermeneutic study. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2011;6(4). doi: 10.3402/qhw.v6i4.7199. Epub 2011 Oct 14.
18. Chandler M, Kennedy P, Sandhu N. The Association Between Threat Appraisals and Psychological Adjustment in Partners of People with Spinal Cord Injury. *Rehabil. Psychol*. 2007;52(4):325-32.

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.

Медведев В.Э.

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР Медицинского института
Российского университета дружбы народов, Москва, Россия
117198, ул. Миклухо-Маклая, 6

Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность

Клиническая картина дисморфобии (ДМФ, дисморфия — ДМ) изучена недостаточно, ее описания противоречивы.

Цель исследования — изучение клинической структуры ДМФ на выборке пациентов пластического хирурга и косметолога.

Пациенты и методы. Обследовано 103 пациента: 81 (78,6%) женщина (средний возраст $35,8 \pm 4,9$ года) и 22 (21,4%) мужчины (средний возраст $30,9 \pm 5,7$ года), обратившихся в клинику косметологии или пластической хирургии с жалобами на объективно не подтвержденные «дефекты» внешности и явления ДМ и давших согласие на участие в исследовании. Все пациенты подвергнуты клинико-психопатологическому обследованию, при этом учитывали данные анамнеза за последние 1–3 года. Анализ соматического состояния проводили на основе данных медицинской документации и результатов лабораторных и клинико-инструментальных методов обследования.

Результаты. Выявлены сверхценная, ипохондрическая, обсессивно-компульсивная, депрессивная и бредовая формы дисморфического синдрома. Установлено, что ДМ может манифестировать в рамках шизофрении, расстройства личности, аффективных расстройств и психических расстройств органического генеза. Представлены дифференциально-диагностические критерии разных типов ДМ при гетерогенных психопатологических расстройствах.

Ключевые слова: дисморфобия; дисморфия; дисморфическое расстройство; депрессия; фобия; шизофрения; расстройство личности.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; melkorcard@mail.ru

Для ссылки: Медведев ВЭ. Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8) 1:49–55.

Dysmorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity Medvedev V.E.

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

The clinical picture of dysmorphophobia (DMP) (dysmorphia, DM) has been inadequately investigated; its descriptions are contradictory.

Objective: to study the clinical structure of DMP (DM) on a sample of plastic or cosmetic surgery patients.

Patients and methods. An examination was made in of 103 patients, including 81 (78.6%) women (mean age, 35.8 ± 4.9 years) and 22 (21.4%) men (mean age, 30.9 ± 5.7 years), who had gone to a clinic of cosmetic or plastic surgery with complaints of objectively unverified appearance defects and DM signs and given consent to take part in the investigation. All the patients underwent clinical and psychopathological examination; in so doing the follow-up data in the past 1–3 years were borne in mind. Their somatic condition was analyzed on the basis of the data available in the medical documents and the results of laboratory, clinical, and instrumental studies.

Results. The dysmorphic syndrome has been found to have overvalued, hypochondriacal, obsessive-compulsive, depressive, and delusional forms. It has been established that DM can manifest within schizophrenia, personality disorders, affective disorders, and organic mental diseases. Differential diagnostic criteria for different types of DM in heterogeneous psychopathological disorders are given.

Keywords: dysmorphophobia; dysmorphia; dysmorphic disorder; depression; phobia; schizophrenia; personality disorder.

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev; melkorcard@mail.ru

For reference: Medvedev VE. Dysmorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;(8) 1:49–55.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-49-55>

Феномен дисморфобии (ДМФ) остается одним из самых противоречивых и недостаточно изученных в психиатрии. В литературе приводятся разные определения ДМФ. Так, Е. Morselli [1], предложивший термин «дисморфобия», описал больного, страдавшего от «неприятных ощущений» в области рубца на носу и высказывавшего «навязчи-

вые мысли» о том, что его нос «имеет шаровидную форму» и поэтому привлекает внимание окружающих. Е. Краепелін [2] также относил ДМФ к «навязчивым неврозам». В.П. Осипов [3] считал ДМФ «мучительной мыслью, стыдом своего тела». В других публикациях конца XIX — начала XX в. ДМФ определяется уже как «страх», вызванный минимальными изме-

нениями внешности [4, 5]. Во второй половине XX в. появляется описание паранойальной *бредовой* формы ДМФ — дисморфомании [6–8]. Некоторые авторы указывают на сходство ДМФ со *сверхценными* образованиями [9–10]. Далее фокус внимания исследователей вновь смещается на обсуждение *обсессивно-компульсивной* природы ДМФ, характеризующейся навязчивым размышлением о внешнем виде и повторными действиями и ритуалами в форме частого рассматривания себя, ритуализированного использования косметических средств [8, 10–12]. В классификации ДМФ ее диагностика основывается на наличии «озабоченности» и недовольства в связи с воображаемым дефектом внешности [13]. Наконец, в последние годы появились сообщения, в которых указывается на сходство проявлений ДМФ и аддиктивных расстройств [10].

Мнения относительно нозологической принадлежности ДМФ также разнятся. Одни исследователи связывают ДМФ с динамикой расстройств личности (РЛ, психопатия) [10, 14], другие — с течением шизофренического процесса [6, 9, 14], третьи считают ее самостоятельной нозологической единицей [15–17]. При этом во всех случаях ДМФ рассматривается как хроническое персистирующее психопатологическое состояние, манифестирующее преимущественно в подростковом возрасте [6, 9, 12, 18].

В МКБ-10 ДМФ отдельно не выделяется и описывается в структуре «Ипохондрического расстройства» (F45.2), в то время как бредовой вариант ДМФ — в разделе «Другие хронические бредовые расстройства» (F22.8) [19].

Наличие столь разнообразных, зачастую альтернативных и полностью противоречащих друг другу представлений о природе ДМФ, очевидно выходящей за пределы фобического симптомокомплекса, обуславливает появление в литературе термина «дисморфическое расстройство», или «дисморфия» (ДМ) [8, 9], в большей степени отражающего гетерогенность клинических проявлений и нозологической принадлежности данного психопатологического нарушения.

Таким образом, налицо отсутствие единства мнений о психопатологической структуре ДМ. Об этом свидетельствуют как динамично меняющиеся определения («страх», «недовольство», «убежденность», «дисморфофобия», «дисморфомания», «дисморфия») и клинические описания ДМ в качестве фобии, обсессивно-компульсивного, сверхценного и бредового расстройства, так и неопределенность положения ДМ в международных классификациях.

Целью исследования, проведенного сотрудниками кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР Медицинского института Российского университета дружбы народов на базе Института пластической хирургии и косметологии (Москва, 2010–2013 гг.) и Института красоты на Арбате (Москва, 2010–2015 гг.), являлось изучение клинической структуры дисморфического синдрома у пациентов пластического хирурга и косметолога. Изучение ДМ у таких пациентов обусловлено высокой частотой у них данного психопатологического симптомокомплекса и его значением для показателей удовлетворенности результатами лечения и социальной адаптации [20–29].

Пациенты и методы. Обследовано 103 пациента: 81 (78,6%) женщина (средний возраст $35,8 \pm 4,9$ года) и 22 (21,4%) мужчины (средний возраст $30,9 \pm 5,7$ года) в возрасте от 18 до 75 лет, обратившихся в клинику косметологии или пластической хирургии с жалобами на объективно не

подтвержденные «дефекты» внешности и явлениями ДМ, давших согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов с объективно уродующими, инвалидизирующими, нарушающими функционирование дефектами внешности, страдающих химической зависимостью, а также тяжелыми или декомпенсированными на момент обращения соматоневрологическими заболеваниями, затрудняющими сбор анамнеза.

Всем пациентам проведено психиатрическое обследование с помощью клинко-психопатологического метода с привлечением данных катанеза (за 1–3 года). Соматическое состояние оценивали по данным медицинской документации и результатам лабораторных и клинко-инструментальных методов обследования.

Результаты. Среди пациентов с ДМ была 81 (78,6%) женщина, что согласуется с данными литературы о значительно большей частоте ДМ у женщин [30, 31]. Анализ клинко-анамнестических данных свидетельствует о гетерогенности клинической картины ДМ: выделены формы этого синдрома с преобладанием сверхценных, ипохондрических, обсессивно-компульсивных, депрессивных и бредовых расстройств.

Сверхценная ДМ диагностирована у 34 (33%) пациентов (8 мужчин и 26 женщин, средний возраст $31,6 \pm 8,8$ года). ДМ у них характеризовалась монотематическими сверхценными убеждениями и гиперболизированной, доминирующей в сознании обеспокоенностью наличием внешнего уродства при имеющихся минимальных физических особенностях тела (небольшая горбинка на носу, пигментный невус, одиночная морщинка и т. п.).

Социодемографические показатели у пациентов этой группы по сравнению с общей выборкой свидетельствовали об относительно удовлетворительной социальной адаптации: высшее и неполное высшее образование имели 79,4% обследованных, не работали и не учились на момент осмотра 32,2%, при этом больше половины (52,9%) пациентов никогда не состояли в браке и не имели детей, 11% были разведены.

В преморбиде у этих пациентов преобладали истерические (35,3%), ананкастические (32,4%), нарцисстические (17,6%), гипертимические (11,8%) и шизотипические (2,9%) личностные черты.

Сверхценная ДМ развивалась преимущественно в подростковом возрасте (82,4%) на фоне психогенной провокации (насмешки сверстников, замечания родителей или знакомых, ятрогенно). Лишь у 17,6% пациентов ДМ манифестировала в послеродовом периоде после 30 лет. Большинство пациентов при этом были убеждены во врожденном характере «недостатков внешности» (нос не удовлетворял 44,1% обследованных, грудь — 20,6%, уши, живот, губы — по 11,8%). Средняя длительность существования синдрома составляла $12,6 \pm 7,4$ года.

Наиболее характерными клиническими проявлениями сверхценной ДМ являлись выраженный, напряженный кататимный аффект в отношении своей внешности, эмоционально болезненная фиксация несоответствия собственным или заимствованным из внешних источников представлениям о привлекательной внешности, приобретающим степень овладевающих. В то же время следует отметить ситуативность обострений дисморфических идей, их несистематизированный, неразработанный характер. У 82,4% боль-

ных на высоте обострения симптоматики развивались обманы восприятия по типу иллюзий дисморфического содержания («дисморфические иллюзии»): пациенты описывали визуально или тактильно «фиксируемые» изменения формы, размера, местоположения «дефекта» или «содержащей его» части тела.

Типичными (88,6%) проявлениями ДМ были идеи ликвидации «обезображивающих дефектов», а также частое рассматривание себя в зеркале и других отражающих поверхностях («симптом зеркала») с целью найти выгодный ракурс, в котором предполагаемый «дефект» не виден, и определить, какая именно коррекция необходима. Иногда пациенты (11,4%), напротив, избавлялись от зеркал, категорически под разными предлогами отказывались фотографироваться из-за страха, что снимок «увековечит уродство» («симптом фотографии»).

Также больным были присущи сравнение своего внешнего вида или отдельных частей тела с «кумиром», настойчивое обращение к близким за подтверждением наличия «дефекта», чрезмерное увлечение диетами и физическими упражнениями, поиск информации, имеющей отношение к возможностям коррекции «дефекта», в научной или популярной литературе, средствах массовой информации, интернете.

Часть пациентов (26,5%) в подростковом возрасте, не имея финансовых возможностей или достаточных объективных медицинских показаний для проведения хирургического вмешательства, думали о суициде или предпринимали такие попытки.

В дальнейшем у всех пациентов наблюдалось присоединение сенситивных идей и социофобии (26,5%) со стремлением к маскировке/сокрытию (использование косметики, ношение мешковатой одежды) или «исправлению», «коррекции» мнимого недостатка (чрезмерный уход за внешностью с чисткой кожи, выщипывание волос и т. д.). Сенситивные идеи содержали представления о мнимых признаках физической неполноценности как объектах всеобщего обсуждения и/или осмеяния, бросающихся в глаза и находящихся в центре внимания окружающих.

В случаях присоединения социальной фобии больные испытывали выраженный страх оказаться в центре внимания из-за косметического «дефекта» при осознании чрезмерности или необоснованности такого беспокойства. Зачастую пациенты избегали межличностных контактов: отсутствие половых и семейных отношений, замкнутый образ жизни, удаленная работа (58,8%), что приводило к заметной социальной дезадаптации и подтверждалось социодемографическими показателями в этой группе. Первое обращение к пластическому хирургу (в среднем в $22,6 \pm 2,7$ года) пациенты связывали с появлением финансовых возможностей для проведения «давно назревших» «коррекционных» процедур с целью восстановления «утраченных» стереотипов межличностного общения. Пациенты указывали, что в результате лечения «раскрепостились», у них появилось чувство «внутреннего удовлетворения», «уверенность в себе», они создали семью, трудоустроились.

Несмотря на полученную информацию о возможных осложнениях хирургического лечения, отсутствие гарантий достижения полного соответствия запросам, большинство пациентов (58,8%) после непродолжительных сомнений в необходимости косметологических и хирургических манипуляций заявляли о готовности в дальнейшем проводить

повторные курсы такого лечения до достижения необходимого результата.

В послеоперационном периоде только 35,5% пациентов были удовлетворены результатами лечения. При этом все они недоумевали по поводу отсутствия ожидаемого резкого изменения социального статуса, расширения круга общения, считая, что теперь «отчуждение» или, напротив, «повышенное», но негативное внимание к ним со стороны окружающих связано с недостатками проведенного лечения. Спустя 3–8 мес после терапии больные вновь обращались к специалистам эстетической медицины.

Ипохондрическая ДМ констатируется у 24 пациентов (5 мужчин и 19 женщин, средний возраст $55,1 \pm 6,1$ года). В этой группе стремление к хирургической коррекции внешности обусловлено наличием ипохондрической (тревожно-фобической) симптоматики. Доминирующим психопатологическим синдромом у таких больных является страх смерти (танатофобия). Средняя длительность персистирования актуальной психопатологической симптоматики составляла $17,5 \pm 6,4$ мес.

Хотя 45,8% пациентов достигли пенсионного возраста, социально-трудовая адаптация в этой группе была высокой: лишь 8,3% обследованных не работали, 70,8% состояли в браке, 8,3% были разведены, 16,7% никогда не создавали семью.

При обращении к косметологу и пластическому хирургу пациенты высказывали недовольство «возрастными» изменениями лица или его частей (веки, подбородок и т. п.) — 83,3%, груди — 12,5% или живота — 4,2%.

Преморбид у пациентов этой группы характеризовался комбинациями ананкастических (41,7%), тревожно-мнительных (37,5%) и истеронарцисстических (20,8%) черт. Пусковым механизмом манифестации ипохондрической ДМ в большинстве случаев (83,3%) становился психоэмоциональный стресс после диагностики симптомов или начальных стадий соматического заболевания (артериальная гипертензия, сердечная аритмия, стенокардия, хронические гастрит, дуоденит, панкреатит, холецистит, бронхит, артрит и т. п.).

На этом фоне у пациентов развивался страх смерти, и ежедневно визуально и тактильно фиксируемые возрастные изменения внешности (птоз молочных желез, век, морщины, пигментные пятна и т. п.) воспринимались ими как возможные симптомы неизлечимых, смертельно опасных заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, онкологические заболевания и т. п.) и/или приближающегося одряхления, инвалидизации и смерти.

Основной целью обращения к хирургу у них было «возвращение утраченного здоровья», «тонуса» организма в целом или его частей (кожа, живот, лицо и т. д.).

Лишь 33,3% больных во время психотерапевтических бесед формально соглашались с тем, что «дефект» внешности необязательно связан с патологией внутренних органов и высказывали сомнение в необходимости проведения или благоприятном исходе хирургического вмешательства. Напротив, большинство пациентов планировали проводить повторные операции, чтобы уменьшить «внешние проявления старения организма». Параллельно они проходили многочисленные обследования у врачей иных специальностей. При обнаружении отклонений в данных клинко-инструментальных исследований или реального соматического заболевания эти пациенты катастрофизировали их выраженность и последствия, отслеживали малейшие отклонения в функционировании ор-

ганизма. При этом отмечались различные варианты «патологического» «самоощащающего» поведения в болезни — истерической (25%) или «маскированной» (75%) ипохондрии.

При истероипохондрическом развитии пациенты становятся частыми посетителями медицинских учреждений и потребителями медицинских услуг, отказываются от прежних привычек, снижают рабочие и бытовые нагрузки, перераспределяют обязанности на окружающих и манипулируют близкими с целью создания «благоприятной», «спокойной» атмосферы.

При «маскированной ипохондрии» пациенты, напротив, все меньше обращаются к врачам официальной медицины, «чтобы избежать негативной информации о динамике заболевания», и увеличивают количество «обследований и лечения» у парамедиков, народных целителей и знахарей, экстрасенсов и т. п., перекладывают обязанности по соблюдению врачебных рекомендаций на родных.

Таким образом, обращение к пластическому хирургу для больных этой группы становится вариантом защитного поведения, направленного на снижение выраженности татафобии, канцерофобии, кардиофобии, ипохондрической озабоченности и т. п.

В постоперационном периоде только 25% пациентов высказывали осторожную надежду на достижение поставленных целей, позитивно оценивая результаты хирургического вмешательства. Остальные крайне тревожно реагировали на изменение соматического состояния, сосредоточивая внимание не на внешних изменениях, а на нюансах функционирования внутренних органов, жаловались на «ухудшение здоровья», «плохое самочувствие», настаивали на проведении дополнительных инструментальных и лабораторных обследований, приглашении «узких» специалистов для обсуждения динамики функциональных показателей.

Обсессивно-компульсивная ДМ выявлена у 11 пациентов (4 мужчин и 7 женщин, средний возраст $28,3 \pm 3,7$ года). Средняя длительность обсессивно-компульсивной симптоматики составляла $6,5 \pm 4,4$ года. Социодемографические характеристики этой выборки указывали на хорошую адаптацию большинства больных: 63,6% состояли в браке, имели незаконченное высшее или высшее образование, все работали или учились.

При обращении к косметологу и пластическому хирургу пациенты высказывали недовольство формой груди или живота (72,7%), носа (27,3%).

Преморбид у этих больных характеризовался ананкастическими (72,7%) и истерическими (27,3%) чертами. Навязчивые идеи видоизменения частей тела с целью достижения «абсолютной симметрии» или «идеальных пропорций» развивались аутохтонно (89,8%) или на фоне психоэмоционального стресса (10,2%), но всегда в совокупности с другими симптомами обсессивно-компульсивных расстройств (навязчивый счет, хульные мысли, ритуалы) и сопровождалось чувством беспредметной тревоги и непреодолимым желанием совершать различные косметологические манипуляции как с помощью специалистов, так и самостоятельно (удаление пигментных пятен, выщипывание волос и т. п.) в домашних условиях. При этом больные осознавали свое поведение как чрезмерное, нерациональное, назойливое и неуместное, не приносящее стойкого удовлетворения, отнимающее чрезмерно много времени и мешающее повседневной активности. Обращение к косметологу или пласти-

ческому хирургу приносило лишь временное облегчение в период обследования и/или предоперационной подготовки: уменьшались выраженность тревоги и компульсий. Сразу после операции или завершения косметологических манипуляций больные отмечали возвращение навязчивых мыслей о своей внешности, непреодолимую потребность увидеть результаты лечения и «скорректировать» транзиторные послеоперационные осложнения (отеки, гематомы, ссадины). Они многократно перепроверяли результаты терапии, для чего часто и преждевременно снимали фиксирующие повязки, самовольно делали перевязки, выполняли косметические процедуры, согласуясь с собственной системой ритуалов (наложение определенного количества слоев крема, протирания в определенную сторону и т. п.).

Депрессивная ДМ выявлена у 25 больных (3 мужчин и 22 женщин, средний возраст $49,7 \pm 5,4$ года), которые обратились к пластическому хирургу и косметологу на фоне депрессивного состояния. Средняя длительность текущего депрессивного эпизода достигала $9,5 \pm 5,8$ мес. На момент осмотра 80% пациентов состояли в браке, только 4% никогда не имели семьи, получили высшее и неполное высшее образование и работали 80%.

В преморбидном фоне у них отмечались аффективные расстройства, которые реализовались у пациентов с различным сочетанием истерических (40%), нарцисстических (16%), ананкастических (36%), тревожно-мнительных (36%) и шизоидных (12%) черт. Аффективные нарушения в большинстве наблюдений манифестировали/экзацербировали на фоне динамики генеративного цикла: после родов (25%), в период инволюции (60%). Еще в 16% случаев — на фоне патологии церебральных артерий. Лишь у 4% больных депрессия развивалась после психогенной провокации.

В клинической картине депрессии, помимо жалоб на подавленность, апатию, астению, тревогу, ангедонию в социальной, физической сфере, отмечались нарушения сна, аппетита и либидо. 16% больных высказывали суицидальные мысли, однако отрицали планы по их реализации. Одно из ведущих мест в картине аффективных нарушений занимали нехарактерные для эутимического состояния обследованных идеи малоценности, самоуничтожения и ущербности собственной внешности (форма лица в целом или его части — 75%, груди — 16% или конечностей — 8%), а также чувствительные идеи отношения (60%) с элементами социофобии (36%). Находясь в депрессии, больные избегали посещения людных мест (общественный транспорт, магазины и т. п.), общения даже с близкими людьми, использовали косметические средства и одежду для «маскировки» «некрасивых» частей тела.

Основной целью обращения к пластическому хирургу у таких пациентов было улучшение настроения, уменьшение чувства тревоги при социальных контактах. Большинство больных считали «возрастные» (80%) или «врожденные» (20%) изменения внешности причиной ухудшения настроения, ссылаясь на данные самостоятельно изученной литературы, средств массовой информации, мнение знакомых, других врачей. В ходе психотерапевтических бесед лишь 28% пациентов высказывали сомнения в наличии дефектов внешности. При общении с хирургом только 20% больных выражали опасения в благоприятном исходе операции.

В раннем послеоперационном периоде (до 2 мес) у 32% пациентов отмечались симптомы реактивной гипомании с сексуальной расторможенностью, переоценкой веро-

ятных результатов лечения, построением нереалистичных планов в отношении последующих изменений внешности, расширения социальных контактов, улучшения семейного и трудового статуса. Постепенно состояние нивелировалось, и депрессивная симптоматика возвращалась.

У остальных пациентов фон настроения в послеоперационном периоде не менялся, оставаясь сниженным. Напротив, не дожидаясь стойкой послеоперационной регенерации тканей (6 мес и более), больные сообщали об ухудшении соматического и «психологического» состояния, начинали высказывать недовольство результатами лечения, заявляли, что «не узнают себя» («это — не я» — постоперационная деперсонализация¹), и требовали «вернуть прежнюю внешность».

По данным катамнеза, у 19 пациентов дисморфическая симптоматика полностью купировалась на фоне лечения гипотимии антидепрессантами (14 наблюдений) или по мере саморазрешения (5 наблюдений) депрессивного состояния.

Бредовая ДМ имела у 9 пациентов (2 мужчин и 7 женщин, средний возраст $40,8 \pm 8,2$ года) с бредом различного содержания. Средняя длительность актуальной психотической симптоматики по объективизированным данным достигала $7,2 \pm 3,5$ мес.

Пациенты этой группы имели самые плохие показатели социальной адаптации по сравнению с другими группами обследованных. Только 22,2% из них состояли в браке, 33,4% были разведены или овдовели и не вступали в повторный брак, 44,4% никогда не состояли в браке, 55,6% не имели детей. Несмотря на наличие у всех больных неполного высшего или высшего образования, они указывали на частую смену работы, работу не по специальности или не соответствующую квалификации (водитель, горничная).

При обращении к косметологу и пластическому хирургу эти пациенты высказывали недовольство сразу несколькими частями тела (лицо, грудь, ягодицы, конечности, живот), не могли выделить приоритетное направление эстетической терапии, часто меняли жалобы.

Преморбидный фон у 88,9% пациентов был оценен как истерический с различными акцентуациями (тревожный — у 33,4%, гипертимный, гипопаранойальный — по 22,2%, ананкастический — у 11,1%).

Дисморфический бред (дисморфомания [6], паранойя «красоты», «уродства», «внешнего вида» и т. д.) был сконцентрирован на убежденности в наличии мнимого физического недостатка. В сознании больных доминировали ошибочные некорректируемые, обычно систематизированные и хорошо проработанные, определяющие поведение представления об «уродстве», «аномалиях строения» или «деформации» определенных частей тела. У 22,2% пациентов картина заболевания принимала форму паранойи борьбы, проявляющейся настойчивыми требованиями хирургического вмешательства с тяжелой активностью. Кроме того, у больных выявлялась тенденция к аутоагрессии с целенаправленным стремлением к самостоятельному удалению (иногда с помощью бритвы, ножа, раскаленных предметов) «пигментных пятен» и других «уродующих» участков кожи или исправлению «дефекта» (сбривание и выдергивание волос, подрезание носа, подпиливание зубов, перфорирование носовой перегородки) с после-

¹ Термин предлагается в связи с соответствием жалоб, приводимых пациентами в постоперационном периоде критериям деперсонализации (МКБ-10) [19].

дующим обращением к пластическому хирургу за коррекцией результатов вмешательств. Важно отметить, что в анамнезе у пациентов этой группы были длительные периоды жизни без ДМ, что несколько отличается от представлений о бредовой ДМ как хроническом психическом расстройстве [6, 8, 32].

В случаях развития бреда на фоне маниакального аффекта (44,4%) с переоценкой и восторженным самолюбованием своей внешностью отмечались безаппеляционность, множественность и неустойчивость претензий к своему внешнему виду, несоответствие запросов возрасту (например, подтяжка лица в 20 лет).

У 22,2% пациентов с дисморфоманией основной идеей обращения к врачу было достижение эротической привлекательности для партнера. При этом запросы пациентов носили неадекватный возрасту и/или соматическому состоянию характер.

Больные с персекуторными идеями (22,2%) обращались к врачам с просьбой изменить их внешность, чтобы избавиться от мнимых претензий со стороны возлюбленных, родственников или коллег по работе, «изводящих их замечаниями». Результаты эстетических процедур пациенты всегда оценивали негативно, поведение врача «встраивалось» в фабулу бреда и расценивалось как заранее согласованное с «преследователями». Сразу после завершения курса терапии, выписки из стационара больные «мигрировали» к другому врачу, «не связанному с преследователями».

При ипохондрическом бреде (33,4%) в качестве результата лечения больные стремились нормализовать/восстановить утраченные, с их точки зрения, функции внутренних органов (дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой систем).

Особую категорию психотических больных, прибегающих к услугам пластического хирурга и косметолога, составляют пациенты (11,1%), стремящиеся скрыть последствия ипохондрических самоповреждений, нанесенных в ходе «борьбы» с мнимыми инфекционными агентами (дерматозный бред [33]).

Клинический анализ данных анамнеза и клинико-психопатологическое обследование пациентов свидетельствуют о том, что различные типы ДМ реализуются в структуре гетерогенных психических расстройств.

Обсуждение. Сверхценная ДМ диагностируется преимущественно у пациентов с истерическим, нарцисстическим, ананкастическим или паранойальным РЛ (64,7%), а также на фоне динамики малопрогредиентной шизофрении (35,3%).

Актуальные ипохондрические дисморфические фобии манифестируют/экзецерируют в основном в период инволюции (климактерий — 75%) в динамике истерического или тревожно-мнительного РЛ или на фоне умеренного органического поражения головного мозга (25%).

Обсессивно-компульсивная ДМ развивается у больных с ананкастическим или нарцисстическим РЛ (27,3%) или малопрогредиентной формой шизофрении (72,7%) в послеродовом периоде (54,5%) или аутохтонно в подростковом возрасте (18,2%).

Согласно критериям МКБ-10, клинико-динамические характеристики депрессивных расстройств, протекающих с явлениями ДМ, на момент первичного осмотра соответствуют рекуррентному (52%) расстройству, биполярному аффективному расстройству (БАР) (32%), депрессивному эпизоду (12%) и дистимии (4%).

Дисморфомания реализуется в рамках БАР, персекуторная и ипохондрическая фабула бреда у пациентов с ДМ установлена при шизофрении, эротома- ния — на фоне органического поражения церебраль- ных сосудов.

Таким образом, данные нашего исследования сви- детельствуют о полиморфной картине синдрома ДМ, развива- ющегося в рамках гетерогенной психической патологии (шизофрения, РЛ, аффективные расстройства, психические расстройства органического генеза).

Синдром ДМ может возникать под влиянием психо- эмоционального стресса, а также аутохтонно. При этом у части пациентов возраст манифестации ДМ значительно превышает подростковый (ипохондрическая, бредовая ДМ). Клиническая картина ДМ может включать как мо- нотематические сверхценные представления (33%) о «де- фекте» внешности, требующем хирургической коррек- ции, так и входить в структуру иных психопатологиче- ских симптомокомплексов (ипохондрический, депрес- сивный, обсессивно-компульсивный, бредовый), подчи- няясь их динамике и далеко не всегда приобретая хрони- ческих характер. Однако не следует исключать возмож-

ность перехода одной формы ДМ в другую при длитель- ном персистировании [34].

Клинико-динамические характеристики различных типов ДМ могут быть использованы для дифференциальной диагностики и прогноза психических расстройств. Так, уста- новлено, что при РЛ доминирующей будет сверхценная и ипохондрическая ДМ, при шизофрении — обсессивно-ком- пульсивная и бредовая, при аффективных расстройствах (большой депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство, БАР, дистимия) — депрессивная и (реже) — ма- ниакально-бредовая (дисморфомания). На фоне органиче- ского поражения церебральных сосудов возможно развитие как ипохондрической, так депрессивной и бредовой ДМ.

Необходимо подчеркнуть, что данные катамнеза ука- зывают на отсутствие улучшения и даже на ухудшение пси- хического состояния пациентов после хирургического лече- ния, что подтверждается аналогичными выводами других исследователей [24, 26, 29, 35, 36].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости при принятии решения о возможности и объеме операции учитывать не только физическое состоя- ние, но и психиатрический анамнез и статус пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morselli E. Sulla dismorfofobia e sulla tafefobia. *Bollettino della Accademia di Genova*. 1886;(6):110-9.
2. Kraepelin E. *Psychiatrie*. Leipzig; 1915.
3. Осипов ВП. Руководство по психиатрии. Москва; 1931. [Osipov VP. *Rukovodstvo po psikiatrii* [A manual on psychiatry]. Moscow; 1931.]
4. Dallemagne J. *Degeneres et desequilibres*. Bruxelles; 1894.
5. Сербский ВП. Психиатрия. Москва; 1912. [Serbskii VP. *Psikiatriya* [Psychiatry]. Moscow; 1912.]
6. Коркина МВ. Дисморфомания в подрост- ковом и юношеском возрасте. Москва: Медицина; 1984. 224 с. [Korkina MV. *Dismorfomaniya v podrostkovom i yunosheskom vozraste* [Dismorphomania in adolescence and young adulthood]. Moscow: Meditsina; 1984. 224 p.]
7. Phillips KA, Menard W, Pagano ME, et al. Delusional versus nondelusional body dysmor- phic disorder: Clinical features and course of illness. *J Psychiatr Res*. 2006 Mar;40(2):95-104. Epub 2005 Oct 17.
8. Phillips KA, Kim JM, Hudson JI. Body image disturbance in body dysmorphic disorder and eating disorders. Obsessions or delusions? *Psychiatr Clin North Am*. 1995 Jun;18(2):317-34.
9. Морозов ПВ. Юношеская шизофрения с дисморфическими расстройствами (клини- ко-катамнестическое исследование). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 1977. [Morozov PV. *Schizophrenia with dysmorphic disorders in young (clinical-catamnestic study)*. Diss. cand. med. sci. Moscow; 1977.]
10. Петрова НН, Грибова ОМ. Дисморфо- фобия в клинике эстетической хирургии. Психические расстройства в общей медици- не. 2014;(1):26-30. [Petrova NN, Gribova OM. Dymorphophobia in the clinic of aesthetic sur- gery. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2014;(1):26-30. (In Russ.)].
11. Castle DJ, Rossell SL. An update on body dysmorphic disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 Jan;19(1):74-8.
12. Phillips KA, Kaye WH. The relationship of body dysmorphic disorder and eating disorders to obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr*. 2007 May;12(5):347-58.
13. American Psychiatric Association. Desk Reference to the Diagnostic Criteria from DSM-5sm. Washington, DC, London, England; 2013.
14. Матюшенко ЕН. Дисморфофобия в дер- матологической практике. Психические расстройства в общей медицине. 2011; (3-4):11-7. [Matyushenko EN. Dymorphophobia in dermatological practice. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2011;(3-4):11-7. (In Russ.)].
15. Phillips KA. Body dysmorphic disorder: diagnosis and treatment of imagined ugliness. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 Suppl 8:61-4; discus- sion 65.
16. Pavan C, Simonato P, Marini M, et al. Psychopathologic aspects of body dysmorphic disorder: a literature review. *Aesthetic Plast Surg*. 2008 May;32(3):473-84. doi: 10.1007/s00266-008-9113-2.
17. Conrado LA, Hounie AG, Diniz JB, et al. Body dysmorphic disorder among dermatologic patients: Prevalence and clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug;63(2):235-43. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.017. Epub 2010 Jun 18.
18. Grant JE, Kim SW, Crow SJ. Prevalence and clinical features of body dysmorphic disor- der in adolescent and adult psychiatric inpa- tients. *J Clin Psychiatry*. 2001 Jul;62(7):517-22.
19. Казаковцев БА, редактор. МКБ-10 Класс V, адаптированный для использова- ния в РФ: психические расстройства и рас- стройства поведения (F00-F99) [ICD-10 Class V, adapted for use in the Russian Federation: mental disorders and behavioral disorders (F00-F99)]. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2003. [Kazakovtsev BA, editor. *МКБ-10 Класс V, адаптированный для исполь- зования в РФ: psikhicheskie rasstroistva i rasstroistva povedeniya (F00-F99)*. Saint Petersburg: SPbMAPO; 2003.]
20. Гельфанд ВБ, Пиковский ЮБ. Психоло- гические исследования личности в плане реконструктивно-восстановительной хирур- гии молочной железы. В кн.: Пластическая хирургия молочной железы. Москва: Меди- цина; 1987. С. 110-24. [Gelfand VB, Pikovskii YuB. The psychological study of personality in terms of reconstructive breast surgery. In: *Plasticheskaya khirurgiya molochnoi zhelezy* [Plastic surgery of the breast]. Moscow: Meditsina; 1987. P. 110-24.]
21. Медведев ВЭ, Виссарионов ВА, Авдо- шенко КЕ, Мартынов СЕ. Распространен- ность психопатологических и патопсихоло- гических расстройств среди пациентов пла- стического хирурга и косметолога (результаты психометрического исследования). Пси- хиатрия и психофармакотерапия. 2011;(1):18-22. [Medvedev VE, Vissarionov VA, Avdoshenko KE, Martynov SE. The prevalence of psychopathological and pathopsychological disorders among patients of a plastic surgeon and cosmetologist (the results of psychometric studies). *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2011;(1):18-22. (In Russ.)].

22. Медведев ВЭ, Виссарионов ВА, Мартынов СЕ. Патохарактерологические и патопсихологические расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога (результаты психометрического исследования). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011;(6):4-8. [Medvedev VE, Vissarionov VA, Martynov SE. Patocharacterological and pathopsychological disorders in patients of a plastic surgeon and cosmetologist (the results of psychometric studies). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2011;(6):4-8. (In Russ.)].
23. Медведев ВЭ, Барсегян ТВ, Фролова ВИ и др. Патохарактерологические и психопатологические расстройства у пациентов с отстрой посттравматической деформацией лица (аспекты клиники и терапии). *Психическое здоровье*. 2013;(7):31-41. [Medvedev VE, Barsegyan TV, Frolova VI, et al. Patocharacterological and psychopathological disorders in patients with acute post-traumatic deformation of the face (aspects of clinic and treatment). *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2013;(7):31-41. (In Russ.)].
24. Фришберг ИА. Эстетическая хирургия лица. Москва: Академкнига; 2005. С. 5-14. [Frishberg IA. *Esteticheskaya khirurgiya litsa* [Aesthetic facial surgery]. Moscow: Akademkniga; 2005. P. 5-14.]
25. Allen A, Hollander E. Body dysmorphic disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2000 Sep;23(3):617-28.
26. Medvedev V, Frolova V, Vissarionov V, Martinov S. Psychopathological disorders and personality traits in plastic surgeons' and cosmetologists' patients. *European Psychiatry*. 2014;29(Suppl 1):1.
27. Medvedev V, Frolova V, Barsegyan T, et al. Psychometric assessment of mood and anxiety disorders in maxillofacial surgeons' patients. *European Psychiatry*. 2014;29(Suppl 1):1.
28. Medvedev V, Barsegyan T, Frolova V, et al. Psychometric evaluation of psychopathologic disorders in of maxillofacial surgeons' patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2013;82(Suppl 1):65.
29. Medvedev V, Frolova V, Martinov S, Vissarionov V. Mental Disorders and Personality Traits in Plastic Surgeons' and Cosmetologists' Patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2013;82(Suppl 1):65.
30. Phillips KA, Dufresne RG. Body dysmorphic disorder. A guide for dermatologists and cosmetic surgeons. *Am J Clin Dermatol*. 2000 Jul-Aug;1(4):235-43.
31. Vashi N, Vashi NA. Beauty and Body Dysmorphic Disorder. A Clinician's Guide. Springer; 2015. 200 p.
32. Sarwer DB, Crerand CE, Didie ER. Body dysmorphic disorder in cosmetic surgery patients. *Facial Plast Surg*. 2003 Feb;19(1):7-18.
33. Фролова ВИ. Коэнестеziопатическая паранойя (клинические и терапевтические аспекты дерматозойного бреда). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2006. [Frolova VI. Kinesthetically paranoia (clinical and therapeutic aspects germinating NAC). Diss. cand. med. sci. Moscow; 2006.]
34. Илюшина ЕА, Ткаченко АА. Психопатологическая структура сверхценных состояний. Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2015;(2):51-8. [Ilyushina EA, Tkachenko AA. Psychopathological structure of overvalued states. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii*. 2015;(2):51-8. (In Russ.)].
35. Biraben-Gotzamanis L, Aouizerate B, Martin-Guehl C, et al. Body dysmorphic disorder and cosmetic surgery: assessment of 24 subjects with a minimal defect in appearance 5 years after their request for cosmetic surgery. *Presse Med*. 2009 Jul-Aug;38(7-8):1062-7. doi: 10.1016/j.lpm.2008.07.025. Epub 2009 Apr 8.
36. Tignol J, Biraben-Gotzamanis L, Martin-Guehl C, et al. Body dysmorphic disorder and cosmetic surgery: evolution of 24 subjects with a minimal defect in appearance 5 years after their request for cosmetic surgery. *Eur Psychiatry*. 2007 Nov;22(8):520-4. Epub 2007 Sep 27.

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

Антоненко Л.М., Парфенов В.А.

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

Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения

Головокружение относится к наиболее частым причинам обращения к врачам разных специальностей. Для диагностики заболеваний вестибулярной системы большое значение имеют тщательный сбор анамнеза и проведение нейровестибулярного обследования с использованием набора несложных клинических тестов. Представлены современные данные о принципах диагностики различных форм головокружения, диагностических ошибках, а также лечении основных заболеваний, проявляющихся головокружением. Приведены собственные данные, касающиеся диагностики и лечения наиболее частых вестибулярных нарушений, таких как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит, постуральная фобическая неустойчивость. Представлено клиническое наблюдение пациентки с вестибулярным нейронитом, у которой специализированное обследование (нейровестибулярное обследование, видеонистагмография и калорическая проба) позволило обнаружить гипопункцию правого лабиринта, которая не была выявлена до обследования в клинике.

Ключевые слова: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; болезнь Меньера; вестибулярный нейронит; постуральная фобическая неустойчивость; вестибулярная реабилитация; бетагистина гидрохлорид.

Контакты: Людмила Михайловна Антоненко; luda6917@yandex.ru

Для ссылки: Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:56–60.

A specialized approach to diagnosing and treating vertigo

Antonenko L.M., Parfenov V.A.

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

Vertigo is one of the most common reasons for visits to physicians of different specialties. Thorough collection of history data and neurovestibular examination by a set of simple clinical tests are of great importance for the diagnosis of diseases of the vestibular system. The paper gives an update on the principles of diagnosis of different forms of vertigo, diagnostic errors, and treatment of major diseases manifesting by vertigo. The authors present their own data concerning the diagnosis and treatment of the most common vestibular disorders, such as benign paroxysmal positional vertigo, Meniere's disease, vestibular neuronitis, and postural phobic instability. They also describe a clinical case of a female patient with vestibular neuronitis, in whom a specialized examination (neurovestibular examination, videonystagmography, and caloric testing) could identify right labyrinthine hypofunction that could not be detected prior to the examination in the clinic.

Key words: benign paroxysmal positional vertigo; Meniere's disease; vestibular neuronitis; postural phobic instability; vestibular rehabilitation; betahistine hydrochloride.

Contact: Lyudmila Mikhailovna Antonenko; luda6917@yandex.ru

For reference: Antonenko LM, Parfenov VA. A specialized approach to diagnosing and treating vertigo. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;(8)1:56–60.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-56-60>

Высокая частота головокружения в популяции (17–39%) [1, 2] связана с тем, что большое число различных заболеваний, а также физиологических состояний может проявляться этим синдромом. Диагностика и лечение причин головокружения — наиболее сложная проблема в медицинской практике. Сложности диагностики отчасти объясняются тем, что, несмотря на разные патогенетические механизмы, клинически синдром головокружения имеет сходные проявления — иллюзия вращения, тошнота, нистагм и атаксия. Расстройства восприятия (головокружение), нару-

шение стабилизации взгляда (нистагм), нарушение постурального контроля (тенденция к падениям, атаксия) и симптомы вегетативной дисфункции (тошнота, рвота) связаны с основными функциями вестибулярной системы, за которые отвечают разные участки головного мозга [1–5].

Диагностика и ее ошибки

Диагностика причин головокружения в большинстве стран мира проводится в специализированных центрах по лечению головокружения и нарушений равновесия, в кото-

рых пациенту проводят вестибулярное обследование и ряд специализированных дополнительных методов диагностики. Специализированное обследование пациентов с жалобами на головокружение значительно повышает уровень диагностики причин головокружения, а также эффективность лечения. В нашей стране специализированных центров по диагностике и лечению головокружения очень мало, что не может не сказываться на уровне выявления вестибулярных нарушений. Пациенты с головокружением нередко наблюдаются с ошибочными диагнозами, получают неэффективное лечение.

Для диагностики причин головокружения наиболее важными являются следующие параметры: характер, длительность головокружения, провоцирующие факторы и сопутствующие симптомы.

На начальном этапе диагностики следует определить, к какому типу головокружения относятся предъявляемые пациентом жалобы. Для выяснения характера головокружения можно предложить пациенту подробно описать свои ощущения или сравнить их с похожими состояниями (на что похоже). Например, приступы интенсивного головокружения с ощущением вращения предметов будут указывать на системный характер головокружения и с очень большой вероятностью — на поражение вестибулярной системы, тогда как ощущение раскачивания пола, сходное с качкой на корабле при ходьбе, чаще всего — признак психогенного головокружения [1, 6, 7].

Затем необходимо определить, к какому синдрому по длительности — острому, эпизодическому или хроническому — относится диагностируемое вестибулярное нарушение.

Острый вестибулярный синдром — клинический синдром, проявляющийся остро возникшим однократным эпизодом головокружения и/или неустойчивости, длящимся от нескольких дней до нескольких недель, обусловленный нарушением функции вестибулярного аппарата или центральных отделов вестибулярной системы. Обычно он возникает однократно, но может быть и первым эпизодом прогрессирующего заболевания. Типичными причинами острого вестибулярного синдрома являются вестибулярный нейронит, острый лабиринтит, травматическая вестибулопатия, инсульт с поражением центральных и периферических вестибулярных структур, острые демиелинизирующие заболевания ЦНС [1, 7–10, 11].

Эпизодический вестибулярный синдром проявляется преходящими, повторяющимися эпизодами головокружения и/или неустойчивости, длящимися от нескольких секунд до нескольких часов, реже дней, и обусловлен временным повторяющимся расстройством периферических или центральных вестибулярных структур. Эпизодический вестибулярный синдром характерен для доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ), болезни Меньера, вестибулярной мигрени, панических атак, транзиторных ишемических атак [1, 7–10, 12].

Хронический вестибулярный синдром проявляется головокружением и/или неустойчивостью, длящимся от нескольких месяцев до нескольких лет и обусловленными постоянным, часто прогрессирующим расстройством периферического или центрального отделов вестибулярной системы. Хронический вестибулярный синдром также может быть следствием неполного восстановления вестибулярной функции после острого вестибулярного синдрома или меж-

ду обострениями эпизодического вестибулярного синдрома. Причинами хронического вестибулярного синдрома являются декомпенсированная односторонняя вестибулопатия, двусторонняя вестибулопатия, мозжечковые дегенерации, хронические психические и поведенческие расстройства, новообразования задней черепной ямки [1–3, 7–10].

При беседе с пациентом необходимо выяснить, какие факторы провоцируют головокружение. Например, головокружение, возникающее в определенном положении (при повороте лежа в постели, при наклоне, запрокидывании головы), может указывать на позиционный вестибулярный синдром, который наиболее характерен для ДППГ. Приступы повторяющегося головокружения, вызванные кашлем, натуживанием, громкими звуками, позволяет заподозрить у пациента перилимфатическую фистулу. Когда пациент указывает на определенную обстановку, провоцирующую головокружение и неустойчивость, например на улице, где много людей, в метро, это может быть признаком фобического постурального головокружения [1–3, 7–14].

Важное диагностическое значение имеют симптомы, которые сопутствуют приступу головокружения. Например, если приступ головокружения сочетается с возникновением или нарастанием шума в ухе, снижением слуха на это ухо, это может быть признаком болезни Меньера [1–3, 7]. Сочетание остро возникшего головокружения и одностороннего снижения слуха может быть проявлением острого нарушения кровообращения в артерии лабиринта [9, 10].

Для клинической оценки функционирования вестибулярной системы наиболее часто используют следующие вестибулярные пробы: Хальмаги, Унтербергерера, Дикса–Холлпайка, Мак–Клюра–Пагини, которые описаны во многих руководствах.

Основным клиническим признаком ДППГ являются приступы вращательного головокружения, длительностью до нескольких минут, в большинстве случаев сопровождающиеся тошнотой, нередко рвотой, возникающие при изменении положения головы. Наиболее характерно появление головокружения, когда пациент поворачивается в постели с боку на бок, садится после сна, наклоняется или запрокидывает голову назад. Иногда пациент может проснуться ночью с ощущением головокружения, тошноты. Диагностика ДППГ основывается на характерных жалобах, анамнезе и клинической картине заболевания. Подтверждением диагноза ДППГ является возникновение типичного эпизода головокружения с периферическим позиционным нистагмом, у пациента при проведении провокационных проб. Широко используются проба Дикса–Холлпайка для диагностики отолитиаза заднего полукружного канала и проба Мак–Клюра–Пагини для выявления поражения горизонтального полукружного канала [1, 8–16].

Второй по частоте причиной обращения пациентов с жалобами на повторяющиеся приступы головокружения вращательного характера является *болезнь Меньера* [1, 2, 8–16]. Диагностика болезни Меньера основывается на характерной клинической картине: приступы вращательного головокружения, длительностью до нескольких часов, которые сопровождаются тошнотой, рвотой и возникают независимо от времени суток и положения больного. Часто во время головокружения пациент ощущает нарастающий шум и неприятные ощущения заложенности, наполнения или давления в ухе. Течение заболевания хроническое, на

фоне повторяющихся приступов вращательного головокружения прогрессирует снижение слуха.

Вестибулярный нейронит — третья по частоте причина периферического вестибулярного головокружения после ДППГ и болезни Меньера [1, 2, 8–16]. Заболевание проявляется приступом сильного вращательного головокружения, тошнотой, рвотой, неустойчивостью при ходьбе. Длительность приступа головокружения — от нескольких часов до нескольких суток. Затем оно прекращается, но сохраняется нарушение равновесия (от нескольких недель до нескольких месяцев). Диагностика вестибулярного нейронита базируется на основных клинических проявлениях: остро возникающий приступ сильного системного головокружения с тошнотой, рвотой, шаткостью и падением при ходьбе, длящийся от нескольких часов до нескольких дней, резко усиливающийся при движении, сопровождающийся спонтанным горизонтально-ротаторным нистагмом и иллюзией движения окружающих предметов (осциллопсия).

Фобическое постуральное головокружение является наиболее частой причиной несистемного головокружения у пациентов. Заболевание характеризуется возникновением головокружения в виде чувства неустойчивости, покачивания, как на палубе, страха падения. Провоцирующими факторами могут являться многолюдные места или, наоборот, пустая комната; пребывание на мосту; вождение автомобиля; стрессовые ситуации. Приступы часто сопровождаются тревожными и вегетативными нарушениями (сердцебиением, тошнотой, потливостью, нарушением ритма дыхания). Для этой категории больных наиболее характерно избегающее поведение (страх выйти из дома из-за головокружения) [1, 2, 10, 13].

По данным одного из ведущих в мире центров (Германия) по диагностике головокружения, наиболее частой причиной обращения пациентов с жалобой на головокружение было ДППГ (18,3% больных). Вторым по частоте оказалась фобическое постуральное головокружение (15,9%), третьим — центральное вестибулярное головокружение, обусловленное сосудистыми и воспалительными заболеваниями ствола мозга или мозжечка (13%) [1, 2].

В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с 2009 по 2014 г. было обследовано 300 пациентов (122 мужчины и 178 женщин) в возрасте от 18 до 85 лет с жалобами на головокружение и неустойчивость. Пациентам были проведены вестибулярное обследование (пробы Хальмаги, Унтербергера, Дикса–Холлпайка, Мак-Клюера–Пагини), видеонистагмография, стабилография. Выраженность тревоги и депрессии изучали с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. По показаниям проводили калорическую пробу, электрокохлеографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, компьютерную томографию височных костей, электронейромиографию. Анализировали диагнозы, с которыми пациенты наблюдались у врача поликлиники до обращения в Клинику нервных болезней. Результаты проведенного исследования показали, что среди диагнозов, поставленных до обследования в клинике, преобладали «вертебробазилярная недостаточность» (30%) и «дисциркуляторная энцефалопатия» (48%). После проведения обследования самыми частыми диагнозами оказались

ДППГ (34%) и тревожно-депрессивные расстройства (фобическая постуральная неустойчивость — 22%), далее следовали множественная сенсорная недостаточность (15%), болезнь Меньера (7%), мигрень-ассоциированное головокружение (5%), вестибулярный нейронит (4%), последствия инсульта (4%) и другие заболевания (9%). Частота ДППГ как причины головокружения среди пациентов, обратившихся на амбулаторный прием, выросла с 1% (4 больных) до обследования в клинике до 34% (103 больных) после проведения обследования, включающего позиционные пробы Дикса–Холлпайка и Мак-Клюера–Пагини. Представленные результаты показывают, что специализированное вестибулярное обследование позволяет выявить многие заболевания, для большинства из которых в настоящее время разработаны эффективные методы лечения и реабилитации.

Лечение

Подбор эффективных методов лечения головокружения является сложной задачей, учитывая патогенетический полиморфизм данного синдрома. Комплексный подход к лечению пациентов с головокружением, который включает в себя сочетание медикаментозной терапии и вестибулярной реабилитации, наиболее эффективен. Высоко результативным методом лечения ДППГ является проведение лечебных маневров, которые выполняет врач. Использование позиционных маневров Семонта и Эпли в 90% случаев позволяет добиться улучшения состояния пациентов с ДППГ в течение недели [4, 10, 14, 15]. Для медикаментозной терапии ДППГ может быть рекомендован бетагистин гидрохлорид в дозе 48 мг/сут в течение 2–3 мес, который ускоряет процесс восстановления вестибулярной функции, а также используется для профилактики возникновения повторных эпизодов ДППГ.

Для лечения болезни Меньера целесообразно назначение бессолевой диеты (ограничение потребления соли до 1–1,5 г/сут), диуретиков и бетагистина гидрохлорида в дозе 48 мг/сут не менее 2–3 мес. При тяжелом течении заболевания длительность приема препарата может быть увеличена. В настоящее время в ряде европейских клиник с хорошим эффектом применяются терапевтические схемы с более высокими дозами бетагистина гидрохлорида (144–480 мг/сут) для лечения пациентов с тяжелым течением болезни Меньера [5, 6, 10, 17–19].

Лечение вестибулярного нейронита в остром периоде носит симптоматический характер: назначают вестибулолитические и противорвотные средства. Большое значение имеет раннее (на 3–4-й день заболевания) включение в схему терапии вестибулярной гимнастики. Назначение бетагистина гидрохлорида в дозе 48 мг/сут в течение 2–3 мес способствует ускорению процессов вестибулярной компенсации [4, 5, 10, 17].

При постуральной фобической неустойчивости в комплекс лечения наряду с медикаментозной терапией (анксиолитики, антидепрессанты) и вестибулярной реабилитацией целесообразно включать методы когнитивно-поведенческой психотерапии [1, 2, 13].

Эффективность бетагистина гидрохлорида при головокружении связывают с его влиянием на H_1 -рецепторы сосудов внутреннего уха, а также опосредованным воздействием на H_2 -гистаминовые рецепторы вестибулярных ядер

ЦНС [14–21]. Результатом этого являются улучшение микроциркуляции, снижение проницаемости капилляров, нормализация давления эндолимфы в вестибулярном лабиринте и улитке внутреннего уха, увеличение кровотока в основной артерии [17]. Бетагистина гидрохлорид ускоряет восстановление вестибулярных нарушений, облегчает процесс центральной вестибулярной компенсации за счет снижения генерации потенциалов действия в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер [17–21]. Эти эффекты бетагистина гидрохлорида позволяют применять препарат для лечения заболеваний, сопровождающихся и центральным, и периферическим вестибулярным головокружением.

Значительное уменьшение выраженности головокружения и улучшение качества жизни пациентов с вестибулярным головокружением различной этиологии на фоне лечения бетагистина гидрохлоридом показаны во многих исследованиях, проведенных в разных странах мира [22, 23].

Улучшение восстановления вестибулярной функции при сочетании медикаментозной терапии с вестибулярной реабилитацией отмечают многие авторы. Вестибулярная реабилитация основана на стимуляции двух главных процессов компенсации: адаптации и сенсорного замещения. Адаптация заключается в способности центральной вестибулярной системы приспосабливаться к рассогласованию информации, поступающей от периферических вестибулярных рецепторов. Вестибулярная гимнастика позволяет адаптировать центральную вестибулярную систему к изменившимся афферентным стимулам и тем самым восстановить вестибулоокулярный рефлекс [1, 2, 10, 24]. Механизм сенсорного замещения основан на более эффективном использовании сохранившихся сенсорных систем взамен поврежденной [1, 10, 24].

В течение 2014–2015 гг. было проведено сравнительное изучение препаратов бетагистина (бетасерк и вестикап) у 62 пациентов с вестибулярным головокружением [16]. Группы пациентов, принимавших вестикап или бетасерк, были сопоставимы по полу и возрасту, а также диагностированным причинам головокружения ($p > 0,05$). Лечение вестикапом или бетасерком в дозе 48 мг/сут проводилось пациентам с диагнозами ДППГ, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит в течение 2 мес. В результате выявлены достоверное уменьшение показателей по 5-балльной шкале выраженности головокружения, достоверное улучшение качества жизни по шкале снижения качества жизни вследствие головокружения (шкала DHI) в обеих исследованных группах ($p > 0,05$). Снижение среднего балла по 5-балльной шкале выраженности головокружения при лечении в течение 2 мес в группе вестикапа составило 2,23 балла, в группе бетасерка — 2,32 балла. Это указывает на высокую эффективность лечения вестикапом и бетасерком на 60-й день приема препаратов. Проведенное исследование показало терапевтическую эффективность и безопасность вестикапа в сравнении с оригинальным препаратом бетасерк.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Больная К., 33 лет, обратилась с жалобами на головокружение с ощущением вращения окружающих предметов, которое возникло 4 дня назад днем. Перед приступом головокружения, приблизительно за 2 нед, перенесла острую респираторную вирусную инфекцию с субфебрильной температурой в течение 3 дней. Приступ интенсивного головокружения про-

должался 2 сут, сопровождался тошнотой, многократной рвотой, затем интенсивность головокружения несколько уменьшилась. Головокружение значительно усиливалось при любом движении. В период головокружения отмечалась выраженная неустойчивость при ходьбе. В первый день заболевания пациентка была доставлена бригадой скорой помощи в городскую больницу, где ей была проведена МРТ головного мозга, при которой патологии не выявлено, поставлен диагноз «гипертонический криз». В течение суток проводилась гипотензивная терапия, после чего пациентка была выписана с рекомендацией продолжить лечение в поликлинике по месту жительства. В поликлинике был назначен курс терапии мексидолом и актовегином, но головокружение и неустойчивость не уменьшались. Пациентка обратилась на консультацию в Клинику нервных болезней.

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

При нейровестибулярном исследовании выявлен левонаправленный спонтанный горизонтально-ротаторный нистагм в положении сидя с открытыми глазами, значительно усилившийся без фиксации взора. Проба с кружением (тряской) головы («head-shaking») была положительной, приводила к значительному усилению левонаправленного нистагма. Пробы Дикса—Холлпайка, Мак-Клюра—Пагини отрицательные. Проба Хальмаги была положительной справа, проба Унтербербера — положительная вправо, что указывало на признаки гипофункции правого лабиринта.

Учитывая развитие острого приступа вращательного головокружения, длительностью до нескольких суток, сопровождавшегося тошнотой, рвотой и выраженной неустойчивостью, пациентке поставлен диагноз вестибулярного нейронита. Данный диагноз был подтвержден видеонистагмографией и калорической пробой, которая выявила признаки гипофункции правого лабиринта.

Назначен курсовой прием вестикапа в дозе 48 мг/сут на 2 мес, проведен курс вестибулярной реабилитации, включавший вестибулярную гимнастику и занятия на стабیلлографической платформе с биологической обратной связью (10 сеансов). На фоне лечения отмечено постепенное улучшение состояния и через 2 мес достигнута практически полная вестибулярная компенсация. Пациентка вернулась на работу, продолжила занятия балльными танцами.

Представленное клиническое наблюдение показывает эффективность специализированного подхода к диагностике и лечению вестибулярного нейронита. Проведение нейровестибулярного обследования, видеонистагмографии и калорической пробы позволило выявить гипофункцию правого лабиринта, которая не была определена до обследования в клинике. Лечение вестибулярного нейронита вестикапом в дозе 48 мг/сут способствовало ускорению процессов вестибулярной компенсации и нейропластичности [4, 6, 7–10]. Бетагистина гидрохлорид ослабляет избыточную активацию вестибулярных рецепторов, уменьшая выраженность головокружения, но при этом не вызывает угнетения вестибулярной функции [4, 6, 16, 17, 20, 21, 25]. Для ускорения вестибулярной реабилитации целесообразно использовать аппаратную реабилитацию на стабیلлографической платформе с биологической обратной связью.

Таким образом, специализированный подход к диагностике вестибулярных нарушений с использованием клинических проб Хальмаги, Унтербергера, Дикса–Холлпайка, Мак-Клюра–Пагнини, исследованием эмоциональной сферы, проведением проб на ортостатическую гипотензию у пациентов с жалобами на головокружение позволяет правильно диагностировать вестибулярные расстройства. Своевременная диагностика причин головокружения дает воз-

можность добиться полного регресса симптомов вестибулярных расстройств у большинства пациентов благодаря комплексному лечению, включающему медикаментозную терапию, вестибулярную гимнастику, аппаратную реабилитацию на стабильнографической платформе с биологической обратной связью, а также применение методик когнитивно-поведенческой психотерапии при нарушениях эмоциональной сферы.

ЛИТЕРАТУРА

- Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004. 208 p.
- Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer; 2000. 504 p.
- Craighero F, Casselman JW, Safronova MM, et al. Sudden onset vertigo: imaging work-up. *J Radiol*. 2011 Nov;92(11):972-86. doi: 10.1016/j.jradio.2011.09.001. Epub 2011 Oct 20.
- Jahn K, Dieterich M. Recent advances in the diagnosis and treatment of balance disorders. *J Neurol*. 2011 Dec;258(12):2305-8. doi: 10.1007/s00415-011-6286-4. Epub 2011 Oct 27.
- Strupp M, Brandt T. Current treatment of vestibular, ocular motor disorders and nystagmus. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 Jul;2(4):223-39. doi: 10.1177/1756285609103120.
- Strupp M, Thurtell MJ, Shaikh AG, et al. Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. *J Neurol*. 2011 Jul;258(7):1207-22. doi: 10.1007/s00415-011-5999-8. Epub 2011 Apr 2.
- Kanashiro AM, Pereira CB, Melo AC, Scaff M. Diagnosis and treatment of the most frequent vestibular syndromes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Mar;63(1):140-4. Epub 2005 Apr 13.
- Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*. 1988 Jul;45(7):737-9.
- Парфенов ВА, Замерград МВ. Головокружение в неврологической практике. Неврологический журнал. 2005;(1):4-11. [Parfenov VA, Zamergrad MV. Vertigo in neurological practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;(1):4-11. (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки. Учебное пособие. Москва: МИА; 2011. 190 с. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. *Golovokruzhenie: diagnostika, lechenie, rasprostranennye diagnosticheskie oshibki. Uchebnoe posobie* [Dizziness: diagnosis, treatment, common diagnostic errors. Tutorial]. Moscow: MIA; 2011. 190 p.]
- Парфенов ВА, Антоненко ЛМ. Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):56–60. [Parfenov VA, Antonenko LM. Major diseases manifesting by vestibular vertigo: Treatment and rehabilitation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):56–60. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-56-60>
- Бестужева НВ, Парфенов ВА, Антоненко ЛМ. Диагностика и лечение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(4):26–30. [Bestuzheva NV, Parfenov VA, Antonenko LM. Benign paroxysmal positional vertigo in outpatient practice: Diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; 6(4):26–30. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-26-30>
- Bronstein AM, Gresty MA, Luxon LM, et al. Phobic postural vertigo. *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1480-1.
- Замерград МВ, Антоненко ЛМ. Посттравматическое головокружение. Неврологический журнал. 2012;(2):4-10. [Zamergrad MV, Antonenko LM. Post-traumatic vertigo. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012;(2):4-10. (In Russ.)].
- Brandt T, Huppert D, Hecht J, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: A long-term follow-up (6–17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol*. 2006 Feb;126(2):160-3.
- Антоненко ЛМ, Бестужева НВ, Парфенов ВА. Применение препаратов бетажистина при головокружении. Медицинский совет. 2014;(18):34-40. [Antonenko LM, Bestuzheva NV, Parfenov VA. The use of betahistine for dizziness. *Meditinskii sovet*. 2014;(18):34-40. (In Russ.)].
- Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2001;15(11):853-70.
- Gates GA. Meniere's disease review 2005. *J Am Acad Audiol*. 2006 Jan;17(1):16-26.
- Minor LB, Schessel DA, Carey JP. Meniere's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004 Feb;17(1):9-16.
- Замерград МВ, Мельников ОА. Болезнь Меньера. Неврологический журнал. 2011;(1):5-8. [Zamergrad MV, Mel'nikov OA. Meniere's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;(1):5-8. (In Russ.)].
- Strupp M, Hupert D, Frenzel C, et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol*. 2008 May;128(5):520-4. doi: 10.1080/00016480701724912.
- Benecke H, Perez-Garrigues H, Bin Sidek D, et al. Effects of Betahistine on Patient-Reported Outcomes in Routine Practice in Patients with Vestibular Vertigo and Appraisal of Tolerability: Experience in the OSVaLD Study. *Int Tinnitus J*. 2010;16(1):14-24.
- Mira E, Guidetti G, Ghilardi L, et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003 Feb;260(2):73-7. Epub 2002 Sep 11.
- Morris AE, Lutman ME, Yardley L. Measuring outcome from vestibular rehabilitation, part II: refinement and validation of a new self-report measure. *Int J Audiol*. 2009 Jan;48(1):24-37. doi: 10.1080/14992020802314905.
- Oosterveld WJ. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. *J Laryngol Otol*. 1984 Jan;98(1):37-41.

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

Домашенко М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Геморрагический инсульт и оральные антикоагулянты: что делать?

Геморрагический инсульт (ГИ, внутричерепное кровоизлияние — ВЧК) сопряжен с высокими показателями летальности и инвалидизации. На фоне внедрения современных рекомендаций по профилактике системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также увеличения числа пациентов старшего возраста, наблюдается повышение частоты ВЧК, ассоциированных с применением оральных антикоагулянтов. В статье обсуждаются вопросы консервативного лечения пациентов с ГИ на фоне терапии антагонистами витамина К (варфарин) и новыми оральными антикоагулянтами (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), а также тактика возобновления приема антикоагулянтов после перенесенного ВЧК у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: геморрагический инсульт (внутричерепное кровоизлияние); оральные антикоагулянты.

Контакты: Домашенко Максим Алексеевич; mdomashenko@gmail.com

Для ссылки: Домашенко МА. Геморрагический инсульт и оральные антикоагулянты: что делать? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:61–70.

Hemorrhagic stroke and oral anticoagulants: What is to be done?

Domashenko M.A.

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

Hemorrhagic stroke (HS) is associated with high mortality and disability rates. Due to the introduction of the current guidelines for the prevention of systemic thromboembolic events in patients with atrial fibrillations and to an increase in the number of older patients, there has been a rise in the incidence of intracranial hemorrhage (ICH) associated with the use of oral anticoagulants. The paper discusses medical treatment in patients with HS during therapy with vitamin K antagonists (warfarin) and novel oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), as well as an anticoagulant resumption policy after prior ICH in patients at high risk for thromboembolic events.

Key words: hemorrhagic stroke; oral anticoagulants.

Contact: Maksim Alekseevich Domashenko; mdomashenko@gmail.com

For reference: Domashenko MA. Hemorrhagic stroke and oral anticoagulants: What is to be done? Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;(8)1:61–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-61-70>

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК, геморрагические инсульты — ГИ) составляют 9–27% регистрируемых случаев инсульта по всему миру [1, 2]. Заболеваемость ВЧК оценивается в среднем в 24,6 на 100 тыс. населения в год [3]. Вместе с тем, по данным популяционных исследований, этот показатель может быть и выше [2, 4]. Летальность при ГИ является чрезвычайно высокой: несмотря на успехи современной медицины (прежде всего нейрореанимации и минимально-инвазивной нейрохирургии), данный показатель стабилен на протяжении последних десятилетий — в среднем 40% в течение первого месяца [3]. В течение первого года после ВЧК процент выживших пациентов составляет в среднем 46%, уменьшаясь через 5 лет до 29,2% [5].

Растет частота случаев ВЧК, связанных с приемом оральных антикоагулянтов (ОАК). Это обусловлено преимущественно тем, что ОАК все чаще назначают пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП), поскольку их применение сопряжено со снижением риска инсульта, системной тромбоэмболии и летальности [6, 7]. Наиболее изученными (и чаще всего используемыми в реальной клинической практике)

препаратами группы ОАК являются антагонисты витамина К (АВК), к которым относится прежде всего варфарин. В 12–14% случаев ВЧК возникает как осложнение терапии АВК [8, 9]. С начала первой декады XXI в. в клиническую практику внедрены так называемые новые оральные антикоагулянты (НОАК) — прямой ингибитор тромбина дабигатран [10] и ингибиторы Ха фактора свертывания крови ривароксабан [11] и апиксабан [12]. В исследованиях ривароксабан был сопоставим, а дабигатран и апиксабан превосходили варфарин по эффективности в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП (на 35 и 21% соответственно), при этом важно отметить, что из всех НОАК только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки достоверно снижал риск ишемического инсульта (ИИ) по сравнению с группой сравнения на варфарине на 24%. Также еще одним из важных преимуществ данной группы ОАК является доказанное в клинических исследованиях существенное (но не равное нулю!) снижение риска развития ВЧК по сравнению с варфарином [7, 13]. ВЧК ежегодно развиваются у 0,2–0,5% пациентов с неклапанной ФП, принимаю-

щих НОАК. При этом 30-дневная летальность у пациентов с НОАК-ассоциированными ВЧК сопоставима с таковой при варфарин-ассоциированных ВЧК [14].

Развитие ВЧК у пациентов, находящихся на терапии ОАК (АВК или НОАК), сопряжено с плохим прогнозом и высокими показателями летальности и инвалидизации [15]. Вместе с тем пациенты с ФП, выжившие после ВЧК, остаются в группе высокого риска последующих ишемических инсультов (ИИ) [15–17]. Однако опубликовано лишь небольшое количество проспективных популяционных исследований, посвященных оценке риска повторных ВЧК и летальности у пациентов, возобновивших терапию ОАК, поэтому вопрос об эффективности и безопасности назначения ОАК после перенесенного ВЧК в настоящее время остается открытым [18–21].

Тактика консервативного лечения ОАК-ассоциированных ВЧК

Общепризнанными основными предикторами летального исхода при ВЧК являются пожилой возраст, низкий балл по шкале комы Глазго, большой объем гематомы, прорыв крови в желудочковую систему (или внутрижелудочковые кровоизлияния), а также локализация гематомы в глубоких отделах полушарий большого мозга или субтенториальное ее расположение [22]. Это в полной мере относится и к ОАК-ассоциированным ВЧК [5].

Существует мнение, что краткосрочный прогноз ВЧК у пациентов, принимавших антикоагулянтные препараты до развития ВЧК, хуже, чем у больных, не получавших антитромботической терапии [2]. Большинство исследователей объясняют это ростом объема гематомы в первые сутки ВЧК на фоне гипокоагуляционного состояния. Так, при развитии АВК-ассоциированных ВЧК рост гематомы в течение первых суток наблюдается у 30–50% пациентов [23–25]. По данным ретроспективного когортного исследования J.V. Kuramatsu и соавт. [26], ключевыми факторами снижения роста объема АВК-ассоциированных гематом являлись достижение значений международного нормализованного отношения (МНО) $<1,3$ и систолического артериального давления (АД) <160 мм рт. ст. в течение 4 ч после поступления пациента в стационар. Достижение нормокоагуляции и контролируемых показателей гемодинамики сопровождалось снижением показателей госпитальной летальности (ОШ¹ 0,60; 95% ДИ² 0,37–0,95). Таким образом, первостепенным в лечении ОАК-ассоциированных ВЧК являются **немедленное прекращение приема антикоагулянтов** во избежание увеличения размеров гематомы (т. е. продолжающегося ВЧК) и развития иных (экстрацеребральных) геморрагических осложнений, независимо от предшествующего риска тромбоэмболических событий, послужившего причиной назначения антикоагулянтов [27, 28], а также **применение средств, способствующих нормализации коагуляции** [2, 23, 29]. Опубликованы европейские [30] и североамериканские [31] рекомендации по лечению ВЧК, развившихся на фоне терапии ОАК.

Консервативная терапия АВК-ассоциированных ВЧК

В случае развития АВК-ассоциированных ВЧК необходима быстрая коррекция значений МНО [32, 33] до

$<1,3$ – $1,5$ [34], для чего длительное время применялось переливание свежесмороженной плазмы (СЗП) совместно с препаратами витамина К. Вместе с тем данный подход имеет несколько ограничений. Так, внутривенного применения монотерапии витамином К недостаточно для достижения нормокоагуляции в течение нескольких часов — препарат начинает действовать только через 2 ч, пик его действия достигается только через 24 ч при нормальной работе печени [35]. Вследствие этого препараты витамина К рекомендованы к применению (в дозе 5–10 мг внутривенно медленно) лишь в составе комбинированной терапии [31].

Применение СЗП требует специальных условий: обязательного ее разогрева, установки совместимости крови донора и реципиента, учета риска развития аллергических, инфекционных и иных трансфузионных осложнений. Также для полной коррекции значений МНО необходимы трансфузии больших объемов СЗП. Более того, у многих пациентов (до 17%) на фоне применения СЗП не удается достичь целевых значений МНО ($<1,4$) в течение 24 ч [36].

В последние годы накоплено достаточно данных о большем терапевтическом потенциале концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КаПК), а также рекомбинантного фактора VIIa свертывания крови.

КПК (трехкомпонентный — содержащий факторы II, IX, X; или четырехкомпонентный — содержащий дополнительно фактор VII свертывания крови) был изначально разработан для лечения гемофилии, обусловленной дефицитом фактора IX. Применение КПК не требует установки совместимости крови донора и реципиента. Препарат в течение нескольких минут позволяет нормализовать МНО у пациентов, принимающих АВК [37–39]. Вместе с тем КПК может увеличить риск развития тромботических осложнений, однако такая вероятность невысока [37]. В 2013 г. опубликованы результаты крупного исследования 3-й фазы, продемонстрировавшего, что четырехкомпонентный КПК не уступал СЗП в достижении нормокоагуляции у 202 пациентов, принимавших варфарин, с развившимся острым кровотечением (ВЧК имело место у 24 пациентов) [40]. Частота достижения МНО $<1,3$ в течение 30 мин была значимо выше в группе КПК (62,2% по сравнению с 9,6% в группе СЗП), при этом частота тромбоэмболических осложнений была практически одинаковой.

Препараты рекомбинантного фактора VIIa свертывания крови, также зарегистрированные для лечения гемофилии, характеризуются потенциальной возможностью быстрого снижения МНО до целевых значений у пациентов с АВК-ассоциированными ВЧК [41, 42]. Вместе с тем АВК блокируют синтез не только фактора VII, но и других витаминов К-зависимых факторов свертывания крови, вследствие чего препараты рекомбинантного фактора VIIa свертывания крови потенциально уступают КПК в достижении нормокоагуляции при АВК-ассоциированных ВЧК [43, 44]. Сравнительных исследований КПК, КаПК и препаратов рекомбинантного фактора VIIa свертывания крови в отношении лечения геморрагических осложнений терапии АВК не проводилось.

Резюмируя международные рекомендации, следует отметить, что пациентам с АВК-ассоциированными ВЧК на фоне высоких значений МНО рекомендованы отмена АВК, а также терапия, направленная на восполнение вита-

¹ОШ — отношение шансов.

²ДИ — доверительный интервал.

мин К-зависимых факторов свертывания крови и достижение нормокоагуляции, включающая внутривенное назначение витамина К (класс I, уровень доказательности C). Препараты КПК могут иметь меньшее количество осложнений и быстрее нормализуют МНО, чем СЗП, вследствие чего могут быть более предпочтительны, чем СЗП, при развитии АВК-ассоциированных ВЧК (класс IIb, уровень доказательности B). Препараты активированного фактора VII, несмотря на потенциально быстрое уменьшение МНО, не выполняют все факторы свертывания крови, недостаток которых развивается у пациентов с АВК-ассоциированными ВЧК и не могут быть рекомендованы для достижения нормокоагуляции у данной категории пациентов (класс III, уровень доказательности C) [31].

Консервативная терапия НОАК-ассоциированных ВЧК

По аналогии с пациентами, находящимися на терапии АВК (варфарин), при развитии ВЧК у пациентов, принимающих НОАК, необходимо максимально быстро корректировать коагуляционный статус.

Специфические антидоты НОАК находятся в стадии разработки [28, 45]. В настоящее время проводятся три исследования 2-й фазы (оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики) антидотов ингибиторов фактора IIa и фактора Ха (NCT01688830, NCT01758432, NCT01826266), а также исследование 3-й фазы антидота дабигатрана (NCT02104947) [2]. Для дабигатрана в Европе и США уже зарегистрирован антидот идаруцизумаб, продемонстрировавший в пилотном исследовании быструю элиминацию препарата [46].

Если при АВК-ассоциированных ВЧК продолжающееся кровотечение наблюдается относительно часто, то при НОАК-ассоциированных ВЧК не вполне ясно, развивается ли рост гематомы вообще, и если да, то до каких размеров [28]. Пока ответ на этот вопрос не найден и не внедрены в практику антидоты НОАК, первой линией лечения остается отмена НОАК и поддерживающая терапия. Исходя из короткого времени полувыведения НОАК, в целом не превышающего 12 ч, можно ожидать нормализации показателей гемостаза в течение 12–24 ч [47]. Уместны оценка активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени, а также обсуждение тактики лечения с гематологом. Безусловно, объем urgentных мероприятий зависит от как сопутствующей терапии (в том числе возможного приема антиагрегантов, препаратов, влияющих на фармакокинетические свойства НОАК, и др.), так и от сопутствующей патологии (прежде всего, наличия хронической болезни почек).

Если НОАК были приняты менее чем за 2 ч до ВЧК, эффективным является применение активированного угля [48]. Учитывая особенности фармакокинетики и фармакодинамики, при ВЧК, ассоциированных с применением дабигатрана, потенциально эффективным может быть гемодиализ.

Эффективность СЗП у пациентов с НОАК-ассоциированными ВЧК не оценивалась, а препараты витамина К являются бесполезными.

Эффективность специфических прокоагулянтов (КПК, КаПК, рекомбинантный VIIa фактор свертывания крови) в остром периоде ВЧК у пациентов, находящихся на терапии НОАК, требует подтверждения в дальнейших ис-

следованиях [14, 49]. При этом предполагается, что КаПК и препараты рекомбинантного VIIa фактора свертывания крови более эффективны в нейтрализации гипокоагуляционного действия прямого ингибитора тромбина дабигатрана, в то время как препараты КПК предпочтительны при ВЧК, развившихся на фоне приема ингибиторов Ха фактора свертывания крови (ривароксабан, апиксабан). Однако эти данные являются предварительными [50–53].

Тактика urgentных мероприятий при НОАК-ассоциированных ВЧК представлена в табл. 1.

Возобновление терапии ОАК у пациентов с ФП после перенесенного ВЧК

Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений (например, перенесшие кардиоэмболический инсульт на фоне ФП), выжившие после ВЧК, ассоциированного с приемом антикоагулянтов, представляют собой наиболее сложную группу в отношении тактики дальнейшего лечения. С одной стороны, риск повторного ИИ и системной тромбоэмболии остается крайне высоким, учитывая как минимум факт отмены адекватной их профилактики в остром периоде ГИ, с другой — не менее высок и шанс повторных ВЧК при возобновлении ОАК. Показательным в этом отношении является ретроспективное когортное исследование A. Majeed и соавт. [20], в котором 59 из 177 выживших после АВК-ассоциированных ВЧК пациентам с ФП была возобновлена терапия варфарином в среднем спустя 5,6 нед после ГИ. Возобновление приема АВК было ассоциировано с более чем 5-кратным увеличением риска повторных ВЧК (ОР³ 5,6; 95% ДИ 1,8–17,2), однако при этом более чем в 9 раз уменьшалась вероятность развития ИИ (ОР 0,11; 95% ДИ 0,014–0,89).

Не проводилось проспективных рандомизированных исследований, посвященных возобновлению терапии ОАК у пациентов с ВЧК. Опубликовано несколько наблюдательных исследований, касающихся целесообразности, времени возобновления антикоагулянтной терапии, а также выбора категории пациентов, которой оно показано [20, 54–58]. Более того, в инструкции по назначению АВК и НОАК ВЧК в анамнезе является противопоказанием для их приема, а пациенты, перенесшие ВЧК, исключались из рандомизированных клинических исследований ОАК [59–62]. Вместе с тем так называемое off-label назначение ОАК после ВЧК может быть оправданным у определенной группы пациентов [28], и этот сложный вопрос решается строго индивидуально при сопоставлении рисков развития повторных ВЧК и тромбоэмболических событий (в частности, ИИ).

Оценка риска ВЧК после ОАК-ассоциированных ВЧК

Частота развития повторных ВЧК составляет, по разным оценкам, от 1 до 7,4% в год [5, 63–65]. В исследовании PROGRESS риск развития повторного ВЧК был более чем в 6 раз выше, чем риск развития ВЧК у пациентов, перенесших ИИ (HR⁴ 6,60; 95% ДИ 4,50–9,68) [63]. Несмотря на то, что риск повторного ВЧК максимален в течение первого года после ВЧК, в течение последующих лет риск ВЧК может нарастать, особенно у больных с лобарными внутримозговыми кровотечениями (ВМК) [66–70].

³ОР — относительный риск.

⁴HR — отношение рисков.

Таблица 1. *Тактика консервативной терапии НОАК-ассоциированных ВЧК (по данным международных рекомендаций [30, 31])*

ВЧК	Дабигатран	Апиксабан/Ривароксабан
Нежизнеугрожающее (нет признаков продолжающегося ВЧК)	Уточнить время последнего приема и режим дозирования	
	Активированный уголь (класс IIb, уровень доказательности C)	
Жизнеугрожающее	Ожидаемое время нормализации гемостаза	
	нормальная функция почек:	
	12–24 ч КК 50–80 мл/мин: 24–36 ч	12–24 ч
	КК 30–50 мл/мин: 36–48 ч	
	КК <30 мл/мин: ≥48 ч	
	Обеспечить адекватный диурез	
	(в том числе форсированный)	
	Гемодиализ (класс IIb, уровень доказательности C)	
	Инфузионная терапия (в том числе коллоидные растворы при необходимости)	
	Переливание эритроцитарной массы (при наличии показаний)	
	Переливание тромбоцитарной массы (при выявленной тромбоцитопении ≤60·10 ⁹ /л или диагностированной тромбоцитопатии)	
	Переливание СЗП (в качестве плазмозаменителя, а не антидота)	
	Препараты транексамовой кислоты в качестве адьювантной терапии	
	В особых случаях (коагулопатия, тромбоцитопатия) может рассматриваться назначение препаратов десмопрессина	
	Гемодиализ (класс IIb, уровень доказательности C)	
Жизнеугрожающее	Все вышеперечисленное	
	КПК в дозе 50 Ед/кг (возможно дополнительно 25 Ед/кг при наличии клинических показаний). Клинические данные отсутствуют (класс IIb, уровень доказательности C)	
	КПК в дозе 50 Ед/кг (возможно дополнительно 25 Ед/кг при наличии клинических показаний). Имеются данные, полученные у здоровых добровольцев (класс IIb, уровень доказательности C)	
	КаПК в дозе 50 Ед/кг, максимальная доза – 200 Ед/кг/сут (класс IIb, уровень доказательности C). Данные о дополнительном преимуществе перед КПК отсутствуют. Может быть целесообразным назначение перед применением КПК	
	Рекомбинантный активированный фактор VII свертывания крови в дозе 90 мг/кг (только экспериментальные данные)	
	Идаруцизумаб 5 г в/в	

Примечание. КК – клиренс креатинина; в/в – внутривенно.

Основными факторами риска повторных ГИ являются артериальная гипертензия (АГ), пожилой возраст, совместный прием ОАК и антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сахарный диабет, а также лобарная локализация ВЧК (рис. 1) [20, 21, 60, 69, 71–73]. При этом неадекватный контроль АГ, сопровождающийся кризовым повышением АД, ассоциирован с увеличением риска не только лобарных, но и субкортикальных ВМК [71]. В то же время риск повторных ВЧК уменьшается у пациентов с хорошо контролируемой АГ [74–76].

Повышение риска ВЧК с возрастом связывают как с большей частотой выявления церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), так и с более частым использованием антитромботических препаратов в связи с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [77]. ЦАА расценивают как самостоятельный фактор риска повторных ВЧК у пациентов с лобарными гематомами [71, 77]. Еще одну группу риска составляют носители аллелей $\epsilon 2$ или $\epsilon 4$ аполипопротеина E [78, 79].

Нет однозначного мнения о повышенном риске повторных ВЧК у пациентов с множественными микрокровоизлияниями, выявляемыми при магнитно-резонансной то-

мографии (МРТ) в режимах GRE [80] (см. рис. 1). Ряд исследователей считает, что они также составляют группу высокого риска повторных ВЧК [81]. Однако пока нет данных проспективных исследований, подтверждающих эту точку зрения. В анализе объединенных данных пациентов с ВЧК, ИИ и транзиторными ишемическими атаками (ТИА) микрокровоизлияния чаще регистрировались у пациентов с ВЧК, принимавших варфарин, чем у пациентов, не принимавших АВК (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,6–4,4; $p < 0,001$). Наличие микрокровоизлияний в данном исследовании статистически достоверно было ассоциировано с повышением риска ВЧК (ОШ 12,1; 95% ДИ 3,4–42,5; $p < 0,001$) [82].

Пациенты, перенесшие лакунарный инсульт, схожий по патогенезу с гипертензивными субкортикальными ВМК, также могут быть отнесены к группе риска повторных ВЧК [75, 83].

Единственной шкалой оценки риска геморрагических осложнений, отражающей основные факторы риска ВЧК, является шкала HAS-BLED [16, 84, 85]. Как известно, оценка по шкале HAS-BLED > 3 баллов соответствует «высокому риску» развития геморрагических осложнений. Но поскольку данная шкала была разработана и валидирована только для пациентов с ФП, возможность экстрапо-

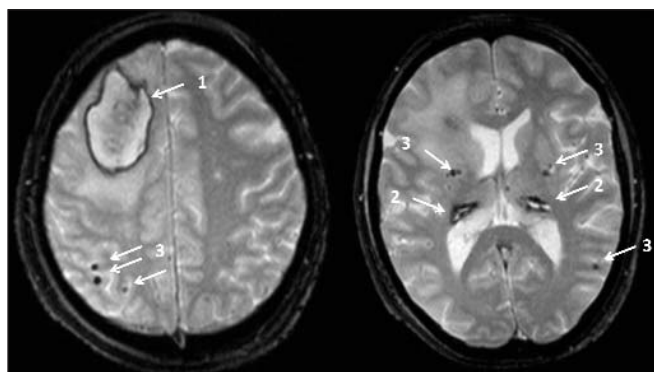


Рис. 1. МРТ в режиме T2*-взвешенных изображений (T2 GRE). Стрелками показаны лобарная гематома в правом полушарии большого мозга (1), кровоизлияния в обоих таламусах (2) и множественные микрокровоизлияния (3)

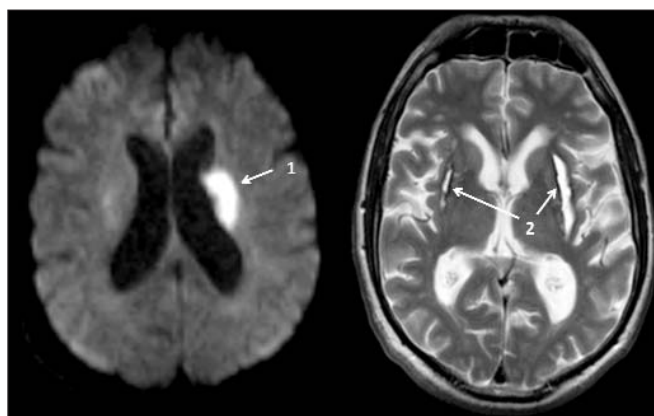


Рис. 2. Диффузионно-взвешенная МРТ (слева) и МРТ в режиме T2 (справа). Стрелками показаны острый инфаркт в левом полушарии большого мозга (1), постгеморрагические изменения в обоих полушариях большого мозга (2)

лирования ее результатов на пациентов после ВЧК остается неясной [84, 86].

По мнению экспертов АНА-АSА (2015), при стратификации рисков развития повторных ВЧК прежде всего следует обращать внимание на локализацию ВЧК (лобарные гематомы), пожилой возраст, наличие и количество микрокровоизлияний при МРТ в режиме T2 GRE, выявление $\epsilon 2$ или $\epsilon 4$ аллелей аполипопротеина Е (класс II, уровень доказательности В) [31]. Локализация гематом (лобарные ВЧК) и оценка по шкале HAS-BLED могут быть ориентирами при определении риска повторных ВЧК [28].

Оценка риска ИИ после ОАК-ассоциированных ВЧК

В недавно опубликованных исследованиях продемонстрировано, что пациенты, перенесшие ВЧК, имеют как минимум такой же риск ИИ (рис. 2), как и повторного ВЧК в течение 3 лет [64, 87, 88], вместе с тем суммарный риск тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших ВЧК (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, тромботическая окклюзия периферических артерий, острый тромбоз мезентериальных артерий, острый коронарный синдром, ИИ и др.), может быть существенно выше риска повторных ВЧК.

В когортном исследовании, проведенном в Канаде у 284 пациентов с варфарин-ассоциированными ВЧК, частота летальных исходов в первые 30 сут была достоверно ниже в случае возобновления терапии варфарином (31,9% по сравнению с 54,4% у пациентов, прекративших прием АВК; $p < 0,001$). Та же тенденция продемонстрирована у выживших пациентов в течение первого года после ВЧК: 48 и 61% соответственно у пациентов, возобновивших и прекративших прием варфарина ($p = 0,04$). Во многом эти данные объясняются меньшей частотой развития серьезных тромбоэмболических осложнений на фоне возобновления приема АВК. В данном исследовании в группах пациентов, получавших и не получавших варфарин после ВЧК, частота развития геморрагических осложнений существенно не различалась [58].

Сходные данные получены в ретроспективном когортном исследовании J.B. Kuramatsu [26] и соавт.: почти у четверти выживших после ОАК-ассоциированных ВЧК пациентов была возобновлена антикоагулянтная терапия. При этом в данной группе пациентов была продемонстрирована меньшая частота ишемических осложнений: 5,2% по сравнению с 15,0% у пациентов, которым не назначали терапию ОАК после ВЧК ($p < 0,001$). В данном исследовании не выявлено статистически достоверного повышения частоты геморрагических осложнений на фоне возобновления терапии ОАК после ВЧК. Возобновление терапии ОАК у пациентов с ФП, перенесших ВЧК, при длительном наблюдении также было сопряжено со снижением смертности (HR 0,258; 95% ДИ 0,125–0,534; $p < 0,001$).

В другом небольшом исследовании, включавшем 48 пациентов с варфарин-ассоциированными ВЧК, 23 пациента возобновили прием варфарина. При этом в данной группе у 3 больных развилось повторное ВЧК (у 1 – нетравматическое, у 2 – травматическое), у пациентов, не возобновивших терапию АВК интрацеребральных геморрагических осложнений не зарегистрировано. Однако у 5 больных, прекративших прием варфарина, развились эпизоды системной эмболии (у 2 – ИИ), в группе возобновивших прием АВК ишемических событий не было [56].

Показательны результаты недавно опубликованных исследований с использованием регистров пациентов с инсультом и ФП, проведенных в Дании. В первом из них анализировалась частота развития инсульта и других тромбоэмболических событий у 58 815 пациентов с ФП, получавших терапию АВК (варфарин) и перенесших ВЧК (с 1995 по 2012 г.). Выявлено, что у пациентов с ФП, перенесших ВЧК, риск развития инсульта/ТИА/системной тромбоэмболии более чем в 3 раза (ОР 3,67; 95% ДИ 3,12–4,31), а вероятность летального исхода более чем в 5 раз (ОР 5,55; 95% ДИ 5,20–5,92) выше, чем у пациентов с ФП, не перенесших ВЧК. Интересным результатом исследования явилось то, что частота серьезных геморрагических осложнений статистически не различалась у пациентов с ФП, перенесших и не перенесших ВЧК (ОР 1,06; 95% ДИ 0,81–1,39) [17].

Во втором исследовании проанализированы данные трех датских национальных регистров пациентов с ФП за период с 1997 по 2013 г. Исследователи оценивали риск развития ИИ/системной тромбоэмболии, повторных ВЧК, а также показатель летальности (на 100 пациентов в год) в течение одного года у 1752 пациентов, выживших после ВЧК на фоне приема ОАК (65% – АВК, 33% – АВК + антиагреганты, 2% –

НОАК). При оценке включенных в исследование пациентов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED оценка составила соответственно 3,9 и 3,2, что свидетельствует о высоком риске как ИИ/системной тромбоэмболии, так и геморрагических осложнений у отобранной когорты пациентов. 621 пациенту была возобновлена терапия ОАК, при этом 77% больных начали ее в течение первых 3 мес (в среднем на 34-е сутки) после выписки из стационара. Риск развития ИИ/системной тромбоэмболии и летального исхода составил 13,6 у пациентов, возобновивших прием ОАК (ABK или НОАК), 27,3 у пациентов, не принимавших антитромботических препаратов (HR 0,55; 95% ДИ 0,39–0,78) и 25,7, у пациентов, переведенных на терапию антиагрегантами (HR 0,87; 95% ДИ 0,67–1,14). Таким образом, частота развития ИИ/системной тромбоэмболии у пациентов, возобновивших прием ОАК, по сравнению с пациентами без антитромботической терапии составила 5,3 и 10,4 на 100 пациентов в течение первого года (HR 0,59; 95% ДИ 0,33–1,03). Частота развития летального исхода (на 100 пациентов в течение первого года) у пациентов, возобновивших прием ОАК, по сравнению с пациентами без антитромботической терапии составила соответственно 9,7 и 19,1 (HR 0,55; 95% ДИ 0,37–0,82). Основным заключением исследования является доказанный факт необходимости возобновления терапии ОАК у пациентов с ФП, перенесших ВЧК, поскольку антикоагулянтная терапия приводит к достоверному снижению риска ИИ/системных тромбоэмболических событий и сопряжена с уменьшением летальности, даже несмотря на определенный существующий риск повторных ВЧК [15].

Сходные данные получены М.Р. Lerario и соавт. [89], которые оценивали риск развития ИИ у пациентов с ФП, перенесших ВЧК. Были проанализированы данные выписок из истории болезни более 2 млн пациентов с ФП, наблюдавшихся в нескольких клиниках США с 2005 по 2012 г. В оцениваемой выборке риск развития ВЧК составил 2,4%, ИИ — 4,3% за 3,2 года наблюдения. У пациентов с ФП, перенесших ВМК, кумулятивный риск развития ИИ составил 8,1% в течение первого года (95% ДИ 7,5–8,7%); у пациентов, перенесших субдуральную гематому (СДГ), данный показатель достигал 3,9% (95% ДИ 3,5–4,3%). У больных с ФП без ВМК риск развития ИИ составил 2,0% (95% ДИ 2,0–2,1%) в течение первого года. После статистической коррекции пациентов по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск развития ИИ у пациентов с ФП был почти в 3 раза выше после ВМК (HR 2,8; 95% ДИ 2,6–2,9) и почти в 1,5 раза выше у пациентов, перенесших СДГ (HR 1,6; 95% ДИ 1,5–1,7), в сравнении с пациентами с ФП без ВЧК.

Исследователи подчеркивают важность использования шкалы CHA₂DS₂-VASc для оценки риска ИИ у пациентов с ФП, перенесших ВМК и СДГ [90]. Кумулятивный риск развития инсульта в течение первого года варьировал

Таблица 2.

Ежегодный риск развития ИИ и геморрагических осложнений по данным шкал CHA₂DS₂-VASc (цит. по [90, 93]) и HAS-BLED (цит. по [94])

Сумма баллов	Расчетный риск, % в год	
	развития ИИ (шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc)	развития «серьезных» геморрагических осложнений (шкала HAS-BLED)
0	0,0	0
1	1,3	1,2
2	2,2	2,2
3	3,2	5,9
4	4,0	7,0
5	6,7	19,4 и выше
6	9,8	Не оценивалось
7	9,6	То же
8	6,7	« »
9	15,2	« »

от 0,9% у пациентов с СДГ и оценкой по CHA₂DS₂-VASc 0 баллов до 33,3% у пациентов, перенесших ВМК, с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc 9 баллов. Таким образом, риск развития ИИ был существенно выше у пациентов с ФП, перенесших ВМК (по сравнению с пациентами с СДГ), а также при повышении балла по шкале CHA₂DS₂-VASc [89].

Хотя, шкала CHA₂DS₂-VASc, как и шкала HAS-BLED, валидирована для оценки риска развития повторного ИИ и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП, она может быть полезной и при решении вопроса о возобновлении антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после перенесенного ВЧК [28, 91]. Нельзя забывать и о том, что некоторые данные трансторакального и трансаэзофагеального УЗИ сердца (нарушение диастолической функции левого желудочка, увеличение размеров левого предсердия, тромб в ушке левого предсердия) также могут быть уместны для стратификации риска повторных ИИ у больных с ФП после ОАК-ассоциированных ВЧК [28, 92].

На практике одни и те же факторы (возраст, АГ, инсульт в анамнезе и др.) односторонне влияют на риск развития как кардиоэмболического инсульта, так и ВЧК [26]. Очевидно, что решение в пользу возобновления терапии ОАК у пациентов, перенесших ИИ, принимается в случае превышения риска ИИ/системной тромбоэмболии над вероятностью развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии. В табл. 2 представлено сопоставление их расчетной частоты по данным шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

Определение времени возобновления терапии ОАК после ВЧК

Оптимальное время возобновления терапии антикоагулянтами (при строгих показаниях к их назначению) после ВЧК не определено, также отсутствуют данные рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу. Предполагаемые сроки назначения ОАК после ВЧК варьируют: от 14 сут (не ранее) до 10–30 нед [20, 23, 28].

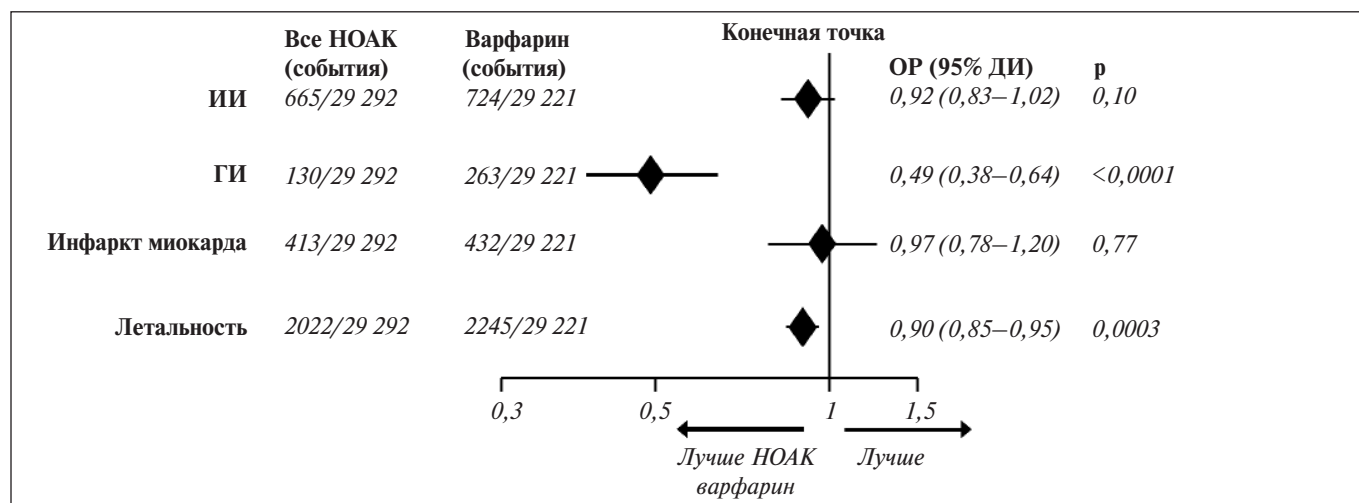


Рис. 3. Результаты метаанализа исследований НОАК в сравнении с варфарином [7]

Можно условно выделить два периода, в которых риски повторных ВЧК и тромбоэмболических событий имеют разнонаправленный ход: острая фаза ВЧК, в которой риск повторного ВЧК, а также риск экспансии (роста) гематомы превышает риск тромбоэмболических осложнений; следующая за ней «подострая» фаза, в которой риск роста гематомы, а также повторного ВЧК уменьшается, в то время как вероятность системной тромбоэмболии начинает возрастать и в какой-то момент превышает риск геморрагических осложнений [27]. Острая фаза может ограничиться временем нормализации показателей гемостаза, однако, учитывая, что в патогенезе ОАК-ассоциированных ВЧК играет роль не только состояние гипокоагуляции, но и нарушение целостности сосудистой стенки в зоне ВЧК, как правило, она продолжается до 14–30 сут. Начало и продолжительность так называемой подострой фазы в литературе явно не определены: по одним данным, эта фаза начинается с 10–14-х суток ВЧК [27], по другим – не менее чем через 10 нед после ВЧК [20].

В исследовании А. Мажеед и соавт. [20] продемонстрировано, что в течение первых 3–4 нед после АВК-ассоциированных ВЧК риск повторного ВЧК при возобновлении приема варфарина превышает риск тромбоэмболических событий в случае неназначения антикоагулянтов: повторные ВЧК развивались преимущественно в первые 35 сут после возобновления приема варфарина (0,75% в день, HR 4,13). В более поздние сроки ситуация меняется на прямо противоположную: риск системной тромбоэмболии без назначения АВК превышает вероятность повторного кровоизлияния на фоне возобновления терапии АВК. В соответствии со статистической моделью, основанной на совокупных данных о риске развития повторных геморрагических осложнений и ИИ, наиболее безопасным сроком возобновления терапии АВК являются первые 10–30 нед. Вместе с тем исследование носило ретроспективный характер с довольно большим разбросом временных интервалов, что может накладывать определенные ограничения на интерпретацию его результатов.

По мнению других исследователей, учитывая высокий риск венозных и артериальных тромбоэмболических ос-

ложнений у пациентов с ФП, возобновление терапии ОАК может быть оправданным в более короткие сроки – через 1–3 нед после ВЧК, особенно при очень высокой риске ишемических событий [23, 27, 56, 95]. Действительно, например у пациентов с протезированными клапанами и ФП, даже несмотря на высокий риск повторных ВЧК, возобновление терапии ОАК может быть показано и в более короткие сроки из-за чрезвычайно высокого риска тромбоэмболических осложнений.

Ряд исследователей, ссылаясь на то, что риск ВЧК на фоне терапии НОАК меньше, чем на фоне приема варфарина у пациентов с неклапанной ФП (рис. 3) [7, 10–12], рекомендует рассматривать возможность перехода с АВК на НОАК после перенесенного АВК-ассоциированного ВЧК как раз с позиции баланса риска повторных геморрагических осложнений при возобновлении терапии ОАК и пользы от их назначения в качестве средства профилактики тромбоэмболических осложнений [28, 60]. Более того, при анализе данных подгрупповых анализов (субанализов) у некоторых категорий пациентов баланс пользы и риска у НОАК существенно лучше, чем у варфарина: так, у пациентов с ФП моложе 75 лет назначение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки сопряжено с уменьшением риска инсульта и системной эмболии на 37%, сердечно-сосудистой смертности на 26% на фоне снижения риска ВЧК на 57%, больших кровотечений на 30% при сопоставимом профиле безопасности по желудочно-кишечным кровотечениям по сравнению с варфарином [96]. По мнению же экспертов АНА-АССА (2015), использование НОАК в качестве альтернативы варфарину при развитии АВК-ассоциированных ВЧК остается неопределенным (класс IIb, уровень доказательности С) [31].

Сроки возобновления терапии ОАК могут несколько отличаться у пациентов с СДГ и ВМК. Пациентам после травматических СДГ на фоне антикоагулянтной терапии (за исключением пациентов с хроническим алкоголизмом) рекомендовано возобновление приема ОАК спустя 4 нед. В отношении спонтанных субдуральных гематом, развившихся, например, на фоне неконтролируемого МНО (>3,0), целесообразно назначение антикоагулянтной терапии также спустя 4 нед. Вместе с тем в случае развития спонтанной субдуральной гематомы на фоне нормального МНО, а также у

пациентов, которым не проводилась терапия антикоагулянтами, ОАК противопоказаны [30]. У пациентов, перенесших нелобарные ОАК-ассоциированные ВМК, терапия АВК или НОАК может быть возобновлена через 4–8 нед после ГИ в случае высокого риска кардиоэмболического инсульта и ожидаемого низкого риска повторного ВМК [30, 31].

Жесткими аргументами в пользу неназначения/невозобновления терапии ОАК могут послужить пожилой возраст, неконтролируемая АГ, лобарные гематомы, выраженный лейкоареоз и множественные микрокровоизлияния по данным МРТ, хронический алкоголизм и необходимость назначения двойной антиагрегантной терапии после чрескожного коронарного вмешательства, подозрение на ЦАА [5].

В случае наличия жестких противопоказаний к длительной терапии ОАК у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений ФП в качестве альтернативы антикоагулянтной терапии могут рассматриваться нефармакологические стратегии профилактики, например хирургическая окклюзия ушка левого предсердия [97–99].

Таким образом, в отсутствие данных рандомизированных исследований вопросы тактики ведения пациентов с ФП, перенесших ВЧК, остаются достаточно дискуссионными, требующими принятия индивидуализированного решения, основанного на рациональном взвешивании рисков развития повторных геморрагических событий и системной тромбоэмболии.

ЛИТЕРАТУРА

- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009 Apr;8(4):355–69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0. Epub 2009 Feb 21.
- Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014 Oct;9(7):840–55. doi: 10.1111/ijls.12309. Epub 2014 Aug 24.
- van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010 Feb;9(2):167–76. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0. Epub 2010 Jan 5.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014 Jan 18;383(9913):245–54.
- Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and metaanalysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Jun;85(6):660–7. doi: 10.1136/jnnp-2013-306476. Epub 2013 Nov 21.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857–67.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A metaanalysis of randomised trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.
- Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemost.* 2014 May 5;111(5):789–97. doi: 10.1160/TH13-11-0948. Epub 2014 Feb 6.
- Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke.* 1991 May;22(5):571–6.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
- Chan NC, Paikin JS, Hirsh J, et al. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions. *Thromb Haemost.* 2014 May 5;111(5):798–807. doi: 10.1160/TH13-11-0918. Epub 2014 Feb 20.
- Hankey GJ. Intracranial hemorrhage and novel anticoagulants for atrial fibrillation: what have we learned? *Curr Cardiol Rep.* 2014 May;16(5):480. doi: 10.1007/s11886-014-0480-9.
- Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: a Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2015 Aug 11;132(6):517–25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735. Epub 2015 Jun 9.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012 Jun;33(12):1500–10. doi: 10.1093/eurheartj/ehr488. Epub 2012 Jan 13.
- Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, et al. Intracranial haemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Chest.* 2015 Jun;147(6):1651–8. doi: 10.1378/chest.14-2099.
- Flynn R, MacDonald TM, Murray GD, Doney AS. Systematic review of observational research studying the long-term use of antithrombotic medicines following intracerebral hemorrhage. *Cardiovasc Ther.* 2010 Jun;28(3):177–84. doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00118.x. Epub 2010 Mar 7.
- Flynn R, Doney A. Antithrombotic medicines following intracerebral haemorrhage: where's the evidence? *Ther Adv Drug Saf.* 2011 Oct;2(5):205–11. doi: 10.1177/2042098611415457.
- Majeed A, Kim YK, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke.* 2010 Dec;41(12):2860–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.593087. Epub 2010 Oct 28.
- Marsh EB, Gottesman RF. Brain hemorrhage: restarting anticoagulation after intracranial hemorrhage. *Nat Rev Neurol.* 2011 Mar;7(3):130–2. doi: 10.1038/nrneurol.2011.6. Epub 2011 Feb 8.
- Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001 Apr;32(4):891–7.
- Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan;82(1):82–92.
- Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(3):195–201. doi: 10.1159/000346599. Epub 2013 Feb 28.
- Dowlathshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke.* 2012 Jul;43(7):1812–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.652065. Epub 2012 May 3.
- Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015 Feb 24;313(8):824–36. doi: 10.1001/jama.2015.0846.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013 May;15(5):625–51. doi: 10.1093/europace/eut083.
- Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke.* 2014 Jul;9(5):627–32. doi: 10.1111/ijls.12295. Epub 2014 Jun 2.
- Desmettre T, Dubart AE, Capellier G, et al. Emergency reversal of anticoagulation: the real

- use of prothrombin complex concentrates: a prospective multicenter two year French study from 2006 to 2008. *Thromb Res*. 2012 Sep;130(3):e178-83. doi: 10.1016/j.throm-res.2012.05.029. Epub 2012 Jun 21.
30. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31.
31. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069. Epub 2015 May 28.
32. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S-84S. doi: 10.1378/chest.11-2295.
33. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol*. 2004 Nov;57(11):1132-9.
34. Steiner T, Rosand J, Diring M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):256-62. Epub 2005 Dec 8.
35. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost*. 2006 Sep;4(9):1853-63.
36. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):151-5. Epub 2005 Nov 23.
37. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008 Feb;83(2):137-43.
38. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr;6(4):622-31. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02904.x. Epub 2008 Jan 15.
39. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2007;121(1):9-16. Epub 2007 Apr 3.
40. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013 Sep 10;128(11):1234-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283. Epub 2013 Aug 9.
41. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, Wang J. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg*. 2003 Apr;98(4):737-40.
42. Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, et al. Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. *J Clin Anesth*. 2008 Jun;20(4):276-9. doi: 10.1016/j.jclinane.2007.12.012.
43. Tanaka KA, Szlam F, Dickneite G, Levy JH. Effects of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII on vitamin K antagonist induced anticoagulation. *Thromb Res*. 2008;122(1):117-23. Epub 2007 Oct 31.
44. Rosovsky RP, Crowther MA. What is the evidence for the off-label use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in the acute reversal of warfarin? ASH evidence-based review 2008. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;36-8. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.36.
45. Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Jun;26(2):191-202. doi: 10.1016/j.beha.2013.07.001. Epub 2013 Jul 21.
46. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22.
47. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*. 2011 Sep;9(9):1705-12. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04432.x.
48. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 2012 May;87 Suppl 1:S141-5. doi: 10.1002/ajh.23202. Epub 2012 Apr 4.
49. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3594-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.624650. Epub 2011 Oct 13.
50. Dager WE, Gosselin RC, Roberts AJ. Reversing dabigatran in life-threatening bleeding occurring during cardiac ablation with factor eight inhibitor bypassing activity. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):e42-6. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827caaa3.
51. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011 Oct 4;124(14):1573-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017. Epub 2011 Sep 6.
52. Lazo-Langner A, Lang ES, Douketis J. Clinical review: clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Crit Care*. 2013 Jun 17;17(3):230. doi: 10.1186/cc12592.
53. Oh JJ, Akers WS, Lewis D, et al. Recombinant factor VIIa for refractory bleeding after cardiac surgery secondary to anticoagulation with the direct thrombin inhibitor lepirudin. *Pharmacotherapy*. 2006 Apr;26(4):569-577.
54. Flynn RW, MacDonald TM, Murray GD, et al. Prescribing antiplatelet medicine and subsequent events after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2606-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589143. Epub 2010 Oct 14.
55. Chandra D, Gupta A, Grover V, Kumar GV. When should you restart anticoagulation in patients who suffer an intracranial bleed who also have a prosthetic valve? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Apr;16(4):520-3. doi: 10.1093/icvts/ivs545. Epub 2013 Jan 3.
56. Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY, et al. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 2008 Oct;65(10):1313-8. doi: 10.1001/archneur.65.10.1313.
57. Masotti L, Godoy DA, Napoli MD, et al. Pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism during acute phase of spontaneous intracerebral hemorrhage: what do we know about risks and benefits? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012 Jul;18(4):393-402. doi: 10.1177/1076029612441055. Epub 2012 May 19.
58. Yung D, Kapral MK, Asllani E, et al. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol*. 2012 Jan-Feb;28(1):33-9. doi: 10.1016/j.cjca.2011.10.002. Epub 2011 Dec 7.
59. Romualdi E, Miceli E, Ageno W, Squizzato A. Oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve and intracranial haemorrhage. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2009 Feb;101(2):290-7.
60. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2014 Jan;111(1):14-8. doi: 10.1160/TH13-08-0667. Epub 2013 Nov 21.
61. Goldstein JN, Greenberg SM. Should anticoagulation be resumed after intracerebral hemorrhage? *Cleve Clin J Med*. 2010 Nov;77(11):791-9. doi: 10.3949/ccjm.77a.10018.
62. Horstmann S, Rizos T, Jenetzky E, et al. Prevalence of atrial fibrillation in intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2014 Apr;21(4):570-6. doi: 10.1111/ene.12215. Epub 2013 Jun 12.
63. Arima H, Tzourio C, Butcher K, et al. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1497-502. Epub 2006 Apr 20.
64. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, et al. Longterm prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2002 Jul 23;59(2):205-9.
65. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Aug;78(8):836-40. Epub 2007 Jan 12.
66. Hill MD, Silver FL, Austin PC, et al. Rate of stroke recurrence in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2000 Jan;31(1):123-7.
67. Passero S, Buralassi L, D'Andrea P, et al.

- Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1995; 26: 1189–92.
68. Yen C.C., Lo Y.K., Li J.Y. et al. Recurrent primary intracerebral hemorrhage: a hospital based study. *Acta Neurologica*. Taiwanica 2007; 16: 74–80.
69. Hanger H.C., Wilkinson T.J., Fayed-Iskander N., Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Aug;78(8):836–40. Epub 2007 Jan 12.
70. Weimar C, Benemann J, Terborg C, et al. Recurrent stroke after lobar and deep intracerebral hemorrhage: a hospital-based cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(3):283–8. doi: 10.1159/000330643. Epub 2011 Aug 31.
71. Izumihara A, Suzuki M, Ishihara T. Recurrence and extension of lobar hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy: multivariate analysis of clinical risk factors. *Surg Neurol*. 2005 Aug;64(2):160–4; discussion 164.
72. Poli D, Antonucci E, Dentali F, et al. Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. *Neurology*. 2014 Mar 25;82(12):1020–6. doi: 10.1212/WNL.0000000000000245. Epub 2014 Feb 21.
73. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1450–60.
74. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*. 2003 Jul;34(7):1710–6. Epub 2003 Jun 12.
75. Huhtakangas J, Löppönen P, Tetri S, et al. Predictors for recurrent primary intracerebral hemorrhage: a retrospective population-based study. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):585–90. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.671230. Epub 2013 Jan 17.
76. Arima H, Anderson C, Omai T, et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1675–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.651448. Epub 2012 Apr 24.
77. Biffi A, Halpin A, Towfigh A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010 Aug 24;75(8):693–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ee40f.
78. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000 Jan 27;342(4):240–5.
79. Tzourio C, Arima H, Harrap S, et al. APOE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology*. 2008 Apr 15;70(16):1322–8. doi: 10.1212/01.wnl.0000308819.43401.87. Epub 2008 Feb 6.
80. Брюхов ВВ, Максимова МЮ, Коновалов РН, Кротенкова МВ. Приоритеты визуализации внутримозговых гематом (обзор литературы). Медицинская визуализация. 2007;(6):9–17. [Bryukhov VV, Maksimova MYu, Kononov RN, Krotchenkova MV. Priorities visualization of intracerebral hematomas (literature review). *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2007;(6):9–17. (In Russ.)].
81. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, et al. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. 2004 Jun;35(6):1415–20. Epub 2004 Apr 8.
82. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1222–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572594. Epub 2010 Apr 29.
83. Azarpazhooh MR, Nicol MB, Donnan GA, et al. Patterns of stroke recurrence according to subtype of first stroke event: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Int J Stroke*. 2008 Aug;3(3):158–64. doi: 10.1111/j.1747-4949.2008.00204.x.
84. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093–100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18.
85. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 28;60(9):861–7. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.019. Epub 2012 Aug 1.
86. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012 Aug 14;126(7):860–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060061.
87. Zia E, Engstrom G, Svensson PJ, et al. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3567–73. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.556324. Epub 2009 Sep 3.
88. Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, et al. Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(2):111–6. Epub 2004 Jun 22.
89. Lerario MP, Gialdini G, Lapidus DM, et al. Risk of Ischemic Stroke after Intracranial Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation. *PLoS One*. 2015 Dec 23;10(12):e0145579. doi: 10.1371/journal.pone.0145579. eCollection 2015.
90. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2731–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.590257. Epub 2010 Oct 21.
91. Ntaos G, Lip GY, Makaritsis K, et al. CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology*. 2013 Mar 12;80(11):1009–17. doi: 10.1212/WNL.0b013e318287281b. Epub 2013 Feb 13.
92. Lee RJ, Bartzokis T, Yeoh TK, et al. Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral emboli by transesophageal echocardiography. *Stroke*. 1991 Jun;22(6):734–9.
93. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263–72. doi: 10.1378/chest.09-1584. Epub 2009 Sep 17.
94. Gallego P, Roldan V, Torregrosa JM, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Apr;5(2):312–8. doi: 10.1161/CIRCEP.111.967000. Epub 2012 Feb 7.
95. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007 Oct 16;116(16):e391–413.
96. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011 May 31;123(21):2363–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747. Epub 2011 May 16.
97. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the *European Heart Rhythm Association*. *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385–413. Epub 2012 Aug 24.
98. Horstmann S, Zueck C, Krumdorf U, et al. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Neurology*. 2014 Jan 14;82(2):135–8. doi: 10.1212/WNL.0000000000000022. Epub 2013 Dec 6.
99. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):720–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389. Epub 2013 Jan 16.

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

Данилов Д.С.¹, Магомедова Д.О.², Мацнева М.Е.²

¹Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова и ²кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

^{1,2}119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Обоснованность применения антидепрессантов при лечении шизофрении (современный взгляд на проблему с позиции доказательной медицины)

Обсуждается вопрос о рациональности лечения больных шизофренией антидепрессантами. Анализируются результаты исследований эффективности терапии больных с депрессивной, негативной или обсессивно-фобической симптоматикой. Оценивается степень доказанности результатов таких исследований. Отдельно приводятся результаты доказательных исследований эффективности терапии указанных групп больных различными представителями антидепрессантов — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — и проводится их сопоставление с данными, полученными в наблюдательных исследованиях. Акцентируется внимание на критических замечаниях, касающихся недостатков методики и результатов доказательных исследований, проведенных за рубежом. Обрисовываются перспективы дальнейших исследований, посвященных оценке эффективности терапии шизофрении антидепрессантами.

Ключевые слова: антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; шизофрения; депрессия; негативная симптоматика; обсессивно-фобическая симптоматика; доказательная медицина; наблюдательные исследования.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов ДС, Магомедова ДО, Мацнева МЕ. Обоснованность применения антидепрессантов при лечении шизофрении (современный взгляд на проблему с позиции доказательной медицины). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(8)1:71–81.

The rationale for antidepressants in the treatment of schizophrenia: A modern view on the problem in the context of evidence-based medicine
Danilov D.S.¹, Magomedova D.O.², Matsneva M.E.²

¹S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021

The paper discusses whether antidepressant treatment is rational in schizophrenics. It analyzes the results from trials evaluating the efficiency of the therapy in patients with depressive, negative, or obsessive-phobic symptoms. The validity of results of these trials is assessed. The results of demonstrative trials of the efficiency of therapy with different representatives of antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors) in the above patient groups are given separately and compared with the data obtained in observational studies. Emphasis is placed on the criticism of shortages of procedures and results of demonstrative trials conducted in foreign countries. Prospects for further trials evaluating the efficiency of antidepressant therapy for schizophrenia are depicted.

Key words: antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; schizophrenia; depression; negative symptoms; obsessive-phobic (obsessive-compulsive) symptoms; evidence-based medicine; observational studies.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov; clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov DS, Magomedova DO, Matsneva ME. The rationale for antidepressants in the treatment of schizophrenia: A modern view on the problem in the context of evidence-based medicine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1:71–81.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-71-81>

Вопрос о рациональности лечения больных шизофренией антидепрессантами (в комбинации с нейролептиками) является предметом многолетней дискуссии. С момента первых попыток применения такой терапии исследователи делятся на ее сторонников и противников. Несмотря на это, лечение шизофрении антидепрессантами получило очень широкое распространение. Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что антидепрессанты используются более чем у 30–50% больных [1–3]. Обычно комбинированная терапия (антидепрессантами и нейролеп-

тиками) проводится больным с депрессивной симптоматикой, негативными расстройствами и продуктивными симптомами неаффективного круга¹. Настоящий аналитический обзор посвящен оценке доказанности эффективности применения антидепрессантов при лечении этих групп больных шизофренией на основании обобщения данных, имеющихся в настоящее время.

¹Иногда антидепрессанты пытаются применять для коррекции побочных эффектов нейролептической терапии. Обсуждение этого вопроса оставлено за рамками настоящей статьи.

Применение антидепрессантов для ослабления *депрессивной симптоматики* у больных шизофренией стало популярным вскоре после их введения в клиническую практику. Первоначально обоснованность такой терапии определялась симптоматическим подходом, при котором она рассматривалась в качестве основного метода ослабления тяжести депрессии независимо от ее нозологической принадлежности. «Фармакологические назначения» при шизофренических депрессиях предлагалось проводить «в соответствии с обычными правилами» (в том числе «с учетом соответствия структуры депрессивных нарушений спектру» действия «назначаемых антидепрессантов») [4]. В дальнейшем рациональность применения антидепрессантов стали обосновывать результатами клинических исследований, свидетельствующих об эффективности терапии при депрессии у разных групп больных шизофренией [5–11]. Была установлена зависимость эффективности лечения различными антидепрессантами от клинических особенностей депрессивной симптоматики в период острых приступов болезни (острые депрессивно-параноидные состояния) [12, 13] и лекарственных ремиссий (постшизофренические депрессии) [7, 8]. В последние десятилетия широкому использованию антидепрессантов (особенно за рубежом) способствовали введение «синдромальных» классификаций психической патологии и появление представления о «коморбидности» психических расстройств. Состояние больных шизофренией с депрессивной симптоматикой стало квалифицироваться упрощенно (по сути с синдромальной позиции) в рамках двойного диагноза (например, «шизофрения» и «большая депрессия»), «оправдывающего» применение «двойной» (комбинированной) терапии².

Наряду с точкой зрения о рациональности применения антидепрессантов у больных шизофренией с депрессией часто высказывалось мнение о неоправданности такой терапии. Прежде всего оно относилось к группе больных с депрессивной симптоматикой, развивающейся в период острых психозов (обычно депрессивно-параноидной структуры). Результаты многих исследований свидетельствовали о том, что применение антидепрессантов (особенно трициклических — ТЦА) в таких случаях не только неэффективно, но и способно усиливать тяжесть психотического состояния и увеличивать его длительность [14–16]. Одновременно были получены данные о возможности переоценки высокой эффективности терапии антидепрессантами у больных шизофренией при депрессиях в период лекарственной ремиссии [17] и о высоком риске провокации такой терапией обострения заболевания [18]. Высказывалось мнение, что использование антидепрессантов при лечении больных шизофренией носит сугубо симптоматический характер и основной акцент должен быть сделан на патогенетической терапии, т. е. на применении нейрорептиков [19].

Поразительно, но введение в психиатрию принципов доказательной медицины и появление результатов исследований, проведенных в соответствии с ними, не только не разрешило длительный спор о рациональности лечения

²Подобный подход непривычен для отечественной психиатрии. Очевидны его схематичность и даже опасность в связи с отходом от понимания нозологического единства психопатологической симптоматики, развивающейся при том или ином психическом расстройстве (в том числе при шизофрении).

больных шизофренией антидепрессантами, но и, напротив, сделало его еще более актуальным. Результаты систематического Кокрейновского обзора, опубликованного в 2002 г. С. Whitehead и соавт. [20], свидетельствуют об отсутствии доказательств, подтверждающих или опровергающих рациональность применения антидепрессантов (имипрамина, дезипрамина, амитриптилина, нортриптилина, бупропиона, миансерина, моклобемида, виллоксазина, сертралина и тразодона) у больных шизофренией с депрессивной симптоматикой. Подобное заключение также было сделано в результате вступительного обзора литературы, подготовленного французскими психиатрами J. Micallef и соавт. в 2006 г. [21]. К сожалению, в течение последних 10 лет новых систематических обзоров или метаанализов оценки эффективности антидепрессантов при лечении депрессий у больных шизофренией опубликовано не было. Исключение составляют несколько метаанализов оценки эффективности терапии отдельными антидепрессантами, например флувоксамином [22], мirtазапином и миансерином [23]. Таким образом, результаты современных обобщающих статистических исследований пока не предоставляют новых данных об эффективности применения антидепрессантов и соответствуют данным обобщений литературы, проведенных до широкого распространения принципов доказательной медицины. Например, в 1994 г. участники Ванкуверской конференции, посвященной проблемам шизофрении, сообщили о недоказанности эффективности антидепрессантов при лечении депрессий у больных шизофренией (как в период острых психозов, так и в период лекарственных ремиссий) [18, 24].

Попытки применения антидепрессантов для коррекции *негативной симптоматики* у больных шизофренией были предприняты сразу после создания первых представителей ТЦА и необратимых ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) — имипрамина и ниламида [25, 26]. В дальнейшем стали широко использоваться гетероциклические антидепрессанты и обратимые ИМАО (пипофезин, мапротилин, метралиндол³) [27–30]. Отечественными исследователями были установлены особенности их влияния на различные проявления негативных расстройств [28, 29]. Новые надежды на успех в коррекции негативной симптоматики были связаны с появлением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), изучение эффективности которых при лечении больных шизофренией продолжается до сих пор [31]. Появление антидепрессантов последних поколений, прежде всего полуселективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), также сопровождалось попытками их применения для ослабления тяжести негативных расстройств [32]. Однако опыт их использования пока довольно мал. Получены данные, что терапия современными антидепрессантами в большей степени ослабляет аффективные проявления негативной симптоматики, чем волевые нарушения [33]. Эффективность терапии первыми поколениями антидепрессантов — ТЦА и ИМАО — связывалась с их симптоматическим стимулирующим эффектом [27, 28]. Позже рациональность применения антидепрессантов стала объясняться с патогенетических позиций, учитывая представление об их активирующем действии на дофаминер-

³Метралиндол в настоящее время в России не используется.

гическую и серотонинергическую системы⁴ и теорию развития негативных расстройств вследствие нарушений функции этих нейрохимических систем.

Одновременно с мнением об эффективности использования антидепрессантов для коррекции негативной симптоматики появлялись данные о неэффективности такой терапии [37]. Однако при анализе результатов подобных исследований обращает на себя внимание возможность их погрешности из-за недостаточной чувствительности инструментов («объективных» стандартизированных шкал) при оценке некоторых проявлений негативной симптоматики. Например, они не позволяют оценить выраженность дефектной деперсонализации и других «субъективно ощущаемых» больными проявлений негативных расстройств. Это замечание подтверждается наблюдением, что применение антидепрессантов не приводит к объективному ослаблению тяжести негативных расстройств, но сопровождается улучшением состояния при его самооценке больными [1]. Кроме данных о неэффективности антидепрессантов при лечении больных с негативной симптоматикой, противники такой терапии приводили доводы о ее нерациональности в связи с риском провокации обострения шизофрении и возможности неблагоприятного фармакокинетического взаимодействия антидепрессантов и нейролептиков. Они отвергали мнение о патогенетической направленности действия антидепрессантов при шизофрении, а улучшение состояния некоторых больных объясняли сугубо симптоматическим фактором, например ослаблением тяжести депрессии⁵ (т. е. эффективностью лечения в отношении лишь вторичных негативных расстройств).

Поскольку основой спора между сторонниками и противниками применения антидепрессантов для коррекции негативных расстройств является противоречивость данных отдельных исследований, он может быть разрешен при помощи систематизации накопленного опыта. Однако результаты, полученные в современных метаанализах и систематических обзорах, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, пока не позволяют однозначно судить о рациональности такой терапии. Например, данные С. Rummel-Kluge и соавт. [33], опубликованные в систематическом Кокрейновском обзоре в 2006 г., свидетельствуют лишь о предположительной эффективности антидепрессантов (амитриптилин, миансерин, тразадон, пароксетин, флувоксамин и флуоксетин). Данные, полученные в 2010 г. английскими психиатрами S. Singh и соавт. [37] в метаанализе более двух десятков исследований, свидетельствуют о доказанности эффективности терапии флуоксети-

ном, ритансерином⁶ и тразадонном и недоказанности эффективности применения миртазапина, ребоксетина, миансерина, циталопрама, флувоксамина, пароксетина и сертралина (хотя недоказанность их эффективности может быть связана с недостаточным числом рандомизированных контролируемых исследований — РКИ). Интерес вызывают данные еще одного метаанализа, опубликованного в сентябре 2014 г. североамериканскими психиатрами [39]. Его результаты свидетельствуют об отсутствии доказательств эффективности циталопрама, флувоксамина, миртазапина, дулоксетина, миансерина, бупропиона и ребоксетина при лечении больных с «когнитивными нарушениями» (т. е. симптомами, которые в отечественной психиатрии традиционно расцениваются как проявление негативных расстройств).

Дискуссия о рациональности лечения больных шизофренией антидепрессантами в полной мере относится к вопросу их использования для ослабления тяжести *продуктивных расстройств неаффективного круга*. Известно традиционное мнение об эффективности антидепрессантов при лечении больных шизофренией, состояние которых определяется невротоподобной (прежде всего, обсессивно-фобической) симптоматикой [4, 27, 28]. Практика такой терапии на различных этапах течения вялотекущей невротоподобной шизофрении и при обсессивных ремиссиях других форм заболевания широко распространена [40, 41]. Ее рациональность доказывается описанием отдельных клинических наблюдений [42–44], результатами многих открытых исследований [45–50] и единичных исследований, проведенных по принципам доказательной медицины [51]^{7,8}. Однако также получены результаты (в том числе в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях), свидетельствующие о неэффективности такого лечения [55, 56]. В некоторых отечественных исследованиях показано, что степень эффективности терапии различными антидепрессантами зависит от структуры невротоподобной симптоматики [57–62]. Возможно, такая зависимость объясняет различие результатов исследований (эффективность или неэффективность терапии), при проведении которых использовался формализованный метод оценки состояния больных только при помощи стандартизированных шкал без тонко-

⁷Примечательны непривычные для отечественных психиатров термины, использующиеся авторами ряда зарубежных исследований («антиобсессивная терапия» [43] или «антиобсессивные препараты» [49]). Спорным выглядит подход зарубежных исследователей к нозологической квалификации состояния больных в виде двойного диагноза: «шизофрения коморбидная с обсессивно-компульсивным расстройством» [49], «шизофрения» и «обсессивно-компульсивное расстройство» [50]. Вместе с тем многие зарубежные исследователи используют более традиционную для российской психиатрии характеристику («шизофрения с обсессивной симптоматикой» [47, 51, 52]).

⁸Понятно, что в большинстве таких случаев антидепрессанты применяются в комбинации с нейролептиками. В связи с этим представляет интерес распространяющееся за рубежом мнение о способности атипичных антипсихотических средств, обладающих серотонинергической активностью, провоцировать развитие обсессивно-фобической симптоматики у больных шизофренией [53, 54]. Эта точка зрения делает спорным широко распространенное мнение, в соответствии с которым атипичные нейролептики рассматриваются как средство выбора при лечении обсессивно-фобических расстройств у больных шизофренией.

⁴Этим механизмом нельзя объяснить эффективность антидепрессантов, обладающих преимущественно норадреналинергической активностью (мапротилин), отмеченную рядом отечественных и зарубежных исследователей [28, 34]. В то же время результаты некоторых исследований свидетельствуют о неэффективности применения этих антидепрессантов для ослабления тяжести негативных расстройств [35, 36].

⁵Хорошо известна сложность клинического разграничения негативных расстройств и депрессии в период лекарственной ремиссии при шизофрении [4, 38]. Например, апатическая, адинамическая или астеническая субдепрессии клинически могут быть практически неотличимы от апатического, абулического или астенического вариантов дефицитарной симптоматики.

⁶Ритансерин в настоящее время в России не используется.

го клинического анализа вариантов обсессивно-фобической симптоматики. Эффективность терапии антидепрессантами больных шизофренией с обсессивно-фобической симптоматикой пытаются объяснить различными механизмами: серотонинергической теорией патогенеза шизофрении, схожестью функциональных изменений в головном мозге при шизофрении и обсессивно-компульсивном расстройстве и представлением, что развитие обсессивно-фобической симптоматики различного генеза связано с нарушением функционирования серотонинергической системы. Известная концепция патогенетической и синдромальной общности депрессивной и обсессивно-фобической симптоматики вряд ли может объяснить рациональность использования антидепрессантов во всех случаях невротоподобных расстройств у больных шизофренией из-за более сложных механизмов синдрообразования при этом заболевании.

Оценить рациональность использования антидепрессантов при лечении больных шизофренией, состояние которых определяется невротоподобной симптоматикой, с позиции доказательной медицины пока не представляется возможным. Методика строго спланированных клинических исследований имеет существенные недостатки. Например, в одно двойное слепое исследование было включено всего 6 больных [51]. Одновременно число исследований столь мало, что проведение обобщающих их метаанализов и систематических обзоров невозможно. В 2005 г. M. Raj и S. Fargooq [52] представили протокол запланированного ими систематического обзора, одна из задач которого заключалась в оценке эффективности антидепрессантов при лечении «обсессивно-компульсивной» симптоматики у больных шизофренией. Однако его результаты до сих пор не опубликованы.

В настоящее время при лечении шизофрении из всех групп антидепрессантов наиболее часто используются СИОЗС. Это связано с тем, что сила их лечебного эффекта сопоставима с силой лечебного эффекта антидепрессантов других групп (прежде всего, ТЦА и ИОЗСН) при депрессиях легкой и средней тяжести. Именно такие депрессии обычно наблюдаются в клинической картине шизофрении [63]. Одновременно риск развития побочных эффектов и осложнений при применении СИОЗС значительно ниже, чем при использовании других антидепрессантов (особенно ТЦА). Это определяет более благоприятный общий профиль переносимости терапии, низкую вероятность «суммирования» побочных эффектов антидепрессантов и побочных эффектов антипсихотических средств (использующихся в качестве базисной терапии шизофрении) и минимальный риск обострения шизофрении. Последняя особенность терапии СИОЗС чрезвычайно важна из-за известной вероятности усиления тяжести продуктивных (особенно психотических) расстройств у больных шизофренией при лечении антидепрессантами других групп (особенно ТЦА).

Анализ данных литературы свидетельствует об опыте лечения шизофрении всеми представителями СИОЗС. В настоящее время насчитывается 22 строго спланированных исследования (с участием 1098 больных), посвященных сравнению эффективности различных СИОЗС с эффективностью плацебо или других антидепрессантов (см. таблицу). Однако число слепых РКИ эффективности каждого из представителей СИОЗС довольно мало (циталопрам — 6,

сертралин — 5, флувоксамин — 4, флуоксетин — 4, пароксетин — 2, эсциталопрам — 1). Парадоксально, но эффективность терапии при депрессиях, развивающихся при шизофрении, специально изучалась всего в 6 РКИ (сертралин — 4, циталопрам — 1, пароксетин — 1). В подавляющем числе исследований (13 РКИ) оценивалась эффективность терапии в отношении негативной симптоматики (флуоксетин — 4, флувоксамин — 3, циталопрам — 3, сертралин — 1, пароксетин — 1, эсциталопрам — 1). Обращает на себя внимание то, что при изучении эффективности сертралина интерес в большей степени сосредоточен на оценке силы антидепрессивного, а при изучении эффективности других СИОЗС — «антинегативного» действия терапии. В 2 РКИ оценивалась эффективность терапии в отношении когнитивных нарушений (флувоксамин — 1, циталопрам — 1). В 1 РКИ изучалось влияние терапии циталопрамом на выраженность агрессии у хронических больных. Специальных исследований, посвященных изучению эффективности терапии СИОЗС в отношении обсессивно-фобической симптоматики, проведено не было. Только в 1 РКИ, в котором оценивали эффективность терапии флуоксетином в отношении негативных расстройств, дополнительно рассматривали динамику тяжести обсессивно-фобических симптомов [56].

В подавляющем числе исследований (18 РКИ) сравнение эффективности различных СИОЗС проводилось с плацебо. Лишь в 1 РКИ сравнивалась эффективность терапии флувоксамином и мапротилином [36], в 2 — циталопрамом и ребоксетином [75, 76] и в 1 — сертралином и имипрамином [77]. Интересно, что норадреналинергические антидепрессанты (мапротилин и ребоксетин) были выбраны в качестве средств сравнения не случайно. Изначально предполагая более высокую эффективность терапии СИОЗС (по сравнению с норадреналинергическими антидепрессантами), исследователи пытались доказать участие серотонинергической системы в патогенезе негативных расстройств. Эта попытка увенчалась успехом при сравнении эффективности лечения флувоксамином и мапротилином и оказалась безуспешной при сравнении эффективности терапии циталопрамом и ребоксетином. Поразительно, но сравнение эффективности терапии различными представителями СИОЗС было проведено лишь в единственном РКИ. Итальянские психиатры А.С. Rusconi и соавт. [85] сравнивали эффективность флувоксамина и пароксетина при коррекции негативных расстройств. Были обследованы больные, которые в качестве основной терапии принимали оланзапин. Ослабление тяжести негативных расстройств наблюдалось после присоединения к терапии оланзапином обоих антидепрессантов. Однако большее улучшение состояния отмечалось в группе пациентов, получавших флувоксамин. Других сравнительных исследований эффективности различных СИОЗС, результаты которых можно признать высокондежными с точки зрения доказательной медицины, не проводилось.

Обобщение результатов исследований эффективности СИОЗС при лечении больных шизофренией, состояние которых определяется *депрессивной симптоматикой*, свидетельствует о пользе такой терапии в период лекарственной ремиссии или при непрерывном хроническом течении болезни. Из 6 РКИ, специально посвященных изучению этого вопроса, положительные результаты лечения были получены в 4 (сертралин — 3, циталопрам — 1). Причем в 1 исследовании

Год исследования, источник	Число больных**	Длительность терапии	Доза СИОЗС***	Средство сравнения	Основные результаты
ФЛУВОКСАМИН					
1992 [64]	30	5 нед	До 100 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести негативных расстройств при лечении флувоксамином. Отсутствие различий в динамике тяжести депрессии****
1998 [36]	25	6 нед	До 100 мг/сут	Мапротилин	То же
2000 [65]	53	6 нед	До 100 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести негативных расстройств при лечении флувоксамином
2012 [66]	48	12 нед	150 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести когнитивных нарушений при лечении флувоксамином. Отсутствие различий в динамике тяжести депрессии и негативных расстройств****
ФЛУОКСЕТИН					
1994 [67]	34	12 нед	20 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести негативных расстройств при лечении флуоксетином. Большее ослабление тяжести депрессии при лечении флуоксетином****
1995 [68]	41	6 нед	20 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести негативных расстройств при лечении флуоксетином. Отсутствие различий в динамике тяжести депрессии****
1996 [56]	33	8 нед	До 80 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных, «обсессивно-компульсивных» расстройств и депрессии
2000 [69]	32	8 нед	До 80 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств
ЦИТАЛОПРАМ					
1995 [70]	19*****	48 нед	20–60 мг/сут	Плацебо	Меньшая частота эпизодов агрессии в период лечения циталопрамом
1996 [71]	90	12 нед	До 40 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств
2005 [72]	19*****	24 нед	40 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести когнитивных нарушений
2009, 2010 [73, 74]	198	12 нед	До 40 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести депрессии при лечении циталопрамом. Большее ослабление тяжести негативных расстройств при лечении циталопрамом****
2013 [75]	58	4 нед	?*****	Плацебо Рекбоксетин	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств и депрессии
2014 [76]	90	6 мес	?*****	Плацебо Рекбоксетин	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств
СЕРТРАЛИН					
1998 [77]	40	5 нед	50 мг/сут	Имипрамин	Отсутствие различий в динамике тяжести депрессии
1998 [78]	36	8 нед	50 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести негативной симптоматики
2002 [79]	48	6 нед	До 100 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различия в динамике тяжести депрессии к концу наблюдения при большем ослаблении тяжести депрессии при применении сертралина в начале терапии. Отсутствие различий в динамике

Год исследования, источник	Число больных**	Длительность терапии	Доза СИОЗС***	Средство сравнения	Основные результаты
тяжести негативной симптоматики****					
2003 [80]	26	8 нед	До 100 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести депрессии при лечении сертралином. Отсутствие различия в динамике тяжести негативных расстройств****
2012 [81]	60	12 нед	До 200 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести депрессии при лечении сертралином
ПАРОКСЕТИН					
2000 [82]	49	6 нед	20 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в тяжести депрессии к концу наблюдения при большем ослаблении тяжести депрессии при применении пароксетина в начале терапии. Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств****
2005 [83]	29	12 нед	До 30 мг/сут	Плацебо	Большее ослабление тяжести негативных расстройств при применении пароксетина. Отсутствие различий в динамике тяжести депрессии****
ЭСЦИТАЛОПРАМ					
2010 [84]	40	10 нед	20 мг/сут	Плацебо	Отсутствие различий в динамике тяжести негативных расстройств

Примечание. * — поиск исследований эффективности терапии проводился в базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США; ** — в соответствии с традиционным для российской психиатрии пониманием закономерностей течения шизофрении во всех исследованиях больных обследовали в период неполных лекарственных ремиссий или хронического непрерывного течения заболевания; *** — во всех исследованиях (одновременно с приемом СИОЗС, плацебо или антидепрессанта в группе сравнения) больные принимали нейролептики, терапия которыми началась задолго до включения в исследование; **** — дополнительный результат исследования; ***** — перекрестное исследование; ***** — использованная доза циталопрама не приводится, так как нам не удалось познакомиться с полной печатной версией этого исследования.

отмечена очень высокая эффективность сертралина, сопоставимая с эффективностью ТЦА⁹ [77]. Напротив, результаты 2 исследований свидетельствуют о сопоставимой эффективности сертралина (1 РКИ) или пароксетина (1) и плацебо через 6 нед терапии (т. е. после завершения наблюдения), хотя при приеме СИОЗС состояние больных улучшалось быстрее, чем при применении плацебо. Неясным остается, как трактовать данные об эффективности [67] или неэффективности [36, 64, 66, 68, 75, 83] терапии СИОЗС в отношении симптомов депрессии, которые были получены в качестве дополнительного результата в исследованиях, основная цель которых заключалась в оценке влияния терапии на другие психопатологические расстройства (прежде всего, негативную симптоматику). Можно предположить, что полученные в них данные не являются надежными из-за отсутствия пристального внимания к вопросу динамики тяжести депрессии. Некоторые авторы сами заявляют о невысокой репрезентативности полученных результатов, ссылаясь на методические недочеты при проведении исследований (например, слабую выраженность депрессии в исходных выборках больных) [36].

Важно, что методика большинства исследований, свидетельствующих об ослаблении депрессии при применении СИОЗС, заключалась в одновременной оценке динамики тяжести депрессии (часто при помощи нескольких стандартизированных инструментов), негативных и экстрапирамидных расстройств, использовании для оценки тяжести депрессии шкалы депрессии Калгари для больных шизофренией¹⁰, исключении из исследований больных с психическими проявлениями нейролептического синдрома. Такая методика в определенной степени позволила нивелировать фактор известной методологической сложности разграничения негативных расстройств, депрессивной симптоматики и психических проявлений нейролептического синдрома.

Несмотря на положительные результаты, полученные при использовании СИОЗС для лечения депрессии у больных шизофренией, пока можно говорить лишь о вероятности (а не строгой доказанности)

⁹Еще один парадоксальный результат этого исследования турецких психиатров заключается в том, что при лечении сертралином (50 мг/сут) состояние больных улучшалось быстрее, чем при применении имипрамина (150 мг/сут).

¹⁰Считается, что использование этой шкалы позволяет отграничить депрессивную симптоматику от иных расстройств, имитирующих ее (негативные симптомы, психические проявления нейролептического синдрома).

пользы такой терапии из-за небольшого числа исследований (6 РКИ) и включенных в них больных ($n=421$). Хотя некоторые авторы делают строгий вывод об ослаблении тяжести депрессии, полученные данные все же свидетельствуют о «скромности» терапевтического эффекта. Например, после окончания одного исследования снижение среднего балла по шкале депрессии Гамильтона в среднем составило всего 16,9%, а по опроснику депрессии Бека — 14,5% [80]. Однако хорошо известно, что для констатации достаточной выраженности терапевтического эффекта снижение среднего балла по шкалам оценки тяжести депрессии должно составлять хотя бы 50%. Результаты проведенных исследований не позволяют судить о зависимости эффективности терапии от психопатологической структуры и генеза¹¹ депрессивного синдрома. Они не дают представления о сопоставимости или различии эффективности терапии разными СИОЗС или СИОЗС и другими антидепрессантами (в том числе в различных дозах). Эти недостатки значительно обедняют полученные результаты и затрудняют возможность формулирования практических рекомендаций для дифференцированного выбора терапии в условиях клинической практики.

Как отмечалось выше, цель большинства исследований эффективности терапии СИОЗС заключалась в оценке ее влияния на *негативные расстройства*. Изучению этого вопроса посвящено 13 РКИ. Их результаты не позволяют сделать вывод об эффективности или неэффективности терапии СИОЗС из-за примерно равного распределения полученных данных. Результаты 7 исследований свидетельствуют о неэффективности лечения. Данные, полученные в 6 исследованиях, доказывают эффективность терапии. Примечательна противоположность результатов исследований эффективности применения флувоксамина (3 РКИ) и циталопрама (3): терапия флувоксамином эффективна, терапия циталопрамом неэффективна. Эти данные остаются неизменными при дополнении их результатами исследований эффективности терапии в отношении когнитивных нарушений, которые можно рассматривать как одно из проявлений негативной симптоматики: терапия флувоксамином эффективна (1 РКИ), терапия циталопрамом неэффективна (1). Результаты применения флуоксетина при лечении больных, состояние которых определяется негативной симптоматикой, распределяются в равных долях (2 РКИ — терапия эффективна, 2 — терапия неэффективна). Противоречивость полученных данных нашла отражение в метаанализе А.А. Sepehry и его канадских коллег [31]. Результаты этой работы свидетельствуют о недоказанной эффективности большинства СИОЗС при лечении шизофрении, проявляющейся негативной симптоматикой.

Об эффективности терапии СИОЗС свидетельствуют результаты некоторых открытых исследований [90]. Эти данные важны, учитывая точку зрения, что результаты обсервационных исследований «приближены» к результатам лечения больных в условиях повседневной клинической практики [91]. Интересно, что в некоторых исследованиях ослабление негативной симптоматики было выявлено на основании данных об изменении самооценки больными

тяжести своего состояния, хотя оценка при использовании рейтинговых шкал этих изменений не показала [71]. Как отмечалось выше, это может свидетельствовать о недостаточной чувствительности «объективных» стандартизированных инструментов для оценки негативной симптоматики и о возможности погрешности данных, получаемых при их изолированном использовании. В то же время субъективное «улучшение» состояния может быть следствием положительного плацебо-эффекта.

Примечательно, что в ряде исследований стандартный статистический анализ не выявил различий в динамике тяжести негативной симптоматики при приеме СИОЗС и плацебо. Однако дополнительное применение специальных «тонких» статистических методов обработки полученных данных все же позволило сделать заключение о превосходстве терапии СИОЗС над плацебо [66, 83]. Этот факт включает в себе опасность искусственности вывода об эффективности терапии, к которому вольно или невольно могли стремиться авторы при планировании исследований. Вместе с тем это наблюдение может свидетельствовать о том, что неприменение «тонких» статистических инструментов в других исследованиях не позволило установить эффективность терапии СИОЗС в случаях, когда она была клинически очевидной (например, в исследованиях, в которых «объективные» результаты не соответствовали субъективной оценке своего состояния больными [71]).

Авторы многих исследований, свидетельствующих об эффективности или неэффективности применения СИОЗС для коррекции негативных расстройств, настаивают на высокой репрезентативности полученных данных. Они обосновывают свою позицию тем, что для наблюдения отбирались больные с незначительной выраженностью продуктивных расстройств, депрессии и экстрапирамидных симптомов [36, 67, 68, 83]. Такая методика, по мнению исследователей, исключила возможность искажения полученных результатов благодаря отграничению негативной симптоматики от иных расстройств, имитирующих ее (продуктивные симптомы, депрессия, психические проявления нейролептического синдрома). Например, немецкие психиатры М.С. Jockers-Scherübl и соавт. [83] считают, что полученные ими данные свидетельствуют об эффективности пароксетина в отношении первичных, а не вторичных негативных расстройств. Тем не менее вывод об эффективности или неэффективности терапии СИОЗС преждевременен из-за небольшого числа проведенных исследований (13 РКИ), включенных в них больных (591) и больных в каждом отдельном исследовании (лишь в 2 РКИ численность основной и контрольной групп в отдельности составляла более 30 пациентов) и противоречивости их результатов.

С позиции доказательной медицины современные данные не позволяют судить об эффективности терапии СИОЗС у больных шизофренией с *обсессивно-фобической симптоматикой*^{12, 13}. Об эффективности флувоксамина (100–200 мг/сут), флуоксетина (20–80 мг/сут) и эсциталопрама (20 мг/сут) сви-

¹²В зарубежной литературе используется термин «обсессивно-компульсивная симптоматика».

¹³Поиск исследований проводился в базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США. Очевидно, что их число может быть большим при проведении поиска в печатных изданиях, незарегистрированных в этой базе.

¹¹Известно, что депрессии, развивающиеся у больных шизофренией в период лекарственной ремиссии («постпсихотические депрессии»), неоднородны по своей природе. Приводятся данные об их эндогенном происхождении и о значении психогенного фактора (например, реакции личности на болезнь) [86–89].

детельствуют результаты лишь нескольких открытых исследований с очень небольшим числом обследованных (суммарное число больных в этих 6 исследованиях — 117)¹⁴ [46, 47, 49, 50, 92, 93]. Способность терапии сертралином (150 мг/сут) ослаблять обсессивно-фобическую симптоматику была описана в единичных клинических наблюдениях [44]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что доказательная база эффективности СИОЗС при лечении больных шизофренией, состояние которых определяется обсессивно-фобической симптоматикой, пока очень слаба.

Представленный обзор свидетельствует о противоречивости результатов исследований (в том числе спланированных и проведенных с учетом принципов доказательной медицины), посвященных оценке эффективности применения антидепрессантов у больных шизофренией, состояние которых определяется депрессией или негативной симптоматикой. В настоящее время получены данные и о пользе такой терапии, и о ее неэффективности. Общее число таких исследований мало, чтобы считать обобщение их результатов в единичных метаанализах и систематических обзорах высоконадежным. Современная доказательная база рациональности применения антидепрессантов для ослабления тяжести обсессивно-фобической симптоматики у больных шизофренией столь слаба, что вообще не позволяет провести какой-либо анализ. Представленные выводы справедливы в отношении как всего класса антидепрессантов, так и СИОЗС, которые наиболее часто применяются в клинической практике при лечении больных шизофренией.

¹⁴Для оценки состояния больных в этих исследованиях были использованы специальные стандартизированные методы, например Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) — шкала обсессивно-компульсивных расстройств Йель-Браун.

Заключение об отсутствии строгих доказательств эффективности терапии антидепрессантами у больных шизофренией вступает в противоречие с реалиями практической психиатрии. Они свидетельствуют о широкой практике применения антидепрессантов (особенно СИОЗС) для ослабления тяжести депрессии, негативных расстройств и обсессивно-фобической симптоматики у больных шизофренией [63]. Традиционность использования такой терапии связана с результатами многочисленных обсервационных наблюдений, свидетельствующих о ее эффективности. Практика широкого использования антидепрессантов представляется вполне оправданной с учетом мнения о большей ценности результатов обсервационных исследований по сравнению с результатами исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины [91]. Однако учитывая современное представление о необходимости строгой обоснованности применения лекарственных средств в той или иной клинической ситуации, отсутствие строгой доказательной базы эффективности антидепрессантов при шизофрении свидетельствует о неоправданности такой терапии.

Для разрешения противоречия между отсутствием доказательной базы эффективности терапии антидепрессантами и широтой их использования в клинической практике при лечении больных шизофренией необходимо продолжение специальных исследований. Расширение числа исследований, спланированных и проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, и дальнейший анализ их результатов в обобщающих статистических исследованиях (метаанализы, систематические обзоры) необходимы для получения строгих доказательств рациональности такой терапии. Продолжение детального изучения ее эффективности в обсервационных исследованиях важно для формулирования или уточнения принципов дифференцированной терапии различных групп больных шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусенко МП, Морозова МА. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001;3(1):4-9. [Andrusenko MP, Morozova MA. The combined use of antidepressants and antipsychotics in mood disorders and schizophrenia: indications for use, side effects and complications. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2001;3(1):4-9. (In Russ.)].
2. Siris SG, Addington D, Azorin J, et al. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res*. 2001 Mar 1;47(2-3):185-97.
3. Acquaviva E, Gasquet I, Falissard B. Psychotropic combination in schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Dec;61(11):855-61. Epub 2005 Nov 8.
4. Вовин РЯ, Свердлов ЛС. Ремиссии при приступообразной шизофрении. Медикаментозная профилактика и купирование рецидивов (методические рекомендации). Ленинград: ЛНИПНИ им. В.М. Бехтерева; 1985. 20 с. [Vovin RYa, Sverdlov LS. *Remissii pri pristupoobraznoi shizofrenii. Medikamentoznaya profilaktika i kupirovanie retsidivov (metodicheskie rekomendatsii)* [Remission of paroxysmal schizophrenia. Pharmacological prevention and relief of recurrence (guidelines)]. Leningrad: LNIPNI im. V.M. Bekhtereva; 1985. 20 p.]
5. Смулевич АБ, Румянцева ГМ, Завидовская ГИ и др. Депрессивные фазы в рамках шизофрении. В кн.: Штернберг ЭЯ, Смулевич АБ, редакторы. Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. Москва—Базель: МЗ СССР, СИБА-ГЕЙГИ, Институт Психиатрии АМН СССР; 1970. С. 29-39. [Smulevich AB, Rumyantseva GM, Zavidovskaya GI, et al. Depressive phases in the context of schizophrenia. In: Shternberg EYa, Smulevich AB, editors. *Depressii. Voprosy kliniki, psikhopatologii, terapii* [Depression. Questions of clinics, psychopathology, therapy]. Moscow — Basel: The USSR Ministry of health, CIBA-GEIGY, Institute of Psychiatry of AMS USSR; 1970. P. 29-39.]
6. Дробизhev МЮ. Депрессивные состояния при вялотекущей шизофрении с преобладанием негативных расстройств. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 1991. 23 с. [Drobizhev MYu. *Depression in low schizophrenia with predominance of negative disorders*. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1991. 23 p.]
7. Шумская КН. Постшизофренические депрессии (психопатологические особенности и вопросы типологии, клинические подходы, терапевтические особенности). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 1999. 21 с. [Shumskaya KN. *Postschizophrenic depressions (psychopathological features and typology, clinical approaches, therapeutic features)*. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1999. 21 p.]
8. Кинкулькина МА. Депрессии при шизофрении и алкоголизме. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 2008. 48 с. [Kinkul'kina MA. *Depression in schizophrenia and alcoholism*. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2008. 48 p.]
9. Prusoff BA, Williams DH, Weissman MM, Astrachan BM. Treatment of secondary depression in schizophrenia. A double-blind, placebo-controlled trial of amitriptyline added to perphenazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1979

- May;36(5):569-75.
10. Plasky P. Antidepressant usage in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1991;17(4):649-57.
 11. Kasckow J, Lanouette N, Patterson T, et al. Treatment of subsyndromal depressive symptoms in middle-age and older adults with schizophrenia: effect on functioning. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Feb;25(2):183-90. doi: 10.1002/gps.2318.
 12. Портнов ВВ. Депрессивно-параноидные состояния при шизофрении (клинико-психопатологическая дифференциация, вопросы прогноза и лечения). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2007. 22 с. [Portnov VV. *Depressive-paranoid states in schizophrenia (clinical and psychopathological differentiation, prognosis and treatment)*. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2007. 22 p.]
 13. Вдовенко АМ. Юношеский эндогенный приступообразный психоз, манифестирующий приступом депрессивно-бредовой структуры (клинико-психопатологическое и клинико-катамнестическое исследование). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2012. 225 с. [Vdovenko AM. *Paroxysmal juvenile endogenous psychosis, seizure manifest depressive-delusional patterns (clinical-psychopathological and clinical follow-up study)*. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2012. 225 p.]
 14. Moller HJ, von Zerssen D. Depression in schizophrenia. In: Burrows GD, Norman TR, Rubinstein G, editors. *Handbook of studies on schizophrenia*. Part 1. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1986. P. 183-91.
 15. Dufresne RL, Kass DJ, Becker RE. Bupropion and thiothixene versus placebo and thiothixene in the treatment of depression in schizophrenia. *Drug Development Research.* 1988;12(3-4):259-66.
 16. Kramer MS, Vogel WH, DiJohnson C, et al. Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Oct;46(10):922-8.
 17. Zisook S, McAdams LA, Kuck J, et al. Depressive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999 Nov;156(11):1736-43.
 18. Барроус ГД, Норман ТР. Аффективные расстройства при шизофрении. В кн.: Энсилл РДж, Холлидей С, Хигенботтэм Дж, редакторы. Шизофрения. Изучение спектра психозов. Москва: Медицина; 2001. С. 223-32. [Barrous GD, Norman TR. Affective disorders in schizophrenia. In: Ensill RDzh, Kholldiei S, Khigenbottem Dzh, editors. *Shizofreniya. Izuchenie spektra psikhovozov* [Schizophrenia. The study of the spectrum of psychoses]. Moscow: Meditsina; 2001. P. 223-32.]
 19. Tapp A, Kilzieh N, Wood AE, et al. Depression in patients with schizophrenia during an acute psychotic episode. *Compr Psychiatry.* 2001 Jul-Aug;42(4):314-8.
 20. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002305.
 21. Micallef J, Fakra E, Blin O. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression (article in French). *Encephale.* 2006 Mar-Apr;32(2 Pt 1):263-9.
 22. Kishi T, Hirota T, Iwata N. Add-on fluvoxamine treatment for schizophrenia: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013 Dec;263(8):633-41. doi: 10.1007/s00406-013-0406-3. Epub 2013 Apr 21.
 23. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Feb;17(2):343-54. doi: 10.1017/S1461145713000667. Epub 2013 Jul 3.
 24. Уильямс Р. Депрессия у больных шизофренией. В кн.: Энсилл РДж, Холлидей С, Хигенботтэм Дж, редакторы. Шизофрения. Изучение спектра психозов. Москва: Медицина; 2001. С. 247-62. [Uil'yams R. Depression in patients with schizophrenia. In: Ensill RDzh, Kholldiei S, Khigenbottem Dzh, editors. *Shizofreniya. Izuchenie spektra psikhovozov* [Schizophrenia. The study of the spectrum of psychoses]. Moscow: Meditsina; 2001. P. 247-62.]
 25. Feldman PE. The treatment of anergic schizophrenia with imipramine. *J Clin Exp Psychopathol Q Rev Psychiatry Neurol.* 1959 Jul-Sep;20:235-42.
 26. Feldman PE. Treatment of anergic schizophrenia with nialamide. *Dis Nerv Syst.* 1959 Aug;20(Suppl):41-6.
 27. Авруцкий ГЯ, Гурович ИЯ, Громова ВВ. Фармакотерапия психических заболеваний. Москва: Медицина; 1974. 472 с. [Avrutskii GYa, Gurovich IYa, Gromova VV. *Farmakoterapiya psikhicheskikh zabolevanii* [Pharmacotherapy of mental disorders]. Moscow: Meditsina; 1974. 472 p.]
 28. Смулевич АБ. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. Москва: Медицина; 1987. 240 с. [Smulevich AB. *Maloprogredientnaya shizofreniya i pogranichnyye sostoyaniya* [Small-progredient schizophrenia and borderline states]. Moscow: Meditsina; 1987. 240 p.]
 29. Авруцкий ГЯ, Недува АА. Лечение психически больных. Москва: Медицина; 1988. 528 с. [Avrutskii GYa, Neduva AA. *Lechenie psikhicheskikh bol'nykh* [The treatment of the mentally ill]. Moscow: Meditsina; 1988. 528 p.]
 30. Воробьев ВЮ. Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств). Дисс. докт. мед. наук. Москва; 1988. 128 с. [Vorob'ev VYu. *Schizophrenic defect (on the model of schizophrenia, occurring with a predominance of negative disorders)*. Diss. doct. med. sci. Moscow; 1988. 128 p.]
 31. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2007 Apr;68(4):604-10.
 32. Mico U, Bruno A, Pandolfo G, et al. Duloxetine as adjunctive treatment to clozapine in patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011 Nov;26(6):303-10. doi: 10.1097/YIC.0b013e32834bb0d0.
 33. Rummel-Kluge C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD005581.
 34. Yamagami S, Soejima K. Effect of maprotiline combined with conventional neuroleptics against negative symptoms of chronic schizophrenia. *Drugs Exp Clin Res.* 1989;15(4):171-6.
 35. Waehrens J, Gerlach J. Antidepressant drugs in anergic schizophrenia. A double-blind crossover study with maprotiline and placebo. *Acta Psychiatr Scand.* 1980 May;61(5):438-44.
 36. Silver H, Shmugliakov N. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 Jun;18(3):208-11.
 37. Singh SP, Singh V, Kar N, et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2010 Sep;197(3):174-9. doi: 10.1192/bjp.bp.109.067710.
 38. Lindenmayer JP, Kay SR. Depression, affect and negative symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Nov;(7):108-14.
 39. Vernon JA, Grudnikoff E, Seidman AJ, et al. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia — a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014 Nov;159(2-3):385-94. doi: 10.1016/j.schres.2014.08.015. Epub 2014 Sep 18.
 40. Пиндикин ВЯ, Гурьева ВА. Личностная патология. Москва: Триада-Х; 1999. 266 с. [Gindikin VYa, Gur'eva VA. *Lichnostnaya patologiya* [Personality pathology]. Moscow: Triada-X; 1999. 266 p.]
 41. Смулевич АБ. Лечение вялотекущей шизофрении. В кн.: Тиганов АС, редактор. Руководство по психиатрии, Том 1. Москва: Медицина; 1999. С. 537-9. [Smulevich AB. Treatment of low schizophrenia. In: Tiganov AS, editor. *Rukovodstvo po psikhiiatrii* [A manual on psychiatry] Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1999. P. 537-9.]
 42. Poyurovsky M, Hermesh H, Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol.* 1996 Aug;19(4):305-13.
 43. Gonzalez PB, Facorro CB, Herrero SM, et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: remission with anti-obsessive treatment (article in Spanish). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1998 May-Jun;26(3):201-3.
 44. Poyurovsky M, Kurs R, Weizman A. Olanzapine-sertraline combination in schizophrenia with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003 May;64(5):611.
 45. Zohar J, Kaplan J, Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients.

- J Clin Psychiatry*. 1993 Oct;54(10):385-8.
46. Poyurovsky M, Isakov V, Hromnikov S, et al. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients: an add-on open study. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999 Mar;14(2):95-100.
 47. Reznik I, Sirota P. An open study of fluvoxamine augmentation of neuroleptics in schizophrenia with obsessive and compulsive symptoms. *Clin Neuropharmacol*. 2000 May-Jun;23(3):157-60.
 48. Dwivedi S, Pavuluri M, Heidenreich J, et al. Response to fluvoxamine augmentation for obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002 Spring;12(1):69-70.
 49. Sayeed Khan MN, Arshad N, Ullah N. Treatment outcome of schizophrenia co-morbid with obsessive-compulsive disorder. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004 Apr;14(4):234-6.
 50. Stryker R, Dambinsky Y, Timinsky I, et al. Escitalopram in the treatment of patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: an open-label, prospective study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013 Mar;28(2):96-8. doi: 10.1097/YIC.0b013e32835bd24e.
 51. Berman I, Sapers BL, Chang HH, et al. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine. *J Clin Psychopharmacol*. 1995 Jun;15(3):206-10.
 52. Raj M, Farooq S. Interventions for obsessive compulsive symptoms in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2). pii: CD005236.
 53. Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al. The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Jul-Aug;32(4):224-6. doi: 10.1097/WNF.0b013e318184fadd.
 54. Schirmbeck F, Esslinger C, Rausch F, et al. Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Psychol Med*. 2011 Nov;41(11):2361-73. doi: 10.1017/S0033291711000419. Epub 2011 Apr 5.
 55. Bark N, Lindenmayer JP. Ineffectiveness of clomipramine for obsessive-compulsive symptoms in a patient with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1992 Jan;149(1):136-7.
 56. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, et al. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996 Dec;153(12):1625-7.
 57. Колоцкая ЕВ. Обсессивно-фобические расстройства при шизофрении и нарушениях шизофренического спектра. Дисс. докт. мед. наук. Москва; 2001. 211 с. [Kolyutskaya EV. Obsessive-phobic disorders in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. Diss. doct. med. sci. Moscow; 2001. 211 p.]
 58. Дороженко ИЮ. Обсессии контрастного содержания (клиника, типология, терапия). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2008. 168 с. [Dorozhenok IYu. Obsessions with contrast content (clinics, typology, therapy). Diss. cand. med. sci. Moscow; 2008. 168 p.]
 59. Железнова МВ. Двигательные навязчивости при невротизированной шизофрении (клиника, типология, терапия). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2008. 153 с. [Zheleznova MV. Motor obsession with neurosis-like schizophrenia (symptoms, types, treatment). Diss. cand. med. sci. Moscow; 2008. 168 p.]
 60. Стась СЮ. Обсессии контрастного содержания при вялотекущей шизофрении (клиника, типология, терапия). Диссертация кандидата медицинских наук. Москва; 2008. 168 с. [Stas' SYu. Obsessions with contrast content in low schizophrenia (symptoms, types, treatment). Diss. cand. med. sci. Moscow; 2008. 168 p.]
 61. Павлова ЛК. Ипохондрические ремиссии при шизофрении (клиника, типологическая дифференциация, терапия). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2009. 166 с. [Pavlova LK. Hypochondriacal remissions in schizophrenia (clinical, typological differentiation, therapy). Diss. cand. med. sci. Moscow; 2009. 166 p.]
 62. Загороднова ЮБ. Коморбидные обсессивно-компульсивные и галлюцинаторно-бредовые расстройства при вялотекущей шизофрении (клиника, терапия). Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2010. 157 с. [Zagorodnova YuB. Comorbid obsessive-compulsive and hallucinatory-delusional disorders in low schizophrenia (clinic, therapy). Diss. cand. med. sci. Moscow; 2010. 157 p.]
 63. Мазо ГЭ, Горбачев СЕ. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии. Социальная и клиническая психиатрия. 2009;19(4):5-14. [Mazo GE, Gorbachev SE. Depression in schizophrenia: the experience and approaches of the practitioners to diagnosis and therapy. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhia-triya*. 2009;19(4):5-14. (In Russ.)].
 64. Silver H, Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 1992 Apr 1;31(7):698-704.
 65. Silver H, Barash I, Aharon N, et al. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000 Sep;15(5):257-61.
 66. Niitsu T, Fujisaki M, Shiina A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Oct;32(5):593-601. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182664cfc.
 67. Spina E, de Domenico P, Ruello C, et al. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994 Winter;9(4):281-5.
 68. Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, et al. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Feb;117(4):417-23.
 69. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. *J Nerv Ment Dis*. 2000 Jan;188(1):50-3.
 70. Vartiainen H, Tiihonen J, Putkonen A, et al. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1995 May;91(5):348-51.
 71. Salokangas RK, Saarijärvi S, Taiminen T, et al. Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 1996 Sep;94(3):175-80.
 72. Friedman JI, Ocampo R, Elbaz Z, et al. The effect of citalopram adjunctive treatment added to atypical antipsychotic medications for cognitive performance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Jun;25(3):237-42.
 73. Zisook S, Kasckow JW, Golshan S, et al. Citalopram augmentation for subsyndromal symptoms of depression in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009 Apr;70(4):562-71. Epub 2008 Dec 16.
 74. Zisook S, Kasckow JW, Lanouette NM, et al. Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder who have subthreshold depressive symptoms: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jul;71(7):915-22. doi: 10.4088/JCP.09m05699gr. Epub 2010 Mar 9.
 75. Hinkelmann K, Yassouridis A, Kellner M, et al. No effects of antidepressants on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Oct;33(5):686-90. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182971e68.
 76. Usall J, Lopez-Carrilero R, Iñiesta R, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of reboxetine and citalopram as adjuncts to atypical antipsychotics for negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jun;75(6):608-15. doi: 10.4088/JCP.13m08551.
 77. Kirli S, Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998 Sep 7;33(1-2):103-11.
 78. Lee MS, Kim YK, Lee SK, et al. A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1998 Oct;18(5):399-403.
 79. Addington D, Addington J, Patten S, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Feb;22(1):20-5.
 80. Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in

- patients with stable, chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2003 Mar;17(1):107-12.
81. Omranifard V, Hosseini GM, Sharbafchi MR, et al. Sertraline as an add-on treatment for depressive symptoms in stable schizophrenia: a double-blind randomized controlled trial. *Journal Research Medical Sciences.* 2012;Special Issue(1):1-7.
82. Han PJ, Paik YS, Oh SW, et al. The effect of paroxetine in chronic schizophrenic inpatients with depressive symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Journal Korean Neuropsychiatric Association.* 2000;39(4):774-86.
83. Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Godemann F, et al. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005 Jan;20(1):27-31.
84. Iancu I, Tschernihovsky E, Bodner E, et al. Escitalopram in the treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychiatry Res.* 2010 Aug 30;179(1):19-23. doi: 10.1016/j.psychres.2010.04.035. Epub 2010 May 15.
85. Rusconi AC, Carlone C, Muscillo M, et al. SSRI antidepressants and negative schizophrenic symptoms: differences between paroxetine and fluvoxamine in patients treated with olanzapine. *Riv Psichiatr.* 2009 Sep-Oct;44(5):313-9.
86. Чайка ЮЮ. Типология и динамика постшизофренических депрессий. *Український вісник психоневрології.* 1999;7(3):130-4. [Chaika YuYu. Typology and dynamics of postschizophrenic depressions. *Ukrain'skii visnik psikhonevrologii.* 1999;7(3):130-4. (In Russ.)].
87. Конева ОВ. Постшизофреническая депрессия: клинические, реабилитационные и адаптационные аспекты. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Томск; 2009. 23 с. [Koneva OV. Postschizophrenic depression: clinical, rehabilitation and adaptive aspects. Autoref. diss. cand. med. sci. Tomsk; 2009. 23 p.]
88. Будза ВГ, Антохин ЕЮ. Проблема депрессии при шизофрении (обзор — сообщение первое): возможные механизмы. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2014;16(1):53-62. [Budza VG, Antokhin EYu. The problem of depression in schizophrenia (review - first message): possible mechanisms. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2014;16(1):53-62. (In Russ.)].
89. Будза ВГ, Антохин ЕЮ. Проблема депрессии при шизофрении (обзор — сообщение второе): типология и течение постшизофренических депрессий. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2014;16(2):47-53. [Budza VG, Antokhin EYu. The problem of depression in schizophrenia (review — second message): typology and progress of postschizophrenic depressions. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2014;16(2):47-53. (In Russ.)].
90. Thakore JH, Berti C, Dinan TG. An open trial of adjunctive sertraline in the treatment of chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1996 Sep;94(3):194-7.
91. Аведисова АС. Подходы к оценке терапии психотропными препаратами. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004;6(1):4-6. [Avedisova AS. Approaches to the evaluation of therapy with psychotropic drugs. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2004;6(1):4-6. (In Russ.)].
92. Agarwal V, Agarwal KM. Treatment of obsessive compulsive symptoms in schizophrenia with fluoxetine. *Indian J Psychiatry.* 2000 Jul;42(3):291-4.
93. Reznik I, Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol.* 2000 Aug;20(4):410-6.

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.

Лаш Н.Ю., Бойко А.Н.

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

Утомляемость при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции

Утомляемость при рассеянном склерозе (РС) встречается у 75–92% пациентов и является одним из ключевых симптомов, влияющих на качество жизни. Утомляемость при РС часто недооценивается врачами и родственниками пациентов, она может возникнуть на любой стадии заболевания, ее степень неадекватна физической нагрузке и уменьшается после кратковременного дневного отдыха. Утомляемость при РС не имеет прямой связи с выраженностью парезов, однако у пациентов с пирамидной недостаточностью встречается чаще. Повышенная утомляемость может быть первым симптомом обострения РС. Генез утомляемости при РС точно неизвестен. Развитие данного симптома связывают с нарушением нейроиммунных реакций и биохимических процессов, а также с применением некоторых лекарственных препаратов. Для объективизации степени утомляемости используют специальные тесты и шкалы. Наиболее распространены шкала *Fatigue Severity Scores (FSS)* для оценки физической и когнитивной утомляемости и модифицированная шкала для пациентов с РС – *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*.

При предъявлении пациентом с РС жалобы на утомляемость необходимо исключить другие возможные причины ее развития, уточнить связь с РС и необходимость коррекции. Одним из препаратов, используемых для симптоматической терапии при РС, является амантадин. В статье представлены данные рандомизированных клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности применения этого препарата для симптоматического лечения РС. Коррекция утомляемости при РС требует многопланового подхода, включающего сочетание медикаментозной терапии, методов лечебной физкультуры, активного образа жизни и участие родственников.

Ключевые слова: рассеянный склероз; утомляемость; модифицированная шкала оценки утомляемости при рассеянном склерозе; амантадин.

Контакты: Наталия Юрьевна Лаш; lashn@mail.ru

Для ссылки: Лаш НЮ, Бойко АН. Утомляемость при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:82–85.

Multiple sclerosis-related fatigue and possibilities of its correction

Lashch N. Yu., Boiko A. N.

*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*

*Multiple sclerosis (MS)-related fatigue is encountered in 75–92% of patients and it is one of the key symptoms that affect quality of life. Physicians and patients' relatives frequently underestimate MS-related fatigue; the latter may occur at any disease stage, its degree is inadequate to physical exercise and reduces after a short-term daytime rest. Fatigue due to MS is not directly related to the degree of paresis; however, it is more common in patients with pyramidal insufficiency. Overfatigue may be the first symptom of an MS exacerbation. The genesis of fatigue in MS is not known with certainty. The development of this symptom is associated with impairments in neuroimmune responses and biochemical processes and with the administration of some drugs. Special tests and scales are used to objectify the degree of fatigue. The most commonly used questionnaires are the *Fatigue Severity Scores* to rate physical and mental fatigue, as well as the *Modified Fatigue Impact Scale* in patients having MS.*

When a patient with MS complains about fatigue, it is necessary to rule out its other possible causes and to specify its relation to MS and the necessity of fatigue correction. Amantadine is one of the drugs used for the symptomatic therapy of MS. This paper presents the data of randomized clinical trials evaluating the efficacy and safety of this drug for the symptomatic treatment of MS. Correction of MS-related fatigue requires a multidisciplinary approach that involves a combination of drug therapy, therapeutic exercises, active lifestyle, and relatives' understanding.

Keywords: multiple sclerosis; fatigue; *Modified Fatigue Impact Scale*; amantadine.

Contact: Natalia Yuryevna Lashch; lashn@mail.ru

For reference: Lashch NYu, Boiko AN. Multiple sclerosis-related fatigue and possibilities of its correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;(8)1:82–85.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-82-85>

Рассеянный склероз (РС) остается одной из самых частых причин инвалидизации у лиц молодого и трудоспособного возраста. РС — хроническое аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание с мультифакторной этиологией. В развитии заболевания важную роль отводят наследственной предрасположенности и влиянию различных экзогенных факторов, среди которых особое внимание в настоящее время привлекают вирусные инфекции [1]. Клиническая картина РС характеризуется многообразием и полиморфизмом проявлений, что обусловлено преимущественным поражением белого вещества головного и спинного мозга. К наиболее типичным симптомам относятся поражение пирамидного тракта, черепных нервов, мозжечка, проводников чувствительности, нарушения зрительных и тазовых функций. Достаточно часто встречаются когнитивные нарушения, усталость, различные болевые симптомы.

Синдром хронической утомляемости наблюдается при РС у 75–92% пациентов и у 5–75% из них представляет собой один из главных симптомов заболевания [2]. Утомляемость при РС отличается от усталости обычного человека после длительной физической или эмоциональной нагрузки и часто недооценивается врачами и родственниками пациентов. Утомляемость может возникнуть на любой стадии заболевания, ее степень может варьировать в зависимости от температуры окружающей среды, наличия инфекции, эмоционального состояния пациента. Степень проявления симптома, как правило, неадекватна физической нагрузке и уменьшается после кратковременного дневного отдыха. Утомляемость при РС не имеет прямой связи с выраженностью парезов, однако у пациентов с пирамидной недостаточностью встречается чаще. Пациенты нуждаются в более частом отдыхе, у них снижаются концентрация внимания, память, мотивация по отношению к учебе, работе или лечению. Нередко усталость сопровождается нарушением сна или депрессией, что еще больше усиливает тяжесть состояния. Не стоит забывать, что повышенная утомляемость может быть первым симптомом обострения РС. Генез утомляемости при РС точно неизвестен и до настоящего времени активно изучается. Развитие данного симптома связывают с нарушением нейроиммунных реакций и биохимических процессов (усиление действия провоспалительных цитокинов, уменьшение потребления глюкозы мозгом, снижение скорости выработки кальциевой АТФазы, длительное снижение уровня кортизола и т. д.), а также с применением некоторых лекарственных препаратов (например, интерфероны бета, миорелаксанты, антиконвульсанты, бета-блокаторы, цитостатики и др.) [3, 4].

Для объективизации степени утомляемости используют специальные тесты и шкалы. Наиболее распространена шкала Fatigue Severity Scores (FSS) для оценки физической и когнитивной утомляемости и модифицированная шкала для пациентов с РС — Modified Fatigue Impact Scale (MFIS).

Коррекция утомляемости при РС требует многопланового подхода, включающего сочетание медикаментозной терапии, методов лечебной физкультуры, активного образа жизни и участия родственников.

К сожалению, эффективной симптоматической или патогенетической терапии для уменьшения симптомов, связанных с усталостью, нет. Для лечения утомляемости используют амантадин, антидепрессанты (флуоксетин, сер-

тралин). Имеются данные о высокой эффективности модафинила, применение альфакальцидола также приводит к уменьшению симптомов утомляемости [5].

В настоящий момент препаратом выбора для лечения утомляемости при РС является антагонист NMDA-рецепторов амантадин (мидантан, ПК-Мерц, симметрил) в дозе 100 мг 1 или 2 раза в день, перорально в первой половине дня. Амантадин — противовирусный агент, специфически активен в отношении вируса гриппа А. Механизм действия амантадина при лечении РС-связанной усталости неясен, но он может определяться противовирусной активностью, иммуномодулирующим действием или амфетамин-подобным влиянием препарата.

Согласно данным литературы, для определения безопасности и повышения эффективности использования амантадина в лечении усталости у пациентов с РС было проведено 5 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных с 1987 по 2004 г. [6]. В 2 из этих исследований проводилось сравнение амантадина с другими препаратами, а в 3 — сравнение с плацебо. Продолжительность лечения колебалась от 1 нед до 3 мес. Для измерения усталости в исследованиях были использованы различные первичные результаты. Рецензенты указывали на невысокое общее методологическое качество исследований, неадекватный сбор данных и недостоверную отчетность, высокую вариабельность показателей, противоречивость полученных результатов и клинических данных (в том числе касавшихся качества жизни). По этим причинам четкие рекомендации для применения амантадина при усталости у пациентов с РС не были сформулированы. Кроме того, данные о переносимости препарата в этой популяции не были хорошо задокументированы. В связи с этим для дальнейшего использования препарата были необходимы качественные исследования с оценкой влияния амантадина на симптомы усталости у пациентов с РС. Впоследствии, согласно данным литературы, было показано действие препарата на усталость и потерю массы у взрослых пациентов. Амантадин может облегчить симптомы усталости у некоторых пациентов с РС, хотя его положительное влияние в далеко зашедших стадиях заболевания не доказано [6].

В двойных слепых пересекающихся исследованиях участвовало 52 пациента с РС, имеющих симптомы утомляемости (средняя продолжительность — 3 года) [6]. Все пациенты были рандомизированы для получения либо аспирина (500 мг 1 раз в день), либо амантадина (100 мг 2 раза в день) в течение 4 нед (лечение включало два этапа, разделенных 2-недельным отмывочным периодом). Также все пациенты получали интерферон бета не менее 1 года до начала участия в исследовании. Средний возраст пациентов составил 35,6 и 35,0 лет соответственно в группах амантадина и аспирина. Средние показатели степени усталости оценивали по шкале FSS. До начала исследования эти показатели составляли 4,8 и 4,6 балла в группах амантадина и аспирина, до начала второго этапа лечения — соответственно 5,1 и 4,4 балла. После обоих периодов лечения в группах амантадина и аспирина отмечено значительное уменьшение показателей FSS. Так, в группе амантадина после первого периода лечения снижение составило 0,8 балла (с 4,8 до 4,0 баллов; 95% ДИ 0,46–1,15; $p < 0,001$), после второго периода — 1,6 балла (с 5,1 до 3,5 балла; 95% ДИ 1,04–2,27; $p < 0,001$); в группе аспири-

на снижение показателей FSS составило соответственно 1,1 балла (с 4,6 до 3,5 баллов; 95% ДИ 0,67–1,49; $p < 0,001$) и 0,7 балла (с 4,4 до 3,7 балла; 95% ДИ 0,46–1,15; $p < 0,001$).

В целом сравнительный анализ не выявил различий между двумя группами по шкале усталости FSS. Не зафиксировано также значительного различия между двумя группами по частоте нежелательных реакций — НР (наиболее часто отмечались тошнота и боль в эпигастрии), которые были невыраженными и не требовали лечения [7].

В другом слепом плацебоконтролируемом исследовании принимали участие 60 взрослых пациентов (средний возраст — 38,6 года) с рецидивирующим ремиттирующим РС (средняя продолжительность заболевания — 6,6 года). Все пациенты были рандомизированы в четыре группы и получали терапию в течение 1 мес: амантадин (200 мг ежедневно), ацетил-L-карнитин (2 г ежедневно), модафинил (200 мг ежедневно) или плацебо. Пациенты принимали препараты 2 раза в день, утром и днем, перорально. Первичный результат оценивали по шкале MFIS от 0 до 84 баллов. Через 1 мес средний показатель по шкале MFIS значительно снизился по сравнению с исходным в группе пациентов, получавших амантадин, с 48,3 до 31,2 балла (средняя разность 14,5; 95% ДИ 5,2–23,8; $p = 0,005$), в группе пациентов, получавших L-карнитин, с 53,6 до 36,1 балла (средняя разность 13,2; 95% ДИ 6,4–20; $p = 0,001$).

В то же время в группе плацебо средний балл по шкале MFIS увеличился с 33,8 до 48,5 (средняя разность 11,1; 95% ДИ 0,6–22,9; $p = 0,062$) и не изменился в группе пациентов, принимавших модафинил (49 против 49,4; средняя разность 0; $p = 1$).

При сравнительном анализе выявлены достоверные различия (по шкале MFIS) в состоянии пациентов, получавших в течение месяца амантадин, и пациентов группы плацебо, тогда как в группе L-карнитина достоверных различий по сравнению с группой плацебо не установлено. Не отмечено достоверных различий между средним баллом по шкале MFIS в группах амантадина и L-карнитина. Ни у одного больного за время наблюдения не возникло обострения РС [8]. Переносимость терапии во всех группах была хорошей, из НР чаще отмечались тошнота и головокружение легкой степени, не потребовавшие медикаментозной или иной коррекции [7–9].

Результаты этих рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований демонстрируют улучшение субъективных и объективных проявлений усталости

у пациентов с ремиттирующим рецидивирующим РС. Влияние препарата на симптомы утомляемости у пациентов с прогрессирующим течением РС требуют дальнейшего изучения. Согласно рекомендациям немецкого общества по изучению РС (GMSS), амантадин может применяться для коррекции симптомов утомляемости при РС, препарат умеренно влияет на улучшение субъективной усталости, концентрации внимания и памяти по сравнению с плацебо и имеет строгую доказательную базу [10, 11]. Перед применением амантадина необходимо исключить другие факторы, потенциально способствующие усталости, и по возможности устранить такие состояния, как железодефицитная анемия, гипотиреоз, депрессия [12].

В настоящее время для коррекции хронической усталости возможно применение двух химико-фармакологических форм амантадина: амантадин сульфат (ПК-Мерц®) и амантадин гидрохлорид (Мидантан®), которые обладают близкими фармакодинамическими свойствами, но различными фармакокинетическими параметрами.

После однократного приема внутрь 100 мг амантадина сульфата отмечают более длительное время (до 9 ч) достижения пиковой концентрации (максимальная терапевтическая доза) и большее время (до 12 ч) сохранения терапевтической концентрации в плазме, чем при приеме 100 мг амантадина гидрохлорида (до 3 и 6 ч соответственно). Это обеспечивает стабильность действия амантадина сульфата в течение дня и снижение вероятности развития толерантности к лечению. Фармакокинетическими различиями обусловлена и существенная разница в частоте возникновения НР [13]. Меньшее значение пиковой концентрации в плазме и отсутствие выраженных суточных колебаний концентрации амантадина сульфата позволяют снизить риск НР и при необходимости применить более высокую дозу (до 600 мг/сут), однако желательна постепенная схема отмены терапии. Серьезные НР при применении амантадина сульфата возникают очень редко и в подавляющем большинстве случаев не требуют отмены препарата [14]. Преимущества амантадина сульфата позволяют использовать его длительно и проводить повторные курсы терапии для коррекции симптомов хронической усталости у пациентов с РС. Эффективность и хорошая переносимость амантадина сульфата способствуют более высокой приверженности больных терапии. Однако рутинное назначение препарата не рекомендуется, необходимо учитывать индивидуальные показания и противопоказания в каждом случае развития утомляемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН, редакторы. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с. [Guseva EI, Zavalishin IA, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Real Taim; 2011. 528 p.]
2. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Shmidt TE, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz: rukovodstvo dlya vrachei* [Multiple sclerosis: a guide for physicians]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p.]
3. Filippi M, Rocca M, Colombo D, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2002 Mar;15(3):559-67.
4. Heesen C, Nawrath L, Reich C, et al. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behavior. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jan;77(1):34-9.
5. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, et al. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis; a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Feb;72(2):179-83.
6. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD008427. doi: 10.1002/14651858.CD008427.pub2.
7. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zakeri H. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: A randomized, blinded, crossover study. *Neurol Res*. 2012 Nov;34(9):854-8. doi: 10.1179/1743132812Y.0000000081. Epub 2012 Sep 12.

8. Ledinek AH, Sajko MC, Rot U. Evaluating the effects of amantadine, modafinil and acetyl-L-carnitine on fatigue in multiple sclerosis — result of a pilot randomized, blind study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Dec;115 Suppl 1:S86-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.029.
9. Pucci E, Branas P, D'Amico R, et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD002818.
10. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol*. 2006;56(2):78-105. Epub 2006 Sep 8.
11. Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis — a brief review. *J Neurol Sci*. 2012 Dec 15;323(1-2):9-15. doi: 10.1016/j.jns.2012.08.007. Epub 2012 Aug 27.
12. Generali JA, Cada DJ. Off-Label Drug Uses Amantadine: Multiple Sclerosis-Related Fatigue. *Hosp Pharm*. 2014 Sep;49(8):710-2. doi: 10.1310/hpj4908-710.
13. Карабань ИН. Применение блокатора глутаматных рецепторов амантадина в неврологии. *Международный неврологический журнал*. 2012;(2):143-9. [Karaban' IN. The use of blockers of glutamate receptors amantadine in neurology. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2012;(2):143-9. (In Russ.)].
14. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003467.

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.

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.², Пронин А.В.^{1,2}, Волков А.Ю.²¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;²Российский сотрудничающий центр «Нейробиология» Института микроразнообразия под эгидой ЮНЕСКО при ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;²117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Синергичные нейротрофические эффекты пирацетама и тиотриазолина

Рассмотрен синергизм между ноотропным препаратом пирацетамом и препаратом метаболического действия тиотриазолином, поддерживающим энергетический метаболизм и выживание нейронов и других видов клеток. Пирацетам — ноотропный препарат, химическое производное пирролидона, применяется в неврологической, психиатрической и наркологической практике. Имеются данные о положительном действии пирацетама у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца. Предположительно пирацетам стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга. В результате действия препарата активизируются гликолитические процессы, повышается концентрация АТФ в мозговой ткани. Тиотриазолин — соединение, обладающее антиоксидантными, противоишемическими свойствами. Совместное применение пирацетама и тиотриазолина представляет собой инновационное направление в лечении инсульта и других поражений мозга, особенно на фоне резистентности к инсулину и высокого уровня глюкозы в крови. В статье рассмотрены нейробиологические свойства тиотриазолина и пирацетама, синергично оказывающих нейротропное и нейротрофическое действие.

Ключевые слова: пирацетам; тиотриазолин; тиоцетам; нейропротекция; нейротрофический эффект.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Пронин АВ, Волков АЮ. Синергичные нейротрофические эффекты пирацетама и тиотриазолина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:86–89.

Synergistic neurotrophic effects of piracetam and thiotriazoline

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.², Пронин А.В.^{1,2}, Волков А.Ю.²¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia;²Russian Satellite Neurobiology Center, Trace Element Institute for UNESCO, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000;²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

The paper considers the synergy between the nootropic drug piracetam and the metabolic agent thiotriazoline that maintains energy metabolism and survival of neurons and other types of cells. Piracetam, a nootropic drug, a chemical pyrrolidone derivative, is used in neurological, psychiatric, and narcological practice. There is evidence on the positive effect of piracetam in elderly and senile patients with coronary heart disease. This drug is supposed to stimulate redox processes, to enhance glucose utilization, and to improve regional blood flow in the ischemic brain regions. Due to its action, the drug activates glycolytic processes and elevates ATP concentrations in brain tissue. Thiotriazoline is a compound that has antioxidant, anti-ischemic properties. The co-administration of piracetam and thiotriazoline is an innovation area in the treatment of stroke and other brain damages, especially in insulin resistance and high blood glucose levels. The paper considers the neurobiological properties of thiotriazoline and piracetam, which synergistically exert neuroprotective and neurotrophic effects.

Keywords: piracetam; thiotriazoline; thiocetam; neuroprotection; neurotrophic effect.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Pronin AV, Volkov AYu. Synergistic neurotrophic effects of piracetam and thiotriazoline. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;(8)1:86–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-86-89>

В нашей стране ноотропные препараты используются в терапии и профилактике ишемических заболеваний головного мозга, прежде всего ишемического инсульта. Пирацетам — ноотропный препарат, химическое производное пирролидона, который применяется в неврологической, психиатрической и наркологической практике (рис. 1). Имеются данные о положительном действии пирацетама у

больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. К октябрю 2015 г. в базе данных PubMed было представлено 3113 исследований, посвященных нейробиологическим и клиническим эффектам пирацетама [3–11].

Механизм действия препарата окончательно неясен. Показано модулирующее влияние пирacetамов на AMPA-глу-

таматные рецепторы и снижение агрегации тромбоцитов. Предположительно пирацетам стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга. В результате действия препарата активизируются гликолитические процессы, повышается концентрация АТФ в мозговой ткани.

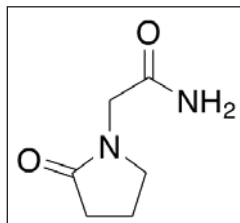


Рис. 1. Химическая структура пирацетама

У пациентов с сахарным диабетом (СД) и инсулинорезистентностью ишемия головного мозга протекает особенно тяжело. Гипергликемия стимулирует нейрональную дисфункцию (в частности, вследствие неферментативного гликирования белков и окислительного стресса [3]). Поэтому в терапию ишемического инсульта у пациентов с нарушениями углеводного обмена (СД 2-го типа, глюкозотолерантные состояния и т. д.) перспективно включать эффективные и безопасные эссенциальные микронутриенты (витамины группы В, хром, тиоктовая кислота, биофлавоноиды, омега-полиненасыщенные жирные кислоты и др.) и даже специальные противодиабетические препараты. Кроме того, классическими осложнениями СД являются неврологические поражения — диабетическая полиневропатия и ретинопатия.

Тиотриазолин — соединение, обладающее антиоксидантными, противоишемическими свойствами. Совместное применение пирацетама и тиотриазолина представляет собой инновационное направление в лечении инсульта и других поражений мозга, особенно на фоне резистентности к инсулину и высокого уровня глюкозы в крови. В работе рассмотрены нейробиологические свойства тиотриазолина и пирацетама, синергично оказывающих нейропротекторное и нейротрофическое действие.

Нейробиологические эффекты пирацетама

Нейробиологические эффекты пирацетама хорошо изучены. Пирацетам регулирует деятельность АМРА-рецепторов, которые участвуют в формировании синаптической пластичности. Активация АМРА-рецепторов повышает экспрессию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) за счет модуляции глутаматергической передачи внутриклеточного сигнала, улучшения долговременной потенциации и повышения экспрессии других нейротрофинов [8].

Пирацетам и его производные способствуют повышению уровня нейротрофических факторов в головном мозге. В эксперименте курсовое введение пирацетама сопровождалось повышением экспрессии белка BDNF в гиппокампе и корковых тканях. Начальная концентрация BDNF в гиппокампе составляла $0,091 \pm 0,005$ пг/мкг, а после введения препарата — $0,115 \pm 0,004$ пг/мкг [9].

Леветипирацетам, химический аналог пирацетама, дозозависимо стимулирует экспрессию BDNF в кортикальных астроцитах уже в очень низких концентрациях (1–10 мкг/мл) [10].

Пирацетам достоверно ($p < 0,01$) повышал экспрессию нейротрофина 3 (NT3), которая снижалась при поражении

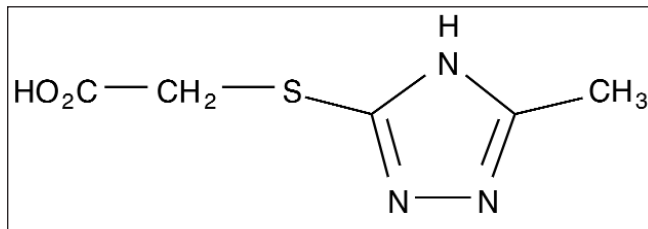


Рис. 2. Химическая структура тиотриазолина

нервной системы, вызванном хлоридом алюминия (модель подострого старения мозга) [11].

Фармакологические свойства тиотриазолина

Молекула тиотриазолина (рис. 2) обладает антиоксидантным, гепатопротекторным, противоишемическим, мембраностабилизирующим, иммуномодулирующим, холатостимулирующим действием и др. Тиотриазолин активизирует анаэробный гликолиз, апоптоз, обладает антиоксидантным эффектом, улучшает микроциркуляцию [12].

Нарушения энергетического обмена вследствие ишемии играют центральную роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний, ИБС, патологии зрения вследствие нарушений кровообращения и др. [13, 14]. Возникающее при этом неконтролируемое образование свободных радикалов является универсальным ключевым механизмом повреждения клеток и тканей при всех патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и ведущих к апоптозу. Основные эффекты антиоксидантного препарата тиотриазолин реализуются на всех этапах развития гипоксических и ишемических повреждений на уровне клеток ЦНС и миокарда, что оказывает комплексное лечебное действие при коморбидной сосудистой патологии [15], поэтому тиотриазолин используется в неврологии, кардиологии, хирургии и офтальмологии [16]. Так, при амбулаторной терапии тиотриазолином пациентов с различными вариантами ИБС в течение как минимум 30 дней выявлены клинически значимое уменьшение тяжести стенокардии, суточной потребности в препаратах нитроглицерина, положительная динамика функционального состояния миокарда [17]. Исследование влияния тиотриазолина на структурно-функциональные параметры сердца и клиническое течение сердечной недостаточности показало, что препарат способствует повышению как систолической, так и диастолической функции левого желудочка, уменьшению выраженности клинических проявлений сердечной недостаточности и увеличению толерантности к физической нагрузке [18].

Изучена возможность защитного влияния тиотриазолина на развитие экспериментальной световой катаракты. Инстилляции тиотриазолина в процессе светового воздействия на экспериментальных животных существенно задерживали развитие патологических изменений в хрусталике. Факт защитного влияния препарата на развитие помутнений в хрусталике при световом воздействии рассматривается как экспериментальная предпосылка для применения тиотриазолина для лечения световой катаракты [19].

Тиотриазолин оказывает выраженное нейропротективное действие при экспериментальной модели инсульта, тормозя гибель нейронов, прежде всего в сенсомоторной

зоне фронтальной коры. Ишемическая гибель нейронов происходит вследствие осмотического лизиса, а нейропротективное действие тиотриазолина реализуется путем стимуляции активности экспрессии генов и синтеза белков [20].

При использовании по отдельности недостатком тиотриазолина, как и пирацетама, является замедленное фармакологическое действие. Фармакологические преимущества сочетания тиотриазолина с пирацетамом в составе другого препарата — тиоцетама, обусловлены взаимопотенцирующим действием тиотриазолина, оказывающего антиоксидантный и церебропротективный эффект, и пирацетама, обладающего ноотропными свойствами. Такое сочетание средство расширяет спектр присущего тиотриазолину фармакологического действия и исключает обострение коронарной недостаточности и диспептических явлений, возможных при использовании пирацетама [21].

В эксперименте электрошок и скополамин вызывали забывание навыка у животных при воспроизведении условной реакции пассивного избегания через 24 ч после обучения. Предварительное введение тиотриазолина, пирацетама или ноотрила опытным животным и последующее применение амнестических факторов вызывало значительное увеличение латентного времени рефлекса, т. е. сохранение навыка обучения по сравнению с контрольными животными [21].

Церебропротективные свойства тиоцетама изучали на двух моделях экспериментального инсульта у крыс: а) ишемию мозга вызывали билатеральной перевязкой общих сонных артерий; б) геморрагическое повреждение головного

мозга — путем введения аутокрови в область внутренней капсулы. Применение тиоцетама оказывало значительное церебропротективное действие при экспериментальной ишемии головного мозга, о чем свидетельствовало снижение уровня малоновго диальдегида в ишемизированных тканях головного мозга. В условиях геморрагической модели инсульта выживаемость животных при назначении тиоцетама составляла 83%, пирацетама — 50% и тиотриазолина — 33% [21].

Заключение

Представленные в настоящей работе результаты фундаментальных исследований указывают на синергичное действие пирацетама и тиотриазолина в повышении уровня и активизации нейротрофических факторов (в частности, BDNF), особенно на фоне адекватной физической нагрузки. В России зарегистрирован препарат «Тиоцетам», представляющий собой сочетание пирацетама и тиотриазолина [22]. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта, при нарушениях речи, психических и соматических расстройствах, сниженной активности, нарушении эмоциональной сферы. Тиоцетам применяется при лечении (в восстановительном периоде) сосудистой, токсической и травматической энцефалопатии, для устранения абстинентного синдрома при алкогольной интоксикации, при диабетической энцефалопатии. Тиотриазолин облегчает реализацию нейротрофических, мнестических и когнитивных эффектов пирацетама, особенно в условиях осложненного метаболизма глюкозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский МД. Лекарственные средства. 19-е изд. Москва: Новая волна; 2015. С. 111-5. [Mashkovskii MD. *Lekarstvennyye sredstva* [Medications]. 19th ed. Moscow: Novaya volna; 2015. P. 111-5.]
2. Воронина ТА, Серединин СБ. Ноотропные препараты, достижение и новые проблемы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998;61(4):3-9. [Voronina TA, Seredinin SB. Nootropics, achievement and new challenges. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1998;61(4):3-9. (In Russ.)].
3. Tomlinson DR. Future prevention and treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab*. 1998 Nov;24 Suppl 3:79-83.
4. Tuglu D, Yuvanc E, Ozan T, Bal F, et al. Protective effects of udenafil citrate, piracetam and dexmedetomidine treatment on testicular torsion/detorsion-induced ischaemia/reperfusion injury in rats. *Andrologia*. 2015 Nov 20. doi: 10.1111/and.12499. [Epub ahead of print].
5. Kovalev GI, Kondrakhin EA, Salimov RM, Neznamov GG. The influence of piracetam on behavior and brain receptors in C57BL/6 and BALB/c mice: nootropic and anxiolytic effects. *Eksp Klin Farmakol*. 2013;76(9):3-10.
6. Fang Y, Qiu Z, Hu W, et al. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2014 Feb;7(2):429-34. Epub 2013 Nov 26.
7. Stockburger C, Kurz C, Koch KA, et al. Improvement of mitochondrial function and dynamics by the metabolic enhancer piracetam. *Biochem Soc Trans*. 2013 Oct;41(5):1331-4. doi: 10.1042/BST20130054.
8. O'Neill MJ, Bleakman D, Zimmerman DM, Nisenbaum ES. AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004 Jun;3(3):181-94.
9. Firstova Iulu, Dolotov OV, Kondrakhin EA, et al. Effects of nootropic drugs on hippocampal and cortical BDNF levels in mice with different exploratory behavior efficacy. *Eksp Klin Farmakol*. 2009 Nov-Dec;72(6):3-6.
10. Cardile V, Pavone A, Gulino R, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in rat astrocyte cultures treated with Leveticetam. *Brain Res*. 2003 Jun 27;976(2):227-33.
11. Gao L, Peng X, Huo S, et al. Acteoside enhances expression of neurotrophin-3 in brain tissues of subacute aging mice induced by D-galactose combined with aluminum trichloride. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2014 Oct;30(10):1022-5.
12. Козловский ВИ, Коневалова НЮ, Козловская СП. Новый цитопротектор тиотриазолин. Вестник фармации. 2007;34(4):55-9. [Kozlovskii VI, Konevalova NYu, Kozlovskaya SP. New cytoprotector thiotriazolin. *Vestnik farmatsii*. 2007;34(4):55-9. (In Russ.)].
13. Дунаев ВВ, Крайдашенко ОВ, Красько НП и др. Тиотриазолин в терапии ишемической болезни сердца. Рецепт. 2007;54(4):81-3. [Dunaev VV, Kraidashenko OV, Kras'ko NP, et al. Thiotriazolin in the treatment of coronary heart disease. *Retsept*. 2007;54(4):81-3. (In Russ.)].
14. Манищенко ЮА, Шкала ЛВ, Дудич ТИ и др. Оксидантный стресс у больных с сахарным диабетом 2-го типа, сочетанным с обострением хронического пиелонефрита. Международный эндокринологический журнал. 2013;51(3):19-22. [Manishchenko YuA, Shkala LV, Dudich TI, et al. Oxidative stress in patients with diabetes mellitus of the 2nd type, associated with exacerbation of chronic pyelonephritis. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2013;51(3):19-22. (In Russ.)].
15. Шишкова ВН. Основные патогенетические механизмы развития ишемических повреждений и возможность их коррекции у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Фарматека. 2015;(13):64-9. [Shishkova VN. The main pathogenetic mechanisms of development of ischemic damage and the possibility of their correction in patients with concomitant cardiovascular pathology. *Farmateka*. 2015;(13):64-9. (In Russ.)].
16. Карабут ЛВ. Применение тиотриазолина в неврологической практике. Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології. 2011;(5):341-7. [Karabut LV. The use of thiotriazolin in neurological practice.

Problemi ekologichnoi ta medichnoi genetiki i klinichnoi imunologii. 2011;(5):341-7. (In Russ.).

17. Савченко МА, Ярмолевич ВВ, Власенкова ЕС, Борис МА. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспективы. Медицинские новости. 2013;(9):69-74. [Savchenko MA, Yarmolovich VV, Vlasenkova ES, Boris MA. The use of thiotriazolin in outpatient facilities: experience and prospects. *Meditsinskie novosti.* 2013;(9):69-74. (In Russ.)].

18. Ушаков АВ, Гагарина АА. Эффективность метаболической терапии в лечении пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8(3): 28-32. [Ushakov AV, Gagarina AA. Efficiency of metabolic therapy in treatment of patients with heart failure on the background of diabetes

mellitus. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2015;8(3):28-32. (In Russ.)].

19. Аль СС. Положительное действие инстилляций тиотриазолина на состояние хрусталика в условиях экспериментальной световой катаракты. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної. 2009;(6):307-15. [Al' SS. The positive effect of instillation of thiotriazolin on the condition of the lens in experimental cataract light conditions. *Problemi ekologichnoi ta medichnoi genetiki i klinichnoi.* 2009;(6):307-15. (In Russ.)].

20. Беленичев ИФ, Сидорова ИВ, Дунаев ВВ и др. Фармакологическая нейропротекция постинсультных повреждений нейронов сенсомоторной зоны фронтальной коры и гиппокампа у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2006;69(5):11-5. [Belenichev IF, Sidorova IV, Dunaev VV, et al. Pharmacological neuropro-

tection of post-stroke damage of neurons in the sensorimotor areas of the frontal cortex and hippocampus in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2006;69(5):11-5. (In Russ.)].

21. Мазур ИА, Стец ВР, Волошин НА и др. Церебропротекторное и ноотропное лекарственное средство в таблетках, покрытых оболочкой. Патент на изобретение РФ № 2248203 от 14.02.2003. [Mazur IA, Stets VR, Voloshin NA, et al. Cerebroprotective and nootropic drug in the coated tablets. The patent for invention of the Russian Federation № 2248203. 14.02.2003.]

22. Тиоцетам (Tiocetam), инструкция по применению, противопоказания, состав [Tiocetam, instructions for use, contraindications, composition].

http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50956.htm

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.

Пизов Н.А., 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

Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний

Представлены данные литературы о роли повышенного уровня липопротеина (а) — Лп (а) — в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Показаны нормальный уровень ЛП (а), а также типичное распределение концентрации Лп (а) для лиц европейского происхождения и представителей других рас. Приведены данные о генетической детерминированности и вариативности гена Апо (а). Представлены результаты недавно проведенного крупного исследования, включавшего 8000 больных с ишемической болезнью сердца и 8000 лиц контрольной группы, в котором изучали гены-кандидаты для сердечно-сосудистых заболеваний. Показана роль Лп (а) как фактора риска возникновения раннего атеросклероза и описаны основные патоморфологические механизмы. Приведены положения о необходимости скрининга Лп (а) в различных группах риска, целевой уровень и возможные методы коррекции повышенного уровня Лп (а).

Ключевые слова: липопротеин (а); ишемический инсульт; сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз.

Контакты: Наталия Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизов НА, Пизова НВ. Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:90–95.

Role of lipoprotein (a) in the development of ischemic stroke and other cardiovascular diseases

Pizov N.A., 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, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000*

The paper gives the data available in the literature on the role of a level of elevated lipoprotein (a) (Lp (a)) in the development of ischemic stroke and other cardiovascular diseases. It shows the normal level of Lp (a) and the typical distribution of its concentration for people of European origin and representatives of other races. There is evidence on the genetic determination and variability of the Apo (a) gene. The paper presents the results of the recent large survey of 8000 patients with coronary heart disease and 8000 control persons, which has studied candidate genes for cardiovascular diseases. It indicates the role of Lp (a) as a risk factor for early atherosclerosis and describes main pathomorphological mechanisms. The propositions that it is necessary to screen Lp (a) in different risk groups, its target level, and possible methods for correcting the elevated Lp (a) level are given.

Keywords: lipoprotein (a); ischemic stroke; cardiovascular diseases; atherosclerosis.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For reference: Pizov NA, Pizova NV. Role of lipoprotein (a) in the development of ischemic stroke and other cardiovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1:90–95.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-90-95>

В течение многих лет изучается роль липопротеина (а) — Лп (а) — как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В литературе представлены данные, отражающие роль повышенного уровня Лп (а) в преждевременном развитии ССЗ [2–4]. Результаты первых проспективных исследований показали противоречивую связь между высоким уровнем Лп (а) и риском ССЗ [5–7]. S. Egron и соавт. [3] представили данные 36 проспективных исследований, посвященных изучению роли Лп (а) у 126 634 пациентов: выявлена слабая положительная связь уровня Лп (а) с концентрацией общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), аполипопротеина В100 (Апо В100) и негативная — с уровнем триглицеридов (ТГ). Уровень Лп (а) в крови у женщин на 12% превышал таковой у мужчин (95% ДИ 8–16%); у больных сахарным диабетом (СД) он был на 11% ниже, чем у лиц без

СД. Связь Лп (а) с ишемической болезнью сердца (ИБС) носила непрерывный характер без четкого порогового уровня [3]. Относительный риск ИБС при увеличении концентрации Лп (а) на одно стандартное отклонение (с учетом возраста и пола) повышался в 1,16 раза, при последующей поправке на такие параметры, как систолическое артериальное давление, курение, СД, гиперхолестеринемия (ГХС), — в 1,13 раза (95% ДИ 1,09–1,18), что позволило сделать вывод о минимальном влиянии традиционных факторов риска на установленную связь между ССЗ и уровнем Лп (а). При оценке связи повышенного уровня Лп (а) с риском развития ишемического инсульта (ИИ) оказалось, что с учетом возраста и пола эта связь была менее выражена по сравнению с ИБС [3].

Лп (а) является липопротеином низкой плотности (ЛПНП), синтезируется в печени и состоит из Апо В100, ко-

валентно связанного с очень большим гликопротеином, известным как аполипопротеин (а) — Апо (а) [8–10]. Физиологические и сосудистые эффекты Лп (а) остаются неясными, но, как было показано, он может проникать в интиму артериальной стенки [11]. На моделях животных и *in vitro* было установлено, что Лп (а) может способствовать тромбозу, воспалению и формированию пенистых клеток [12–14]. Повышенный уровень Лп (а) потенциально может увеличивать риск ССЗ за счет как протромботических/антифибринолитических эффектов, связанных со строением молекулы Апо (а), структурно гомологичной плазминогену и плазмину, но при этом не обладающей фибринолитической активностью, так и потенцирования атерогенеза в результате накопления Лп (а) в интимах или за счет обоих этих механизмов. Основные патофизиологические механизмы влияния повышенного уровня Лп (а) на развитие атеросклероза включают накопление в субинтимальном пространстве артериальной стенки ХС, входящего в состав Лп (а), и активацию воспалительного каскада с вовлечением в него различных провоспалительных факторов, в том числе окисленных фосфолипидов [2, 15–20]. Наряду с этим повышение уровня Лп (а) способствует тромбогенному потенциалу и антифибринолитической активности, связанным, с одной стороны, с торможением фибринолиза вследствие стабилизации тромботического сгустка, а с другой — вследствие усиления коагулологических свойств крови в результате подавления белком Апо (а) ингибитора пути тканевого фактора [21–24]. Так, по данным недавнего метаанализа, риск развития ИБС и ИИ был в 2 раза выше у лиц с низкомолекулярной формой Апо (а) [25], которая обладает повышенным потенциалом в торможении фибринолиза, способствуя тромбообразованию [24]. Результаты проспективного исследования Bruneck study продемонстрировали достоверную связь между низкомолекулярной формой Апо (а) и тяжелым атеросклерозом, включая тромбоз атеросклеротической бляшки [26].

Нормальным считается уровень Лп (а) <14 мг/дл. Типичное распределение концентрации Лп (а) для лиц европейского происхождения одинаково у мужчин и женщин и смещено в сторону низких значений. Самая высокая концентрация Лп (а) отмечается у представителей негроидной расы (медиана 39; интерквартильный интервал 19–69 мг/дл), а более низкая — у европейцев (12; 5–32 мг/дл) [27], китайцев (11; 4–22 мг/дл) и японцев (13; 5–26 мг/дл), несколько выше она у испанцев (19; 8–43 мг/дл) [1, 27]. Необходимо отметить, что отношение клиницистов к частице Лп (а) оставалось неоднозначным на протяжении 20 лет.

Уровень Лп (а) в плазме генетически детерминирован и обусловлен вариабельностью гена *Ano (a)* [1]. Генотип Апо (а) определяет скорость синтеза, размер частицы Апо (а) в Лп (а) и концентрацию Лп (а) в плазме [28–30]. Так как скорость синтеза в печени высокомолекулярных изоформ Апо (а) ниже и в большинстве случаев обнаруживается гетерозиготный фенотип, то в плазме доминируют изоформы с низкой молекулярной массой. Разные аллели гена *Ano (a)* отличаются не только по количеству участков, кодирующих домены kringle IV, но и по нуклеотидным последовательностям этих доменов. Иначе говоря, разным может быть не только количество доменов, но и их «качество». В настоящее время обнаружено около 100 аллелей гена *Ano (a)*. Различное число повторов (от 2 до 40 и более) данного участка имеет об-

ратную связь с концентрацией Лп (а) в плазме. Так, чем меньше повторов в гене, кодирующем *Ano (a)*, тем выше уровень Лп (а) в плазме, что также было показано ранее [1]. В небольших исследованиях случай-контроль ($n < 2400$) была продемонстрирована ассоциация количества повторов 2-го типа kringle IV или размера изоформ *Ano (a)* с риском ССЗ [1, 2]. Результаты недавно проведенного крупного исследования, включавшего 8000 больных ИБС и 8000 лиц контрольной группы с генотипированием 49 000 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в 2100 генах-кандидатах для ССЗ, из которых две аллели были связаны с полиморфизмом 2-го типа kringle IV гена *Ano (a)*, показали наиболее отчетливую корреляцию с наличием ИБС [4]. Эти ОНП гена *Ano (a)* выявлялись у каждого 6-го участника исследования и определяли 36% вариабельности уровня Лп (а) в плазме. Отношение шансов (ОШ) наличия ИБС составляло 1,51 (1,38–1,66), если имелась одна аллель, и 2,57 (1,80–3,67) при двух и более аллелях. Похожие данные получены в другом исследовании, в котором изучили 12 000 ОНП различных генов, и только один из них, в гене *Ano (a)*, имел достоверную связь с тяжелым поражением коронарных артерий [31]. У пациентов с семейной ГХС повышенный уровень Лп (а) также является независимым фактором риска развития ССЗ [32]. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о влиянии повышенного уровня Лп (а) на преждевременное развитие атеросклероза и ССЗ [2–4].

В ранних исследованиях обнаружено, что уровень Лп (а) >30 мг/дл независимо от других факторов риска предсказывает наличие симптоматических и подтвержденных ангиографией ССЗ, особенно у пациентов с повышенным уровнем ХС ЛПНП [33]. Затем в проспективном исследовании, в котором наблюдали 1486 молодых мужчин (18 лет), было показано, что у обследованных, родители которых имели ССЗ, уровень Апо (а) значительно повышен. У мужчин, родители которых не страдали ССЗ, такой корреляции не обнаружено. Сделан вывод, что родители мальчиков, у которых плазменный уровень Лп (а) был >25 мг/дл, имели инфаркт миокарда (ИМ) в 2,5 раза чаще, чем родители мальчиков с нормальным уровнем Лп (а). Пожалуй, это было первым убедительным доказательством того, что повышенный уровень Лп (а) обусловлен преимущественно генетическими факторами [34, 35]. В другом проспективном исследовании установлено, что и у мужчин среднего возраста (40–50 лет) повышенный уровень Лп (а) — предиктор остро-го ИМ и смертности, независимый от других факторов риска. В последующем было показано, что у лиц с ранним развитием ССЗ повышенный уровень Лп (а) связан с предельно высоким коронарным риском только при повышенном уровне ОХС или повышенном соотношении ОХС/ХС ЛПВП. Такой совместный эффект повышенных уровней Лп (а) и ХС увеличивал коронарный риск на порядок по сравнению с риском, вызванным только повышением уровня ОХС [36]. В проспективном исследовании, в котором 788 мужчин 35–65 лет наблюдали в течение 10 лет, обнаружено, что коронарный риск при уровне Лп (а) ≥ 20 мг/дл был в 2,7 раза выше, чем при низкой концентрации Лп (а). Степень повышения «глобального» сердечно-сосудистого риска, вызванная высокой концентрацией Лп (а), была особенно выражена у лиц с уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,1$ ммоль/л и ХС ЛПВП $\leq 0,9$ ммоль/л. Сделан вывод, что повышенный уровень Лп (а)

увеличивает коронарный риск, особенно у мужчин с высоким уровнем ХС ЛПНП и низким уровнем ХС ЛПВП [37].

Показано, что высокий уровень Лп (а) и низкий уровень *Apo (a)-I* — независимый фактор риска ИИ [38]. Уровень Лп (а) и его изоформ определяли у 163 пациентов старше 70 лет, впервые перенесших некардиоэмболический ИИ (контрольная группа, $n=166$). Как оказалось, у больных после ИИ уровень Лп (а) составлял 12,2 мг/дл, в контроле — 6,4 мг/дл. Более того, у больных, перенесших ИИ, превалировали (44,2%) малоразмерные фрагменты *Apo (a)* по сравнению с контролем (29,5%), а уровень Лп (а) был обратно пропорционален концентрации ХС ЛПВП. Авторы полагают, что определение уровня и размера частиц Лп (а) позволяет оценить риск ИИ независимо от других факторов риска [38].

В другом исследовании изучали уровень Лп (а) и плазминогена у 253 пациентов с ИИ (контрольная группа, $n=63$) [39]. Обнаружено, что средний уровень Лп (а) был значительно повышен у пациентов с ИИ (20,9 мг/дл) и атеросклерозом основной артерии (22,0 мг/дл), в контрольной группе он составил 16,0 мг/дл. Более того, уровень Лп (а) >30 мг/дл был более характерен для пациентов с атеросклерозом основной артерии, чем для пациентов с ИИ. Корреляции между уровнями Лп (а) и плазминогена не обнаружено. Сделан вывод, что повышенный уровень Лп (а) — фактор риска ИИ, особенно вызванного атеросклерозом основной артерии [39].

В проспективном исследовании, результаты которого опубликованы в 2007 г., установлено, что у 100 пациентов (58 мужчин и 42 женщины 18–55 лет), у которых впоследствии возник инсульт, уровень Лп (а) был повышен [40]. У мужчин с ИИ средняя концентрация Лп (а) составляла 41 мг/дл против 29 мг/дл у мужчин без ИИ (контрольная группа). При этом у женщин, перенесших ИИ, и у женщин, не имевших его, концентрация Лп (а) оказалась приблизительно одинаковой. Кроме того, выяснилось, что у мужчин самой частой (24,2%) причиной ИИ был атеросклероз крупных артерий, а у женщин — атеросклероз крупных сосудов.

Поражение сосудов мелкого калибра и кардиоэмболический инсульт встречались у мужчин и женщин одинаково часто. Авторы полагают, что повышенный уровень Лп (а) связан с риском ИИ у мужчин в возрасте 18–55 лет, но не у женщин [40].

Повышенная концентрация Лп (а) в плазме является фактором риска развития ИМ и ИИ. Эта ассоциация не зависит от уровня ХС или других традиционных факторов риска. Потенциальными механизмами, связывающими наличие повышенного уровня Лп (а) с риском возникновения ССЗ, являются развитие раннего атеросклероза и тромбозы [41]. В нескольких исследованиях показана положительная ассоциация повышенной концентрации Лп (а) в плазме с ранним атеросклерозом сонных артерий у пациентов с ИИ. В большинстве этих исследований участвовали пациенты в основном среднего и старшего возраста [42, 43]. Исследования, проведенные у пациентов молодого возраста, включали только лиц без цереброваскулярных заболеваний и поэтому не смогли продемонстрировать какой-либо связи между концентрацией Лп (а) и ранним атеросклеротическим поражением сонных артерий [44, 45].

N. Nasr и соавт. [46] провели ретроспективный анализ данных 119 мужчин и 77 женщин в возрасте 16–54 лет (средний возраст $44,3 \pm 8,6$ года), находившихся на лечении по поводу ИИ в течение последних 4,5 лет. Оценивали атеросклеротическое поражение сонных артерий с помощью дуплексного сканирования: нет атеросклероза (группа А); наличие атеросклеротической бляшки без стеноза (группа В) или стеноз $\geq 50\%$ (группа С). Концентрацию Лп (а) измеряли с помощью иммунофлуориметрии с использованием автоматического анализа. Нормальное значение Лп (а) составляет 0,3 г/л. При дуплексном сканировании сонных артерий у 115 пациентов не выявлено атеросклеротических изменений (группа А), у 67 пациентов обнаружена атеросклеротическая бляшка без значительного стеноза (группа В) и у 14 — стеноз $\geq 50\%$ (группа С). Характеристика пациентов и плазменный уровень липидов приведены в табл. 1. Возраст, курение, СД, артериальная гипертензия (АГ), по-

Таблица 1. Характеристика пациентов [46]

Показатель	Группа А ($n=115$)	Группа В ($n=67$)	Группа С ($n=14$)	p
Возраст, годы	$41,3 \pm 9,7$	$48,6 \pm 4,3$	$47,5 \pm 3,5$	0,001
Мужчины, %	54,8	68,7	71,4	0,06
АГ, %	16,5	47,8	28,6	0,001
Курение, %	39,1	76,1	85,7	0,001
СД, %	2,6	17,9	21,4	0,001
Прием статинов до развития ИИ, %	7,0	16,4	21,4	0,03
ОХС, г/л	$1,90 \pm 0,37$	$2,05 \pm 0,44$	$1,95 \pm 0,64$	0,07*
ЛПВП, г/л	$0,51 \pm 0,15$	$0,48 \pm 0,14$	$0,45 \pm 0,13$	0,18*
ЛПНП, г/л	$1,15 \pm 0,34$	$1,28 \pm 0,37$	$1,23 \pm 0,55$	0,08*
ТГ, г/л	$1,22 \pm 0,59$	$1,34 \pm 0,58$	$1,85 \pm 1,15$	0,008**
Лп (а), г/л	$0,26 \pm 0,33$	$0,44 \pm 0,43$	$0,73 \pm 0,69$	0,001*

* — однофакторный дисперсионный анализ; ** — анализ проводится после преобразования данных.

Таблица 2. Данные многофакторного анализа: ОШ (95% ДИ) [46]

Показатель	Группа В (n=67)	Группа С (n=14)	p
Возраст (≥ 47 лет)	4,36 (1,94–9,82)	4,24 (1,04–17,2)	$<0,001$
Мужчины	0,90 (0,41–2,01)	0,95 (0,24–3,79)	0,95
АГ	4,27 (1,81–10,8)	1,61 (0,34–7,49)	0,13
Курение	6,67 (2,87–15,5)	11,5 (2,07–64,1)	$<0,001$
СД	11,3 (2,26–56,4)	25,3 (2,88–222,2)	0,002
Терапия статинами	0,68 (0,19–2,41)	1,37 (0,21–8,89)	0,84
Лп (а) >1 стандартного отклонения	1,89 (1,26–2,85)	2,96 (1,68–5,21)	$<0,001$

вышение уровня ТГ и концентрации Лп (а) были значительно связаны с развитием атеросклероза сонных артерий.

По данным многофакторного анализа, наблюдались дифференцированные ассоциации повышенной концентрации Лп (а) в плазме с атеросклерозом сонных артерий (табл. 2), выявлены достоверные различия в зависимости от уровня Лп (а) (табл. 3).

Данное исследование продемонстрировало положительную связь повышенной концентрации Лп (а) в плазме с атеросклерозом сонных артерий у молодых пациентов с ИИ. Эта связь была сильной и независимой от традиционных факторов риска, включая уровень ХС. Однако это исследование имело некоторые ограничения, такие как ретроспективный дизайн. Также существует гетерогенность размеров Лп (а), связанная с изоформами Апо (а), и имеются сведения, что меньший размер изоформы Апо (а) ассоциируется с сердечно-сосудистым риском [25] и атеросклерозом сонных артерий [42].

Показаниями для определения уровня Лп (а) у всех лиц с умеренным и высоким риском развития ИИ/ССЗ/ИБС являются: развитие ССЗ в молодом возрасте, семейная ГХС, семейный анамнез ССЗ или повышенного уровня Лп (а), рецидивы ССЗ, несмотря на терапию статинами, 10-летний риск смерти от ССЗ $>3\%$ по шкале SCORE в соответствии с Европейскими рекомендациями [47], 10-летний риск развития ИБС $>10\%$ в соответствии с Американскими рекомендациями (Фрамингемская шкала риска) [48].

До настоящего времени не проводилось рандомизированных контролируемых исследований с использованием средств, избирательно снижающих уровень Лп (а), с целью уменьшения смертности от ССЗ. Имеются данные о воздействии на Лп (а) ниацином для уменьшения смертно-

Таблица 3. Ассоциация уровня Лп (а) в плазме и атеросклероза сонных артерий: ОШ (95% ДИ); $p < 0,001$ [46]

Концентрация Лп (а), г/л	Группа В (n=67)	Группа С (n=14)
$\geq 0,30$	3,11 (1,41–6,84)	7,44 (1,83–27,7)
$\geq 0,50$	3,38 (1,44–7,91)	10,9 (2,76–42,9)

сти от ССЗ. Установлено, что ниацин положительно влияет на различные показатели липидного профиля. В некоторых исследованиях отмечено положительное действие монотерапии ниацином или его комбинации со статинами на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [49–54]. В метаанализе 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2682 пациентов основной группы и 3934 лиц контрольной группы ниацин в дозе 1–3 г/сут уменьшал количество коронарных осложнений на 25% (13–35%), инсульта на 26% (95% ДИ) и любых сердечно-сосудистых осложнений на 27% (15–37%) [49]. На уровень Лп (а) не влияют такие факторы, как изменение образа жизни и фармакологическое воздействие [55, 56]. Данные о влиянии статинов и фибратов на содержание Лп (а) ограничены и противоречивы [56, 57]. Среди других средств, уменьшающих ($<10\%$) уровень Лп (а), возможно применение аспирина, L-карнитина, аскорбиновой кислоты в комбинации с L-лизинном, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, андрогенов, эстрогенов и их аналогов (тиболон), антиэстрогенов (тамоксифен) и тироксин-заместительной терапии, назначаемой при гипотиреозе [55, 56, 58].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение риска атеротромбоза, связанного как с частицей Лп (а), так и с белком Апо (а) с учетом их патофизиологических механизмов. При разработке алгоритмов лечения ССЗ важно учитывать значение Лп (а) как причинного и независимого фактора риска развития ССЗ.

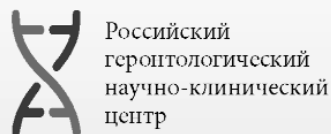
ЛИТЕРАТУРА

1. Utermann G. Lipoprotein(a). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 2753–87.
2. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009 Jun 10;301(22):2331–9. doi: 10.1001/jama.2009.801.
3. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):412–23. doi: 10.1001/jama.2009.1063.
4. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*.

- 2009 Dec 24;361(26):2518-28. doi: 10.1056/NEJMoa0902604.
5. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar 1;31(3):519-25.
6. Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2002 Aug;163(2):377-84.
7. Suk DJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA*. 2006 Sep 20;296(11):1363-70.
8. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998 Dec 17;82(12A):57U-66U; discussion 86U.
9. Anuurad E, Boffa MB, Koschinsky ML, Berglund L. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. *Clin Lab Med*. 2006;26(4):751-772.
10. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol*. 1999 Jun;10(3):225-36.
11. Nielsen LB, Gronholdt ML, Schroeder TV, et al. In vivo transfer of lipoprotein(a) into human atherosclerotic carotid arterial intima. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 May;17(5):905-11.
12. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem*. 2004 May;37(5):333-43.
13. Poon M, Zhang X, Dunskey KG, et al. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 1997 Oct 21;96(8):2514-9.
14. Nielsen LB, Juul K, Nordestgaard BG. Increased degradation of lipoprotein(a) in atherosclerotic compared with nonlesioned aortic intima-inner media of rabbits: in vivo evidence that lipoprotein(a) may contribute to foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Apr;18(4):641-9.
15. Nielsen LB. Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis*. 1999 Apr;143(2):229-43.
16. Lundstam U, Hurt-Camejo E, Olsson G, et al. Proteoglycans contribution to association of Lp(a) and LDL with smooth muscle cell extracellular matrix. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 May;19(5):1162-7.
17. Bdeir K, Cane W, Canziani G, et al. Defensin promotes the binding of lipoprotein(a) to vascular matrix. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):2007-19.
18. Boonmark NW, Lou XJ, Yang ZJ, et al. Modification of apolipoprotein(a) lysine binding site reduces atherosclerosis in transgenic mice. *J Clin Invest*. 1997 Aug 1;100(3):558-64.
19. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):46-57.
20. Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Oct;27(10):2094-9. Epub 2007 Jul 12.
21. Rouy D, Grailhe P, Nigon F, et al. Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. In vitro studies in a plasma milieu. *Arterioscler Thromb*. 1991 May-Jun;11(3):629-38.
22. Feric NT, Boffa MB, Johnston SM, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) inhibits the conversion of Glu-plasminogen to Lysplasminogen: a novel mechanism for lipoprotein(a)-mediated inhibition of plasminogen activation. *J Thromb Haemost*. 2008 Dec;6(12):2113-20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03183.x. Epub 2008 Oct 4.
23. Pan S, Kleppe LS, Witt TA, et al. The effect of vascular smooth muscle cell-targeted expression of tissue factor pathway inhibitor in a murine model of arterial thrombosis. *Thromb Haemost*. 2004 Sep;92(3):495-502.
24. Hervio L, Chapman MJ, Thillet J, et al. Does apolipoprotein(a) heterogeneity influence lipoprotein(a) effects on fibrinolysis? *Blood*. 1993 Jul 15;82(2):392-7.
25. Erqou S, Thompson A, Di AE, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2160-7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.080.
26. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*. 1999 Sep 14;100(11):1154-60.
27. Matthews KA, Sowers MF, Derby CA, et al. Ethnic differences in cardiovascular risk factor burden among middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am Heart J*. 2005 Jun;149(6):1066-73.
28. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, et al. The inverse association of plasma lipoprotein (a) concentrations with apolipoprotein (a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest*. 1994 Jun;93(6):2758-63.
29. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem*. 2003 Nov;49(11):1785-96.
30. Koschinsky M, Marcovina SM. Lipoprotein(a). In: Ballantyne C, editor. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. P. 130-43.
31. Luke MM, Kane JP, Liu DM, et al. A polymorphism in the protease-like domain of apolipoprotein(a) is associated with severe coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Sep;27(9):2030-6. Epub 2007 Jun 14.
32. Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Chem*. 2005 Nov;51(11):2067-73. Epub 2005 Sep 1.
33. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, et al. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis*. 1986 Dec;62(3):249-57.
34. Hoefler G, Harnocout F, Paschke E, et al. Lipoprotein Lp(a). A risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis*. 1988 Jul-Aug;8(4):398-401.
35. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem*. 1990 Jan;36(1):20-3.
36. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Lipoprotein(a) interactions with lipid and non-lipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov;17(11):2783-92.
37. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) Further Increases the Risk of Coronary Events in Men With High Global Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb;37(2):434-9.
38. Milionis HJ, Filippatos TD, Loukas T, et al. Serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size and risk for first-ever acute ischaemic nonembolic stroke in elderly individuals. *Atherosclerosis*. 2006 Jul;187(1):170-6. Epub 2005 Sep 28.
39. Petersen NH, Schmied AB, Zeller JA, et al. Lp(a) Lipoprotein and Plasminogen Activity in Patients with Different Etiology of Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):188-93. Epub 2006 Dec 1.
40. Rigal M, Ruidavets JB, Viguier A, et al. Lipoprotein (a) and risk of ischemic stroke in young adults. *J Neurol Sci*. 2007 Jan 15;252(1):39-44. Epub 2006 Nov 20.
41. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):412-23. doi: 10.1001/jama.2009.1063.
42. Jürgens G, Taddei-Peters WC, Kölschinger P, et al. Lipoprotein(a) serum concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*. 1995 Oct;26(10):1841-8.
43. Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Meilahn E, Alcorn HG. Lipoprotein(a) and peripheral atherosclerosis in older adults. *Atherosclerosis*. 1996 Apr 26;122(1):11-9.
44. Kivimäki M, Magnussen CG, Juonala M, et al. Conventional and Mendelian randomization analyses suggest no association between lipoprotein(a) and early atherosclerosis: the Young Finns Study. *Int J Epidemiol*. 2011

- Apr;40(2):470-8. doi: 10.1093/ije/dyq205. Epub 2010 Nov 14.
45. Grebe MT, Schoene E, Schaefer CA, et al. Elevated lipoprotein(a) does not promote early atherosclerotic changes of the carotid arteries in young, healthy adults. *Atherosclerosis*. 2007 Jan; 190(1):194-8. Epub 2006 Feb 21.
46. Nasr N, Ruidavets JB, Farghali A, et al. Lipoprotein (a) and Carotid Atherosclerosis in Young Patients With Stroke. *Stroke*. 2011 Dec; 42(12):3616-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.624684. Epub 2011 Sep 22.
47. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(19):2375-414. Epub 2007 Aug 28.
48. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Aug;24(8):e149-61.
49. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010 Jun;210(2):353-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.023. Epub 2009 Dec 21.
50. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction in mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 1988;223(5):405-18.
51. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Dec;8(6):1245-55.
52. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA*. 1990 Dec 19;264(23):3013-7.
53. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990 Nov 8;323(19):1289-98.
54. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009 Nov 26;361(22):2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa0907569. Epub 2009 Nov 15.
55. Koschinsky M, Marcovina SM. Lipoprotein(a). In: Ballantyne C, editor. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. P. 130-43.
56. Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Lipoprotein a: where are we now? *Curr Opin Cardiol*. 2009 Jul;24(4):351-7. doi: 10.1097/HCO.0b013e32832ac21a.
57. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, et al. Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2002 Oct;164(2):305-11.
58. Suk DJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 8;52(2):124-31. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.009.

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.



ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ

28-29

апреля 2016 г.



**ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ДОМ
УЧЕНЫХ РАН**

г. Москва
ул. Пречистенка, д. 16
м. Кропоткинская



Технический организатор:

ООО «ЕВРОМЕДКОНГРЕСС»
www.medkongress.ru