

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. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)

д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)

к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фоянкин (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editors-in-Chief

N.L. Zuykova, PhD

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)

Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)

A.M. Burno, PhD (Moscow)

D.S. Danilov, MD (Moscow)

Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)

Prof. S.I. GavriloVA, MD (Moscow)

Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)

Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)

V.E. Medvedev, PhD (Moscow)

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)

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

2 2014

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14;
e-mail: info@ima-press.net

105275, Москва, а/я 3.

При перепечатке материалов ссылка на журнал
обязательна. Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

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

в Научной электронной библиотеке «Киберленинка»: <http://cyberleninka.ru>

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

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, нейропсихиатрия, психосоматика.
2014; 2, 1–104.

Отпечатано в типографии ООО «Логан».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Пресса России».

Л Е К Ц И Я

Данилов Д.С.

Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации	4
---	---

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

Одинак М.М., Воробьев С.В., Фокин В.А., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Соколов А.В.

Магнитно-резонансная морфометрия в дифференциальной диагностике посттравматических когнитивных нарушений	13
--	----

Божко С.А., Тювина Н.А.

Опыт применения нелекарственных методов (психотерапии, фитотерапии и рефлексотерапии) при лечении неврастении	19
---	----

Карпов С.М., Бахадова Э.М., Апагуни А.Э., Карпова Е.Н.

Компенсаторно-восстановительные механизмы в отдаленном периоде у пострадавших после минно-взрывного ранения	25
---	----

Данилов А.Б., Шевченко Е.В.

Влияние информационно-образовательной подготовки пациента на клинические, финансово-экономические факторы и удовлетворенность лечением	29
--	----

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

Бобылова М.Ю., Миронов М.Б., Куликов А.В., Казакова М.В., Богачева М.А., Танкевич Ю.А., Глухова Л.Ю., Барлетова Е.И., Абрамов М.О., Мухин К.Ю., Руденская Г.Е.

Клинический случай мутации гена <i>SYNGAP1, c2214_2217delTGAG</i> de novo у девочки с эпилепсией, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями	34
--	----

Смирнов А.А., Густов А.В., Копишинская С.В., Антонова В.А.

Преддементные состояния и деменция у лиц молодого возраста	41
--	----

О Б З О Р Ы

Фонякин А.В.

Дабигатрана этексилат при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной практике и перспективы его применения для профилактики инсульта	44
---	----

Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Воробьев С.В., Лупанов И.А.

Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии	51
--	----

Менделевич Е.Г., Менделевич С.В.

Постгерпетическая невралгия: лечебно-профилактические аспекты и терапия прегабалином	57
--	----

Пизова Н.В.

Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста	62
---	----

Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р.

Стрессовое расстройство после инсульта: частота, факторы риска, подходы к профилактике и лечению	70
--	----

Подчуфарова Е.В.

Боль в пояснично-крестцовой области: организация помощи пациентам в Великобритании	75
--	----

Сулова Е.Ю., Черненко О.А.

Современные принципы ведения пациентов с хронической неспецифической люмбагией	81
--	----

Чурюканов М.В., Черненко О.А.

Об эпидуральном применении глюкокортикоидов при вертеброгенной боли	86
---	----

Табеева Г.Р.

Цервикалгии, цервикокраниалгии и цервикогенные головные боли	90
--	----

Михайленко А.А., Одинак М.М., Нечипоренко В.В., Скулябин Д.И.

Неврологические синдромы и психические расстройства у литературных персонажей романа Ф.М. Достоевского «Братья Карамазовы»	97
--	----

LECTURES

Danilov D.S.

Therapeutic collaboration (compliance): Content of the definition, mechanisms of formation, and methods of optimization 4

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Odinak M.M., Vorobyev S.V., Fokin V.A., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Sokolov A.V.

Voxel-based morphometry in the differential diagnosis of posttraumatic cognitive impairments 13

Bozhko S.A., Tyuvina N.A.

Experience with non-drug therapies (psychotherapy, phytotherapy, reflexotherapy) for neurasthenia 19

Karpov S.M., Bakhadova E.M., Apaguni A.E., Karpova E.N.

Compensatory and restorative mechanisms in victims in the late postblast period 25

Danilov A.B., Shevchenko E.V.

Impact of patient information-educational preparation on clinical, financial, and economic factors and treatment satisfaction 29

CLINICAL OBSERVATIONS

Bobylova M.Yu., Mironov M.B., Kulikov A.V., Kazakova M.V., Bogacheva M.A., Tankevich Yu.A., Glukhova L.Yu., Barletova E.I., Abramov M.O., Mukhin K.Yu., Rudenskaya G.E.

A clinical case of SYNGAP1, c2214_2217delTGAG de novo gene mutations in a girl with epilepsy, mental retardation, autism, and movement disorders 34

Smirnov A.A., Gustov A.V., Kopishinskaya S.V., Antonova V.A.

Predementia states and dementia in young people 41

REVIEWS

Fonyakin A.V.

Dabigatran etexilate for nonvalvular atrial fibrillation in real practice and promises for its use to prevent stroke 44

Lobzin V.Yu., Emelin A.Yu., Vorobyev S.V., Lupanov I.A.

Current approaches to the diagnosis, prevention, and therapy of cognitive impairments in vascular encephalopathy 51

Mendelevich E.G., Mendelevich S.V.

Postherpetic neuralgia: Therapeutic and prophylactic aspects and pregabalin therapy 57

Pizova N.V.

Heart diseases and strokes in young people 62

Kutlubaev M.A., Akhmadeeva L.R.

Posttraumatic stress disorder after stroke: rate, risk factors, approaches to prevention and treatment 70

Podchufarova E.V.

Lumbosacral pain: Delivery of care to patients in the United Kingdom 75

Suslova E.Yu., Chernenko O.A.

Current principles in the management of patients with chronic nonspecific lumbago 81

Churyukanov M.V., Chernenko O.A.

Epidural glucocorticoid use for vertebrogenic pain 86

Tabeeva G.R.

Cervicalgia, cervicocranialgia, and cervicogenic headache 90

Mikhailenko A.A., Odinak M.M., Nechiporenko V.V., Skulyabin D.I.

Neurological syndromes and mental disorders in the literary characters of the novel «Bratya Karamazovy» (The Brothers Karamazov) by F.M. Dostoevsky 97

Данилов Д.С.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 и Научно-образовательный клинический центр «Психическое здоровье» ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9

Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации

Обсуждается роль терапевтического сотрудничества (комплаенса) в эффективности лечебного процесса. Анализируется взаимосвязь между качеством комплаенса и психологическими, клиническими, терапевтическими, социальными факторами, особенностями организации медицинской помощи. Приводятся данные об эффективности современных методов оптимизации терапевтического сотрудничества. Обсуждается качество комплаенса при различных заболеваниях. Приводятся рекомендации, направленные на его улучшение при сердечно-сосудистых, хронических инфекционных, онкологических, кожных, нервных и психических болезнях, у детей и пожилых больных.

Ключевые слова: комплаенс; приверженность лечению; согласие с лечением; терапевтическое сотрудничество; механизмы формирования; методы оптимизации; внутренние болезни; инфекционные болезни; злокачественные новообразования; кожные болезни; нервные болезни; психические расстройства; дети; пожилые больные.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(2):4–12.

Therapeutic collaboration (compliance): Content of the definition, mechanisms of formation, and methods of optimization Danilov D.S.

S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital Three and «Mental Health» Research, Education and Clinical Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119435

The article discusses the role of therapeutic collaboration (compliance) in the efficiency of a treatment process. It analyzes the relationship between the quality of compliance and psychological, clinical, therapeutic, social factors and specific features of medical care. There are data on the efficiency of current methods for optimizing therapeutic compliance. The quality of compliance in different diseases is discussed. Recommendations are given to improve its quality in cardiovascular, chronic infectious diseases, cancers, skin, neurological, and mental diseases in children and elderly patients.

Key words: compliance; adherence to medication; concordance with medication; therapeutic collaboration; formation mechanisms; optimization methods; internal diseases; infectious diseases; malignancies; skin diseases; neurological diseases; mental disorders; children; elderly patients.

Contact: Dmitry S. Danilov; clinica2001@inbox.ru

Reference: Danilov D.S. Therapeutic collaboration (compliance): Content of the definition, mechanisms of formation, and methods of optimization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2):4–12.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-4-12>

Понятие «комплаенс» и его значение для клинической практики

До середины XX в. в медицине преобладал принцип патернализма. При назначении лечения предполагалось, что каждый больной будет неукоснительно исполнять предписания врача. Действительно, большинство пациентов соблюдали рекомендации врачей, авторитет которых был велик. Однако постепенно ситуация изменилась и внимание медицинского сообщества все чаще стали привлекать случаи несоблюдения больными полученных рекомендаций. В связи с этим в 1976–1979 гг. D. Sackett и R. Haynes [1, 2] дали определение понятию «комплаенс», после чего оно стало не-

отъемлемой частью оценки эффективности лечебного процесса в повседневной клинической практике и при проведении научных исследований. В российской медицине интерес к проблеме комплаенса возник несколько десятилетий назад в связи с общественно-правовыми изменениями и в процессе интеграции с достижениями зарубежной науки.

Значение англицизма «комплаенс» и сходных с ним понятий нуждается в пояснении из-за отсутствия единого понимания терминологии. Термин «комплаенс» (от англ. compliance – уступчивость, податливость) – это мера, характеризующая правильность выполнения больным рекомендаций врача: лекарственного лечения, нелекарственных процедур,

изменения образа жизни и т. д. Также используется термин «*приверженность лечению*» (от англ. adherence to medication). Зарубежные авторы (особенно в Великобритании) все чаще применяют понятие «*согласие с лечением*» (concordance with medication). Перечисленные термины (комплаенс, приверженность лечению, согласие с лечением) неравнозначны. Понятие «комплаенс» наделено ярким оттенком патернализма, поскольку оценивает правильность соблюдения больным медицинских рекомендаций без учета его собственного отношения к лечению. Принцип партнерства, на основании которого рекомендуется выстраивать взаимоотношения врача и больного в настоящее время [3], определяет предпочтительность использования термина «согласие с лечением». Это понятие учитывает точку зрения пациента по отношению к проводимой терапии. Некоторые авторы используют понятия, трактовка которых еще более широка: «*терапевтическое сотрудничество*» и «*терапевтический альянс*». Эти термины описывают не только правильность соблюдения больными назначений врача и их согласие придерживаться медицинских рекомендаций, но и качество взаимоотношения пациентов с системой медицинской помощи (например, желание посещать медицинское учреждение, степень доверия к врачу и т. д.). Несмотря на различия семантики, в условиях повседневной клинической практики эти понятия обычно взаимозаменяемы¹ и используются в основном для характеристики правильности соблюдения больным режима лекарственной терапии. Отчасти это связано с тем, что современные реалии не всегда позволяют выстраивать взаимоотношения врача и больного на основании партнерства из-за особенностей клинической картины или опасности некоторых заболеваний (психические расстройства, инфекции, заболевания, угрожающие жизни, и др.), психологических особенностей определенных групп больных (склонность «навязывать» врачу «особое» мнение о лечении) или низкого качества организации медицинской помощи.

Очевидно, что некомплаентное поведение больных приводит к серьезным медицинским последствиям: отсутствие или низкое качество комплаенса → недостаточная эффективность терапии → многократные пересмотры схемы лечения врачом (в случае переоценки им дисциплинированности больного в выполнении рекомендаций) → разочарование врача в успехе лечения и появление мнения о «бесперспективности» больного → дискредитация системы медицинской помощи в глазах пациента. Отсутствие терапевтического сотрудничества является одной из причин несоответствия данных об эффективности лекарственных средств, полученных в строго спланированных исследованиях, и результатов лечения, наблюдающихся в условиях повседневной клинической практики [4].

По оценке ВОЗ, примерно половина всех больных не соблюдают рекомендаций врача [5]. Модели некомплаентного поведения различны. Больной может полностью отказаться от лечения, принимать его нерегулярно, менять или перераспределять дозу лекарственного средства. Некоторые пациенты принимают те лекарства, от которых, по их мнению, можно получить больше пользы или меньше вреда, чем от препаратов, назначенных врачом (один из вариантов самолечения). Модели некомплаентного поведения у одно-

го больного могут меняться на протяжении жизни или в период лечения одного заболевания. Среди специалистов нет единого мнения, следует ли описывать комплаенс в виде качественной бинарной характеристики (наличие или отсутствие) или он должен измеряться количественно (например, от 0 до 100%). В некоторых исследованиях предлагается следующее разделение: полная приверженность, недостаточная приверженность и отсутствие приверженности терапии (больной принимает 80–90%, 60–70% и менее 60% рекомендованной дозы препарата соответственно).

Проблема способов оценки качества комплаенса до сих пор не решена. Каждый из предложенных методов имеет недостатки (высокая стоимость, обременительность выполнения, недостаточная надежность). В строго спланированных клинических исследованиях используются: определение уровня лекарств или их метаболитов в биологических жидкостях (а иногда – в иных тканях), электронный мониторинг частоты открытия емкости с лекарством (при помощи микропроцессора, вмонтированного в ее крышку), подсчет числа «неизрасходованных» таблеток, оценка частоты обращения больного к врачу для продления рецепта. Также предложено использовать специальные шкалы и опросники. Их применение возможно у широкого круга пациентов (Drug Attitudes Inventory [6], Rating of Medication Influences Scale [7], Medication Adherence Rating Scale [8], Morisky self-report Scale [9], Beliefs About Medicines Questionnaire [10]) или у определенных категорий больных (Attitudes towards Neuroleptic Questionnaire [11], Шкала медикаментозного комплаенса [12]). В повседневной клинической практике качество терапевтического сотрудничества обычно оценивается при расспросе больного. При условии доверительной беседы врач обычно может получить данные, необходимые для оценки качества комплаенса. При возникновении сомнений в искренности больного полезно расспросить его родственников. На отсутствие комплаенса могут указывать частые пропуски больным запланированных консультаций, полная потеря контакта с ним или низкая эффективность адекватно подобранной терапии. Регулярные посещения больным врача (или консультации по телефону), активное участие больного в обсуждении вопросов лечения, его доверительное отношение к врачу обычно свидетельствуют о высоком качестве терапевтического сотрудничества.

Качество терапевтического сотрудничества зависит от комплекса различных факторов. Среди них можно выделить следующие группы: психологические особенности больного, клинические особенности заболевания, особенности терапевтической программы, социальные факторы и факторы, связанные с организацией медицинской помощи. В каждой из этих групп есть факторы, способствующие формированию комплаенса и разрушающие его. Факторы, определяющие качество терапевтического сотрудничества, могут усиливать или ослаблять действие друг друга.

Терапевтическое сотрудничество и психологические факторы

В формировании модели терапевтического поведения больного главную роль играет тип внутренней картины болезни. Больной стремится к сотрудничеству с врачом и соблюдает медицинские рекомендации только при осознании факта заболевания и его последствий для здоровья, понима-

¹В настоящей статье термины «комплаенс» и «терапевтическое сотрудничество» используются в качестве синонимов.

нии того, что польза терапии перевешивает неудобства, связанные с ней. Правильная оценка больным своего состояния (гармоничный тип внутренней картины болезни) является залогом формирования комплаенса. В этом случае значение факторов, снижающих качество терапевтического сотрудничества (плохая переносимость и длительность лечения, сложность лекарственного режима, экономические затраты и др.), значительно ослабевает. При недооценке больным тяжести заболевания или при полном отрицании болезни (гипонозогнозия, анозогнозия) установить первоначальный контакт с пациентом и объяснить ему необходимость проведения лечения сложно. Еще сложнее поддержать терапевтическое сотрудничество и обеспечить соблюдение медицинских рекомендаций в течение всего периода лечения. Поскольку в основе гипонозогнозии лежит активизация незрелой формы психологической защиты – отрицания, этот тип внутренней картины болезни распространен среди больных молодого возраста и у взрослых пациентов с чертами психического инфантилизма. При преувеличении тяжести болезни (гипернозогнозия) больной ищет помощи врача и охотно соглашается на лечение. Однако в дальнейшем терапевтическое сотрудничество может нарушаться из-за недостаточного, по мнению больного, успеха терапии. Эта модель наблюдается в случае склонности больных к ипохондрии.

Качество терапевтического сотрудничества тесно связано с особенностями личности больного, в том числе потому, что они определяют тип внутренней картины болезни. Больные с повышенной тревожностью, чувством неуверенности, склонностью к сомнениям (тревожно-мнительные личности), как правило, точно выполняют предписания врача. Даже случайный пропуск приема лекарств приводит к размышлениям о последствиях случившегося. Однако терапевтическое сотрудничество у таких больных формируется только при условии их уверенности в профессионализме врача, доверии к нему. В противном случае, особенно при недостаточной эффективности лечения, эти пациенты обращаются к другим специалистам и часто меняют терапию. Больные с чертами ригидности, упорства в достижении цели и эгоцентризма (застревающие личности) четко следуют медицинским рекомендациям. Желание избавиться от недуга полностью охватывает их сознание. Напротив, гипертимные больные часто нарушают предписания врача из-за легкой переключаемости, неустойчивости интересов, недооценки тяжести заболевания. Улучшение состояния воспринимается ими как полное выздоровление, поэтому они часто прекращают лечение досрочно. При преобладании дистимических (гипотимических) черт пессимистический настрой больных способствует формированию терапевтического сотрудничества вследствие переоценки тяжести своего состояния. Однако усиление пессимизма, чувства обреченности и развитие клинически очерченной депрессии, к которой склонны такие больные, приводит к обесцениванию жизни, «пониманию» безнадежности своего состояния, бесперспективности лечения и отказу от него. Больные с шизоидными чертами личности имеют особое отношение к окружающему миру, их позиция часто не совпадает с общепринятым мнением. Установить контакт с ними, вызвать их доверие непросто. Часто они предпочитают лечиться не так, как советует врач, а так, как сами считают правильным. Среди них распространено самолечение, основанное на медицинских знаниях, полученных из книг, средств массовой информации или от знакомых.

Некоторые больные отказываются от приема лекарств вследствие негативного отношения к ним («лекарства – это яд», «лекарства могут повредить здоровью», «лекарства вызывают привыкание», «нужно лечиться природными средствами») [13]. Часто такая позиция обусловлена особенностями воспитания и социокультурными факторами и тесно связана с мировоззрением не только самого больного, но и его родственников. Опасение вредных последствий приема лекарств заставляет больного противодействовать назначениям врача. Если же терапия все-таки удалось начать, то появление побочных эффектов укрепляет негативное отношение к лечению. В тех случаях, когда мнение больного и его близких о «вреде» лекарств совпадает, убедить пациента в ошибочности его мнения, заручившись поддержкой семьи, практически невозможно.

Терапевтическое сотрудничество и клинические факторы

Большинство заболеваний манифестируют и протекают в виде субъективно тягостной симптоматики, которая обуславливает обращение больных за медицинской помощью и формирует установку на лечение. Облегчение состояния после начала терапии укрепляет доверие больного к врачу и способствует поддержанию терапевтического сотрудничества. Напротив, некоторые виды патологии развиваются исподволь и протекают бессимптомно, не принося больному ощутимого физического дискомфорта. В этих случаях заболевание часто выявляется случайно (например, при диспансерном осмотре) и только объективные данные свидетельствуют о необходимости лечения. В случаях бессимптомной патологии («у меня ничего не болит») уровень терапевтического сотрудничества довольно низок. После назначения врачом лечебных процедур больные обычно выполняют их недолго или уже с самого начала отвергают медицинскую помощь. Подобным образом терапевтическое сотрудничество может «разрушаться» в период качественных лекарственных ремиссий, когда больные не испытывают тягостных симптомов болезни. Только очередное обострение заставляет их вновь обратиться за медицинской помощью.

При лечении острых патологических процессов качество терапевтического сотрудничества более высокое, чем при терапии хронических заболеваний. Внезапно возникшая острая патология сопровождается резким ухудшением состояния больного и требует непродолжительного периода лечения. При острой патологии (или при обострении хронической патологии) соблюдение рекомендаций довольно строго контролируется медицинскими работниками, поскольку лечение часто проводится в стационаре. Однако необходимо отметить, что в условиях современной тенденции к сокращению сроков стационарного лечения и длительному «долечиванию» больных на дому качество терапевтического сотрудничества при острых заболеваниях может значительно снижаться. При хронической патологии низкое качество терапевтического сотрудничества обусловлено меньшей (чем при острых заболеваниях) субъективной тяжестью симптоматики (особенно в период лекарственных ремиссий или при бессимптомном течении болезни), большой продолжительностью лечения и проведением его преимущественно в амбулаторных условиях.

Терапевтическое сотрудничество и особенности терапии

Обращаясь за помощью к врачу, больной рассчитывает на быстрое улучшение состояния. Однако возможности современной медицины ограничены. В ряде случаев субъективно тягостные симптомы заболевания сохраняются долгое время, и для их ослабления необходимо продолжительное лечение. Несоответствие результатов лечения ожиданиям больного правомерно может привести к возникновению разочарования и появлению сомнения в квалификации врача и правильности проводимой терапии. Больные перестают соблюдать медицинские рекомендации («зачем принимать эти лекарства, если они не помогают»), отказываются от помощи, консультируются у новых специалистов. Таким образом, качество терапевтического сотрудничества зависит от продолжительности лечения. При длительной терапии оно значительно хуже, чем при краткосрочном приеме лекарств. Общее правило заключается в следующем: чем длительнее терапия, тем хуже качество комплаенса.

Одним из основных препятствий на пути к формированию терапевтического сотрудничества является развитие побочных эффектов лекарственной терапии. В первую очередь это относится к неожиданным, субъективно тягостным и длительным нежелательным явлениям. Например, если после начала лечения у больного развилось сильное головокружение, о риске которого он не был предупрежден, это правомерно вызовет испуг. В свою очередь страх возможного ухудшения состояния вследствие лечения может привести к отказу от его продолжения, по крайней мере до следующего посещения врача. Иногда побочные эффекты терапии могут быть настолько субъективно тяжелы, что по сравнению с ними страдание от болезни воспринимается пациентом как меньшее зло. Большое значение имеет отношение больного к нежелательным последствиям терапии. Например, появление необильной сыпи у пациента, для которого внешность не имеет большого значения, не приведет к нарушению комплаенса, а пациент, фиксированный на своем внешнем виде (особенно при сверхценном отношении), скорее всего прекратит лечение.

Важным терапевтическим фактором, влияющим на качество комплаенса, является удобство приема лекарств. Простота схемы лечения (небольшое число лекарств, однократный или двукратный суточный прием, удобное время приема, простой способ дозирования) способствуют соблюдению больными назначений врача. Напротив, большое число различных препаратов, необходимость их приема несколько раз в день в строго определенное время, сложность дозирования часто способствуют нарушению лекарственного режима.

Терапевтическое сотрудничество, организация медицинской помощи и социальные факторы

Уровень организации медицинской помощи играет важную роль в формировании терапевтического сотрудничества. Качество комплаенса зависит от частоты медицинских осмотров. Описан феномен «белого халата»: больные лучше соблюдают лекарственные назначения в течение недели до посещения врача и в течение недели после него [14]. Поэтому при планировании терапевтической программы большое значение должно уделяться регулярности диспан-

серного наблюдения. В свою очередь регулярность посещений больным врача зависит от доступности медицинской службы. Чем проще попасть на прием (удобство расположения медицинского учреждения, небольшое время ожидания в очереди и т. д.), тем чаще больной будет обращаться за помощью. Многие пациенты ведут активный образ жизни, поэтому, назначая консультацию, нужно учитывать их жизненный стиль. Терапевтическое сотрудничество формируется лучше, если больной знает, что при необходимости может быстро связаться с врачом, например по телефону. В случае развития непредвиденного побочного эффекта такая консультация успокоит больного и предотвратит «разрушение» терапевтического сотрудничества. При беспомощности пациента, тяжелом течении заболевания, ограничивающем возможность посещения амбулатории, качество терапевтического сотрудничества будет выше при активном патронаже на дому врачами и медицинскими сестрами.

Большую роль в формировании комплаенса играет качество взаимоотношений врача и больного. Менторский стиль поведения врача полезен лишь у ограниченного числа больных. Многие больные рассчитывают не только на квалифицированную медицинскую помощь, но и на хорошие межличностные отношения. Поэтому терапевтическое сотрудничество формируется легче, если общение врача и больного построено на уважении, доверии и партнерстве [15]. Важны активное участие пациента в разработке плана терапии, учет его мнения при выборе лечения. При соблюдении этого условия у больного появляется чувство ответственности за успех терапии, и он будет лучше следовать тактике лечения, выработанной совместно.

Качество терапевтического сотрудничества зависит от социального и семейного положения больного. При наличии работы, активной социальной позиции, высоком уровне образования у больных формируется прочная установка на выздоровление из-за опасения потери своего статуса в связи с болезнью. Такие пациенты лучше соблюдают медицинские рекомендации, чем больные с низким социальным положением. Качество терапевтического сотрудничества выше у семейных больных, чем у одиноких. Наличие близких людей способствует осознанию больным значения своего здоровья. Некоторые больные стремятся к выздоровлению из-за нежелания быть обузой для родных. Формированию терапевтического сотрудничества способствует активное вовлечение родственников в процесс лечения. Получены данные о зависимости качества комплаенса от социокультурных особенностей больных и этнического фактора [16, 17].

Современные подходы к формированию и улучшению качества терапевтического сотрудничества

Выявление факторов, определяющих низкое качество терапевтического сотрудничества, позволяет включить в лечебную программу специальные методы, направленные на его коррекцию. Для достижения комплаенса рационально использовать несколько методик одновременно [13].

Образовательные программы основаны на предоставлении больному информации о заболевании (проявлениях, причинах, последствиях и методах лечения), обучении распознаванию признаков болезни и необходимому терапевтическому поведению. По такому принципу построены школы больных сахарным диабетом, гипертонической болез-

нию, шизофренией и другими заболеваниями, которые создаются на базе медицинских учреждений и предполагают занятия больных (или их родственников) в группе. В зависимости от поставленных задач обучение может проводиться врачами или квалифицированными медсестрами.

Оптимизация индивидуальной терапевтической программы заключается в достижении лучшей переносимости лечения. При выраженной субъективной тяжести побочных эффектов, если возможно, необходимо пересмотреть терапевтическую тактику и назначить лекарства с лучшей переносимостью или препараты для коррекции нежелательных явлений. Оптимизация терапии подразумевает подбор удобного режима приема лекарств и его включение в жизненный стиль больного. Рационально использовать минимальную кратность приема (1 или 2 раза в день) в удобное для больного время. Предпочтительно применять лекарства с длительным периодом полувыведения или их пролонгированные формы. Назначая лечение, больному необходимо предоставить понятные инструкции о схеме приема терапии (в том числе письменные). Упрощение лекарственного режима, учет распорядка дня и жизненного стиля особенно важны у социально активных больных.

Большое значение в правильности соблюдения медицинских рекомендаций имеет *формирование партнерства и доверия* между врачом и больным. Если пациент не доверяет врачу, скорее всего он не только не будет следовать рекомендациям, но и откажется от его помощи. Необходимо учитывать пожелания больного и, если возможно, использовать их при выработке тактики терапии. Важно дать понять пациенту, что его мнение имеет значение при выборе метода лечения. Соблюдение этих условий поможет сформировать у больного чувство уверенности в успехе терапии и ответственности за достижение результата.

Оптимизация терапевтического сотрудничества способствуют регулярные осмотры больного при *диспансерном наблюдении*. Напоминание о предстоящем визите, например по телефону, помогает вовлечь больного в процесс взаимодействия с врачом и повышает эффективность диспансерного наблюдения. Если больной пропустил посещение врача, полезно связаться с ним и узнать о причинах пропуска визита. Посещения врача желательно назначать в удобное для больного время. При необходимости пациент должен иметь возможность внеочередного визита к врачу. В диспансерном наблюдении должны участвовать медсестры и социальные работники, в обязанности которых может входить активный патронаж больного. Регулярные посещения больным врача необходимы не только для оценки эффективности лечения, но и для поддержания доверительных отношений и повторного подкрепления инструкций о приеме лекарств.

Привлечение семьи в лечебный процесс в ряде случаев более важно, чем применение других методов оптимизации терапевтического сотрудничества. Так, у беспомощных пациентов именно родственники могут контролировать соблюдение правильности приема лекарств. Во всех случаях большую роль играет психологическая поддержка, которую могут оказать больному близкие.

Методы *поведенческой терапии* заключаются в использовании больными специальных размеченных контейнеров, в которые в соответствии со схемой лечения раскладывают лекарства. Это значительно упрощает процедуру их приема. Можно рекомендовать больному использовать для

напоминания о приеме лекарств звуковые сигналы (часов или телефона). При приеме лекарств несколько раз в неделю пациентам рекомендуется отмечать в календаре даты последнего и предстоящего приемов. Планируя схему лечения, необходимо поинтересоваться привычками и распорядком дня больного.

В широком смысле любой метод, направленный на формирование и оптимизацию терапевтического сотрудничества, включает в себя *психотерапевтический компонент*, который иногда даже более важен, чем непосредственная суть метода. Вместе с тем для формирования терапевтического сотрудничества используются специальные психотерапевтические методики, направленные на коррекцию внутренней картины болезни, личностных черт и механизмов психологической защиты, препятствующих формированию комплаенса. Психотерапия должна проводиться подготовленным специалистом, так как разрушение устойчивых защитных механизмов, которые больной «использует» для преодоления стресса, связанного с болезнью, приводит к фрустрации. Поэтому одновременно с выработкой адекватного реагирования на заболевание больной нуждается в психологической поддержке в связи с актуализацией неприятной, стрессовой информации (признание болезни). Одной из специальных психотерапевтических методик является комплаенс-терапия — метод психотерапии, направленный на повышение готовности к лечению психически больных [18, 19].

Комплаенс при некоторых внутренних болезнях

Качество терапевтического сотрудничества при гипертонической болезни определяется субъективной тяжестью симптомов заболевания. Самочувствие больных обычно ухудшается во время гипертонических кризов. В межкризовые периоды физический дискомфорт возникает редко, что создает ошибочное впечатление здоровья. Поэтому типичная модель терапевтического поведения часто характеризуется эпизодическим приемом лекарств при ухудшении состояния. После его стабилизации многие больные прекращают принимать лекарства и выполнять другие рекомендации врача. При бессимптомном течении гипертонической болезни большинство больных не знают о наличии заболевания. Как правило, оно выявляется случайно. В этих случаях важность лечения часто недооценивается. Более половины таких пациентов прекращают принимать лекарства в течение года после их назначения [5]. COMPLAENS при антигипертензивной терапии может нарушаться из-за развития субъективно неприятных побочных эффектов (например, сильный дискомфорт может доставлять кашель при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). При формировании терапевтического сотрудничества важную роль играют психологические факторы. Свойственные многим пациентам с гипертонической болезнью гипертимные черты личности препятствуют установлению прочного комплаенса. Склонность пациентов с гипертонической болезнью к подавлению в условиях конфликта внешних форм поведения («агрессивности») препятствует вербальному выражению несогласия с врачом. Таким больным проще самостоятельно прекратить лечение, чем вступить в дискуссию со специалистом, высказав свои пожелания.

Качество терапевтического сотрудничества при ишемической болезни сердца также связано с тяжестью заболе-

вания. Причиной обращения к врачу чаще всего является тягостное, мучительное состояние. При приступах стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда больные правильнее выполняют рекомендации врача, чем пациенты с малосимптомным течением болезни [13]. Однако в целом риск нарушения рекомендаций врача больными с ишемической болезнью сердца довольно высок и, по некоторым данным, достигает 60% [20]. Отчасти это обусловлено свойственными таким больным чертами личности (установка на самоутверждение, стремление к успеху, потребность в конкуренции с окружающими, активный образ жизни). Ограничительные рекомендации (соблюдение диеты, отказ от курения и алкоголя, дозирование физических нагрузок, необходимость длительного приема лекарств) часто несовместимы с их стремлением к быстрому возвращению к привычному ритму жизни.

При всех формах сердечно-сосудистой патологии качество терапевтического сотрудничества ограничивается длительностью (пожизненно) терапии. Оно также снижается из-за необходимости ежедневного многократного приема большого числа лекарств в случае сопутствующих заболеваний и осложнений (гиперхолестеринемия, сахарный диабет, нарушение мозгового кровообращения, нефропатия, энцефалопатия и др.).

Повышению качества комплаенса больных с сердечно-сосудистой патологией способствует использование образовательных программ, причем наиболее эффективны групповые методы (школы больных с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца). Очень важно упростить лекарственный режим и достичь доверия больного к врачу. Большое значение имеет психотерапевтическое воздействие, направленное на нивелирование патологических особенностей, формирование новых жизненных установок и коррекцию отношения к заболеванию. Залогом высокого качества терапевтического сотрудничества является поддержка больного его близкими [17].

Больные сахарным диабетом нуждаются в пожизненном приеме противодиабетических средств. Рекомендации врача при этом заболевании достаточно «обременительны» для больных из-за необходимости приема лекарств (в том числе инсулина) несколько раз в день [13] через строго определенные промежутки времени, соблюдения строгой диеты и контроля уровня сахара в крови. Однако риск низкого качества комплаенса компенсируется эффективностью индивидуальных и групповых образовательных и обучающих программ (школы больных сахарным диабетом) и регулярностью диспансерного наблюдения. Высокое качество терапевтического сотрудничества поддерживается благодаря назначению пролонгированных форм инсулина и пероральных противодиабетических средств. Серьезным ограничением на пути к поддержанию терапевтического сотрудничества являются формирование психоорганического синдрома, развитие неврологических нарушений и нарастание беспомощности у больных в поздних стадиях заболевания. На этом этапе ответственность за правильность выполнения медицинских рекомендаций ложится на родственников больного.

Комплаенс при злокачественных новообразованиях

Больные с онкологическими заболеваниями нарушают рекомендации врача реже, чем пациенты с другой хронической соматической патологией. Хотя часть врачей при ус-

тановлении диагноза не информируют о нем пациентов, больные в большинстве случаев догадываются о тяжести своего состояния. При обнаружении опухоли больной начинает лечение в надежде на выздоровление или продление жизни, хотя лучевая или химиотерапия ассоциируется с тяжелыми побочными эффектами. Поскольку лечение, как правило, проводится в стационаре, соблюдение терапии контролируется медицинскими работниками [13]. Несмотря на это, у некоторых больных качество терапевтического сотрудничества остается довольно низким. Отсутствие комплаенса может быть связано с недооценкой пациентом тяжести своего состояния (гипонозогнозия и анозогнозия на этапе «отрицания» онкологического заболевания), с развитием депрессии или с побочными эффектами терапии. На поздних стадиях болезни терапевтическое сотрудничество, как правило, высокое, так как паллиативная терапия (например, прием анальгетиков) облегчает мучительное состояние больного. Однако некоторые пациенты могут отказаться от проведения паллиативной лучевой терапии, химиотерапии или хирургического вмешательства. Для обеспечения высокого качества терапевтического сотрудничества необходима психологическая поддержка больного близкими и медицинскими работниками.

Комплаенс при хронических инфекционных заболеваниях

Формирование комплаенса при лечении ВИЧ-инфекции чрезвычайно важно, поскольку снижение дозы антиретровирусных препаратов всего лишь на 5–10% (от рекомендуемой) значительно ослабляет подавление репликации вируса и приводит к развитию его устойчивости к химиотерапии [21]. Несмотря на общеизвестный факт смертельной опасности ВИЧ-инфекции, по данным ВОЗ, только треть ВИЧ-инфицированных правильно выполняют медицинские рекомендации. Низкое качество комплаенса у ВИЧ-инфицированных определяется сложным режимом лекарственной терапии (большое число препаратов, их многократный суточный прием), необходимостью соблюдения диеты (несовместимость лекарств с некоторыми продуктами), плохой переносимостью лечения (диарея, тошнота, рвота, периферическая невропатия и др.). Отсутствие полноценного терапевтического сотрудничества отчасти связано с необходимостью самостоятельного приобретения дорогостоящих лекарств. ВИЧ-инфицированные сталкиваются с проблемой потери поддержки близкими и социальной изоляцией. Достижению комплаенса препятствуют психопатологический фактор (зависимость от психоактивных веществ, патологические особенности, депрессия). Для устойчивого комплаенса у пациентов с ВИЧ-инфекцией необходима организация постоянной психологической помощи со стороны врачей, родственников, психологов и социальных работников. Большое значение имеют программы по бесплатному обеспечению лекарствами.

Хронические вирусные гепатиты в большинстве случаев долгое время протекают бессимптомно. Поэтому рекомендации врачей о необходимости симптоматической или этиотропной терапии могут отвергаться больными в связи с отсутствием субъективно тягостных симптомов заболевания и незнанием его отдаленных последствий. Прекращение приема лекарств в процессе лечения обычно связано с субъективной тяжестью побочных эффектов (гриппоподоб-

ная симптоматика и др.) или высокими затратами на приобретение лекарств. Однако при формировании первоначальной мотивации к лечению большинство больных завершают курс терапии. Поддержанию прочной установки на выздоровление способствует высокий уровень образования и социального положения. У больных наркоманией (особенно в стадии активного злоупотребления) и у пациентов с патохарактерологическими личностными особенностями комплаенс формируется редко. Даже если терапия была начата, риск ее досрочного прекращения очень высок. Сохранению комплаенса при лечении хронических вирусных гепатитов способствуют регулярное проведение образовательных программ и индивидуальная психологическая поддержка больного.

Хорошее качество терапевтического сотрудничества в начале терапии туберкулеза определяется осознанием больным тяжести своего состояния (субъективно тягостные симптомы, осведомленность общества о последствиях болезни). Однако качество комплаенса может снижаться из-за плохой переносимости противотуберкулезной терапии и ее длительности. Соблюдению медицинских рекомендаций способствует система обязательного диспансерного наблюдения. Одновременно регулярность посещений больного врача приводит к формированию между ними личностных отношений, что также способствует поддержанию терапевтического сотрудничества. Сложнее всего обеспечить правильное соблюдение приема лекарств у больных алкоголизмом, психическими заболеваниями и у асоциальных пациентов. В этих случаях необходим их активный патронаж или стационарное лечение, во время которого прием противотуберкулезной терапии строго контролируется медицинскими работниками.

Комплаенс при кожных заболеваниях

Основные факторы, обеспечивающие высокое качество терапевтического сотрудничества при хронических заболеваниях кожи (псориаз, экзема и др.), — испытываемый больными физический дискомфорт (зуд) и явления внешней и самостигматизации (чувство стыда, ощущение своей непривлекательности, брезгливое отношение окружающих). Желание вылечиться особенно сильно у молодых больных и пациентов с высоким уровнем образования и активной жизненной позицией. У некоторых пациентов, например при сверхценном отношении к своей внешности, изменение кожи играет роль сильнейшего психотравмирующего фактора. В этих случаях необходимость устранения «косметического» дефекта овладевает сознанием больного, доминирует в иерархии мотивов, подавляя другие жизненные потребности. В то же время при низкой эффективности лечения и его продолжительности значение терапевтического вмешательства в иерархии мотивов снижается. Больные «привыкают» к заболеванию, «сживаются» с ним. Формирование и поддержание терапевтического сотрудничества в этих случаях возможно благодаря психологической поддержке больного.

Комплаенс при неврологических заболеваниях

Больные, перенесшие инсульт, часто теряют способность к самообслуживанию из-за двигательных расстройств и нарушений чувствительности. Гибель нервной ткани приводит к формированию психоорганического синдрома со

снижением критики, нарушением памяти и осмысления ситуации, эмоциональными расстройствами. Поскольку стационарное лечение таких больных контролируется медицинским персоналом, то основные препятствия к достижению терапевтического сотрудничества возникают на этапе амбулаторной терапии. В этой ситуации качество комплаенса зависит от активности участия в лечебном процессе родственников больного. У одиноких больных большую роль играет патронаж, осуществляемый медицинскими и социальными работниками. При нарушении двигательной активности у психически сохранных больных необходимо обеспечить удобство приема лекарств, которые можно оставлять в специальной емкости рядом с пациентом.

Многие больные эпилепсией охотно начинают лечение, поскольку припадки являются сильным стигматизирующим фактором. Однако необходимо учитывать, что у некоторых больных стигматизация приводит к социальной изоляции, в том числе к избеганию обращения за медицинской помощью [13]. Формированию терапевтического сотрудничества способствуют характерные изменения личности больных эпилепсией (ригидность, пунктуальность, эгоцентризм), определяющие четкое выполнение рекомендаций врача. Препятствием к достижению терапевтического сотрудничества могут стать: предубеждение больных против противосудорожных средств, «меняющих психику», и развитие эпилептического слабоумия (в поздних стадиях болезни). На этапе длительной терапии необходимо обеспечить хорошую переносимость лечения и упростить лекарственный режим. Важную роль играет активное диспансерное наблюдение.

В начальных стадиях болезни Паркинсона больные, как правило, четко выполняют медицинские рекомендации, поскольку двигательные расстройства затрудняют жизнедеятельность и являются стигматизирующим фактором. Улучшение состояния после начала лечения укрепляет терапевтическое сотрудничество. Несмотря на это, больному необходимо объяснить важность длительного приема лекарств, поскольку временное устранение симптомов заболевания может привести к возникновению ошибочного убеждения в выздоровлении. При длительном течении болезни терапевтическое сотрудничество нарушается из-за развития депрессии или нарастания беспомощности (выраженные двигательные расстройства, формирование деменции). Поэтому большое значение имеют упрощение процесса приема лекарств и вовлечение в терапевтический процесс близких больного.

Комплаенс при психических заболеваниях

При психической патологии достигнуть терапевтического сотрудничества гораздо сложнее, чем при соматических заболеваниях. У больных психозами отсутствует критика к своему состоянию. Попытки оказания медицинской помощи воспринимаются ими как насилие и вызывают активное противодействие. Нежелание лечиться может быть связано с бредовым толкованием событий, например, назначение лекарств воспринимается как «отравление». При депрессии больной может не принимать лекарства не только из-за отсутствия критики (в том числе из-за мыслей о бесперспективности жизни), но и из-за выраженной двигательной заторможенности (депрессивный ступор). Убедить больных самостоятельно принимать лекарства в период психоза почти невозможно, поэтому лечение проводится в стационаре.

наре. Улучшение состояния с формированием критики способствует достижению комплаенса, больные начинают принимать лекарства сами и продолжают лечение после выписки. Однако при амбулаторном лечении терапевтическое сотрудничество обычно непродолжительно. Его «разрушение» может быть связано с развитием побочных эффектов, которые особенно тяжело переносятся больными в домашних условиях, с опасением, что длительное лечение может повредить здоровью, со стигматизацией («лекарства не дают забыть о болезни»). У многих больных появляется уверенность в выздоровлении, и они прекращают контакт с врачом. Комплаенс в период амбулаторного лечения достигается благодаря диспансерному наблюдению, активному вовлечению близких больного в лечебный процесс, образовательным программам или применению специальных психотерапевтических методик (комплаенс-терапии).

При заболеваниях, сопровождающихся развитием слабоумия (атрофические процессы, сосудистое поражение головного мозга и др.), возможность формирования терапевтического сотрудничества очень низка из-за нарушений памяти, осмысления ситуации, снижения критики. Больные становятся беспомощными, нуждаются в уходе. В этих случаях прием лекарств должен контролироваться родственниками больного, которым необходимо объяснить важность лечения и дать четкие инструкции относительно схемы терапии.

При психической патологии невротического уровня (неврозы, невротическая депрессия, вялотекущая шизофрения) психопатологические расстройства, как правило, субъективно тяжело воспринимаются больными и оцениваются критично. Большинство таких пациентов охотно начинают лечение. Однако некоторые пациенты имеют предубеждения против психотропных средств, «вызывающих зависимость», «разрушающих мозг, печень». Ухудшение комплаенса также может быть связано с развитием побочных эффектов или появлением мнения о выздоровлении. Комплаенс при расстройствах невротического уровня достигается улучшением переносимости терапии, коррекцией отношения больных к побочным эффектам, объяснением необходимости длительного лечения и формированием доверия больного к врачу.

Комплаенс в педиатрии

Восприятие заболевания ребенком ограничивается переживанием неприятных физических ощущений. Ребенок не прогнозирует последствий болезни, не может оценить пользу терапии. От окружающих он ждет помощи, которая быстро облегчит его состояние. Прием лекарств у детей контролируется их родными. Однако родственники мо-

гут столкнуться с нежеланием ребенка принимать лекарства из-за испуга перед таблеткой; прошлого опыта, когда прием лекарств вызвал неприятные ощущения («таблетка горькая»); страха инъекции. Протест против лечения проявляется детскими способами эмоционального реагирования (плач, крик) и примитивными реакциями избегания (сжимает губы, убегает, прячет лекарства). При нежелании ребенка принять лекарство необходимо использовать игровые методы. При выборе лекарства приоритет следует отдать препарату в цветной оболочке, которая должна вызвать интерес, форме драже или сиропа с приятным вкусом. Терапевтическое сотрудничество при лечении детей может нарушаться из-за несогласия их родных с рекомендациями врача, например из-за негативного отношения к лекарствам или недоверия («лекарства вредны для здоровья», «Вы лечите не так, как нужно»). Для убеждения полезно воспользоваться помощью коллег (совместные консультации), предложить осмотр другим специалистом, заручившись его поддержкой, или отдельно побеседовать со всеми взрослыми членами семьи ребенка, чтобы определить возможного партнера для участия в лечебном процессе.

Комплаенс у больных пожилого и старческого возраста

Пожилые пациенты часто страдают несколькими заболеваниями, лечение которых проводится разными специалистами. Больные вынуждены принимать много лекарств в разных дозах и в разное время. Сложный режим терапии затрудняет формирование терапевтического сотрудничества. Появление побочного эффекта одного лекарства может нарушить комплаенс в отношении лечения другим хорошо переносимым препаратом. В старческом возрасте больные часто теряют способность к самообслуживанию из-за снижения выносливости к нагрузкам, общего одряхления, нарушения зрения (катаракта), неврологических расстройств (парезы, нарушение функции тазовых органов), психических изменений (психоорганический синдром), патологии костной системы (перелом шейки бедра) и др. Беспомощность нарушает комплаенс даже в случае желания пациента лечиться [22]. Соблюдение режима терапии у таких больных обеспечивается благодаря помощи близких или сиделок. У более сохранных больных полезно использовать специальные приспособления для приема лекарств и звуковые сигналы, напоминающие о времени их приема. Важно, чтобы лекарства хранились в доступном месте или на виду. Необходимо в понятной форме объяснить больному, как нужно принимать лекарства, предоставить четкие письменные инструкции. Поддержанию терапевтического сотрудничества способствует активный патронаж таких больных на дому.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sackett DL. Introduction and the magnitude of compliance and noncompliance. In: Compliance with therapeutic regimens. Sackett DL, Haynes RB, editors. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1976. P. 1–25.
2. Haynes RB. Introduction. In: Compliance in Health Care. Haynes RB, Sackett DL, Taylor DW, editors. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979. P. 1–18.
3. Ястребов ВС. Проблемы патернализма и партнерства в психиатрии. Психиатрия. 2012;4(56):7–13. [Yastrebov VS. Paternalism and partnership problems in psychiatry. *Psikhiatriya*. 2012;4(56):7–13. (In Russ.)]
4. Данилов ДС. Индивидуальный выбор современной психофармакотерапии шизофрении (основные принципы, обсуждение результатов клинических исследований и некоторые практические рекомендации). Психиатрия и психофармакотерапия. 2008;10(6):50–7. [Danilov DS. Individual choice of modern psychopharmacotherapy of schizophrenia (basic principles, discussion of results of clinical trials and some practical recommendations). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2008;10(6):50–7. (In Russ.)]
5. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003, 212 p.
6. Hogan TP, Award AG, Eastwood R. A self-

- report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychological Medicine*. 1983;13(1):177–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291700050182>.
7. Weiden P, Rapkin B, Mott T, et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenics. *Schizophrenia Bull*. 1994;20(2):297–310. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/20.2.297>.
8. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for psychosis. *Schizophr Res*. 2000;42(3):241–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00130-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00130-9).
9. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.
10. Horne R, Weinman J, Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of treatment: reliability a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychological Health*. 1999;14:1–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08870449908407311>.
11. Kampman O, Lehtinen K, Lassila V, et al. Attitudes towards neuroleptic and validity of the attitudes towards neuroleptic treatment (ANT) questionnaire. *Schizophr Res*. 2000;45(3):223–34. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00204-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00204-2).
12. Лутова НБ, Борцов АВ, Вукс АЯ и др. Метод прогнозирования медикаментозного комплаенса в психиатрии (методические рекомендации). Санкт-Петербург: ИЦ С-Пб НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2007. 25 с. [Lutova NB, Bortsov AV, Vuks AY, et al. *Metod prognozirovaniya medikamentoznogo komplensa v psikiatrii (metodicheskie rekomendatsii)* [Method of forecasting medicamentous complaens in psychiatry (methodical recommendations)]. St-Petersburg: ITs S-Pb NIPNI im. V.M. Bekhtereva; 2007. 25 p.]
13. Carter S, Taylor D, Levenson R. A question of choice – compliance in medicine taking: A preliminary review. 3rd ed. London: Medicines Partnership; 2005. 101 p.
14. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med*. 1990;150(7):1509–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1990.00390190143023>.
15. Наумова ЕА, Шварц ЮГ. Выполнение большими врачами назначений: эффективны ли вмешательства, направленные на улучшение этого показателя? Международный журнал медицинской практики. 2006;(1):48–60. [Naumova EA, Shvarts YuG. Performance by patients of medical appointments: whether the interventions directed on improvement of this indicator are effective? *Mezhdunarodnyi zhurnal meditsinskoi praktiki*. 2006;(1):48–60. (In Russ.)]
16. Tucker CM, Petersen S, Herman KC, et al. Self-regulation predictors of medication adherence among ethnically different pediatric patients with renal transplants. *J Pediatr Psychol*. 2001;26(8):455–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jpepsy/26.8.455>.
17. Byrd ChE. Understanding adherence to the typical anti-hypertensive treatment regimen: An expanded self-regulation theory based prediction model. A dissertation for the degree of doctor of philosophy. Gainesville. 2004. 190 p.
18. Kemp R, David A, Hayward P. Compliance therapy: an intervention targeting insight and treatment adherence in psychotic patients. *Behavioral and Cognitive Psychotherapy*. 1996;24(4):331–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S135246580001523X>.
19. Шлафер АМ. Метод комплаенс-терапии в системе лечения больных шизофренией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 2012. 26 с. [Shlafer AM. *Metod komplensa-terapii v sisteme lecheniya bol'nykh shizofreniei* [Komplayens-therapy method in system of treatment of patients with schizophrenia]. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. St-Petersburg. 2012. 26 p.]
20. Коркина МВ, Цивилько МА, Кисляк ОА и др. Выраженность алекситимии и уровень комплаенса у больных, перенесших инфаркт миокарда. Социальная и клиническая психиатрия. 1999;9(4):20–2. [Korkina MV, Tsivil'ko MA, Kislyak OA, et al. Expressiveness of an alexitimia and level compliance at the patients who have had a myocardial infarction. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 1999;9(4):20–2. (In Russ.)]
21. Goudge J, Ngoma B, Schneider H. Adherence to anti-retroviral drugs: Theorising contextual relationships. Johannesburg: Centre for Health Policy; 2004. 35 p.
22. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB, et al. Assessing medication adherence among older persons in community settings. *Canadian J Clin Pharmacol*. 2005;12(1):152–64.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Одинак М.М., Воробьев С.В., Фокин В.А., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Соколов А.В.

Кафедра и клиника нервных болезней им. М.И. Аствацатурова

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, Выборгский район, Лесной проспект, 2

Магнитно-резонансная морфометрия в дифференциальной диагностике посттравматических когнитивных нарушений

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из основных причин когнитивных нарушений (КН) у лиц молодого возраста. При этом многие аспекты формирования КН остаются неизученными. В частности, не до конца ясна роль нейродегенеративного и сосудистого процессов в возникновении посттравматических нарушений высших корковых функций. Современным методом нейровизуализации является воксельная морфометрия.

Цель исследования — комплексное изучение изменения объемных показателей ряда структур головного мозга у пациентов с посттравматическим, сосудистым и амнестическим вариантами КН.

Пациенты и методы. В исследование включено 123 пациента, которых распределили на 5 групп. 1-ю (контрольную) группу составили 20 испытуемых, не имевших КН. Во 2-ю группу вошли 22 пациента с легкими (ЛКН) и умеренными (УКН) КН, с повторной легкой ЧМТ в анамнезе. В 3-ю включено 19 больных с посттравматическими УКН, перенесших ушиб головного мозга тяжелой степени. 4-я группа состояла из 41 больного с сосудистыми УКН. В 5-ю группу вошел 21 больной с амнестическим вариантом УКН. Перед включением в группы всем пациентам было проведено комплексное нейропсихологическое тестирование, позволявшее оценить различные аспекты когнитивной деятельности.

Результаты исследования. Установлено, что для больных, перенесших повторную легкую ЧМТ, атрофические изменения нехарактерны. В то же время у пациентов с последствиями тяжелой ЧМТ выявлено достоверное уменьшение объема отделов головного мозга, преимущественно лобных, а также височных долей. Использование сочетанной комплексной оценки результатов, полученных при межгрупповом анализе в программе SPM8 и при расчете абсолютных объемных значений в программе MRICroN, позволяет составить более точное представление о характере нейродегенеративных изменений. Сравнительная оценка данных, полученных в группах с посттравматическими КН и в группах с сосудистым и амнестическим вариантами УКН, выявила ряд отличий как в характере распределения, так и в уровне атрофических изменений, что может иметь важное значение для дифференциальной диагностики этих состояний.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; посттравматические когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные нарушения; магнитно-резонансная морфометрия; нейродегенерация; поля Бродмана.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Одинак М.М., Воробьев С.В., Фокин В.А., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Соколов А.В. Магнитно-резонансная морфометрия в дифференциальной диагностике посттравматических когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):13–18.

Voxel-based morphometry in the differential diagnosis of posttraumatic cognitive impairments

Odinak M.M., Vorobyev S.V., Fokin V.A., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Sokolov A.V.

*Department of Nervous System Diseases and M.I. Astvatsaturov Clinic of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia
2, Lesnoy Prospect, Vyborg District, Saint Petersburg 194044*

Brain injury (BI) is a major cause of cognitive impairments (CI) in young people. However, many aspects of their development remain unstudied. In particular, the role of neurodegenerative and vascular processes in the occurrence of posttraumatic disorders of higher cortical functions is still unclear. Voxel-based morphometry is one of the current neuroimaging techniques.

Objective: *to comprehensively study a change in the volume indicators of a number of brain structures in patients with posttraumatic, vascular, and amnesic CI.*

Patients and methods. *The investigation enrolled 123 patients who were divided into 5 groups: 1) 20 examinees without CI (a control group); 2) 22 patients with mild and moderate CI and a history of mild recurrent CI; 3) 19 patients with moderate posttraumatic CI after severe brain contusion; 4) 41 patients with moderate vascular CI; 5) 21 patients with moderate amnesic CI. Before divided into the groups, all the patients underwent comprehensive neuropsychological testing, which enabled different aspects of cognitive performance to be assessed.*

Results. *Atrophic changes were ascertained to be uncharacteristic for the patients who had sustained mild recurrent BI. At the same time, the patients with severe consequences of BI showed a significant decrease in the volume of brain regions, primarily in that of frontal and temporal lobes. A combined comprehensive assessment of the results obtained in the group analysis using SPM8 and calculating absolute volume val-*

ues using MRICroN allowed one to more accurately understand the nature of neurodegenerative changes. Comparative assessment of the data obtained in the posttraumatic, vascular, and amnesic CI groups identified a number of differences in both the distribution of atrophic changes and their level, which can be of great importance for the differential diagnosis of these conditions.

Key words: brain injury; posttraumatic cognitive impairments; Alzheimer's disease; vascular cognitive impairments; voxel-based morphometry, neurodegeneration; Brodmann areas.

Contact: Andrei Y. Emelin: emelinand@rambler.ru

Reference: Odinak M.M., Vorobyev S.V., Fokin V.A., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Sokolov A.V. Voxel-based morphometry in the differential diagnosis of posttraumatic cognitive impairments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):13–18.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-13-18>

Когнитивные нарушения (КН) — одна из ведущих проблем клинической медицины, что обусловлено их широким распространением, а также значительным влиянием на качество жизни и возможности адаптации к условиям современного динамично меняющегося мира. Существует множество заболеваний, в рамках которых могут развиваться нарушения высших корковых функций [1]. У лиц моложе 50 лет одной из основных причин их развития является черепно-мозговая травма (ЧМТ). По данным статистических исследований, в мире наблюдается неуклонный рост числа травм головного мозга, что обусловлено как увеличением количества населения, так и повышением технической оснащенности общества. Например, в Российской Федерации ежегодно ЧМТ получают более 600 тыс. человек, что составляет около 4 случаев на 1000 населения. Из них около 50 тыс. становятся инвалидами [2]. В последующем у значительного количества пострадавших под воздействием ряда факторов происходит нарушение процессов регуляции и адаптации, приводящее к развитию декомпенсации и формированию патологического состояния, рассматриваемого как посттравматическая энцефалопатия. Для нее характерно развитие комплекса клинических синдромов, в частности психоорганического синдрома, ядро которого составляют КН. Нарушения высших корковых функций определяются у большого количества лиц, перенесших не только тяжелую, но и легкую ЧМТ [3, 4]. В настоящее время проблеме диагностики КН уделяется серьезное внимание. Значительная роль при этом отводится методам современной компьютерной нейровизуализации [5]. К таким методам относится магнитно-резонансная воксельная морфометрия. Это исследование позволяет определить объемные показатели серого, белого вещества головного мозга, а также его структур [6]. Поскольку атрофия является внешним признаком церебрального патологического процесса, определение объемных характеристик стратегически значимых для когнитивной деятельности зон позволяет уточнить особенности патогенеза посттравматических нарушений высших корковых функций. Кроме того, установление областей, имеющих статистически значимые отличия объемных характеристик, у пациентов с различными вариантами КН будет способствовать совершенствованию дифференциальной диагностики этих состояний. При ряде заболеваний, для которых характерно формирование когнитивного дефицита, наблюдается уменьшение объема определенных отделов головного мозга вследствие развития атрофического процесса. Так, при болезни Альцгеймера — БА (основная причина КН у пожилых) установлены уменьшение объема серого вещества, атрофия височных долей, преимуществен-

но в медиобазальных отделах, теменных долей [7, 8]. Обнаружено развитие атрофии в кортико-лимбических и стриопаллидарных отделах головного мозга при болезни Паркинсона [9]. Есть сведения о снижении объемных показателей серого и белого вещества, лобных и теменных долей, поясной извилины после ЧМТ [10–12]. Однако имеющиеся данные не систематизированы и не позволяют составить полноценное представление о вкладе нейродегенеративных изменений в формирование посттравматических КН. Учитывая, что в структуре нарушения высших корковых функций у больных с посттравматической энцефалопатией преобладают легкие (ЛКН) и умеренные (УКН) КН, а также большую эффективность терапии, начатой на додементных стадиях, обоснованным является исследование именно этой группы больных.

Цель исследования — оценка объемных показателей отдельных областей головного мозга с помощью магнитно-резонансной морфометрии у больных с посттравматическими додементными формами КН и проведение сравнительного межгруппового анализа полученных данных с показателями при сосудистом и амнестическом вариантах УКН.

Пациенты и методы. В исследование включено 123 пациента, которые были разделены на 5 групп. 1-ю (контрольную) группу составили 20 испытуемых без КН. Во 2-ю группу вошли 22 пациента с синдромом ЛКН и УКН, с повторной легкой ЧМТ в анамнезе. В 3-ю включено 19 больных с посттравматическими УКН, перенесших ушиб головного мозга тяжелой степени. 4-я группа состояла из 41 больного с сосудистыми УКН. 5-ю группу составил 21 больной с амнестическим вариантом УКН. Перед включением в группы всем пациентам было проведено комплексное нейропсихологическое тестирование, позволявшее оценить различные аспекты когнитивной деятельности.

Магнитно-резонансную морфометрию выполняли на магнитно-резонансном томографе Symphony (Siemens, Германия) с магнитной индукцией 1,5 Тл. В качестве исходных данных использовали полученные при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга T1-взвешенные изображения (MPRAGE — с толщиной среза 1 мм и изотропным вокселем). Первоначально полученные файлы в формате DICOM переводили в формат Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIFTI) при помощи программы конвертора — MRI Convert v. 2.0. Дальнейшую обработку проводили с помощью программного обеспечения Statistical Parametric Mapping 8 — SPM8 (Functional Imaging Laboratory, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology, UCL, UK) в программной среде MATLAB v. 7.0 (MathWorks Inc., Sherborn, MA, USA). При этом она включала несколько эта-

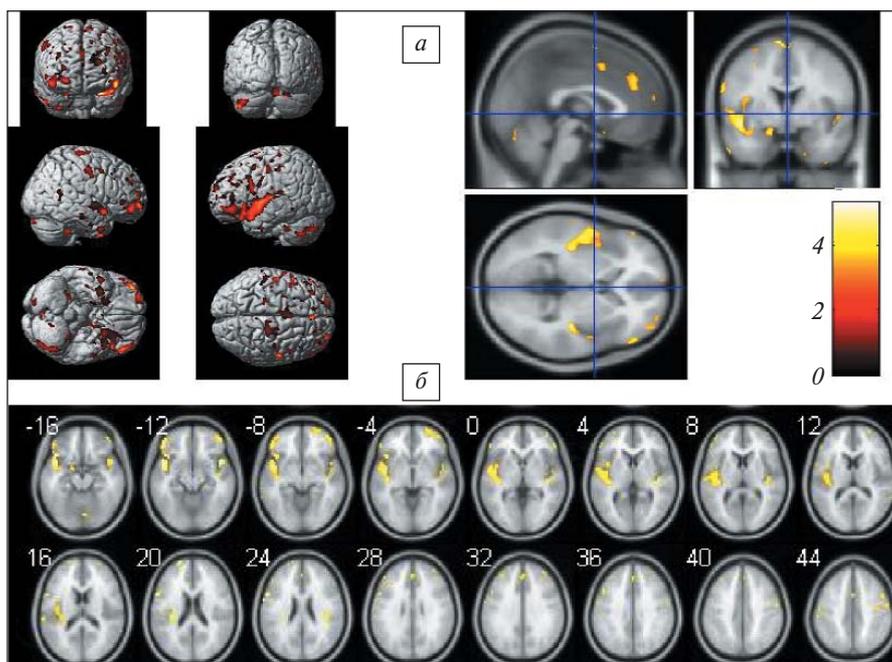


Рис. 1. Визуализация данных межгруппового анализа: а – 3D-изображения; б – аксиальные срезы



Рис. 2. МР-морфометрия, аксиальная проекция: а – «маска» лобных долей; б – «маска» височных долей

пов: 1) сегментация (Segmentation): предусматривала разделение T₁-изображения головного мозга каждого пациента на отдельные изображения серого и белого вещества, цереброспинальной жидкости при помощи стандартных алгоритмов программы SPM8; 2) аффинная регистрация (Affine registration): осуществлялась для построения стандартной модели путем маркировки ключевых точек сегментированного вещества головного мозга; 3) нелинейная свертка (сглаживание – Nonlinear wrapping): предусматривала приведение индивидуальной формы вещества головного мозга каждого пациента к стандартному шаблону. Затем выполняли межгрупповой (с помощью двухвыборочного t-теста) анализ с построением параметрических статистических t-карт и идентификацией анатомических областей головного мозга, имевших статистически значимые различия [13]. На рис. 1* показаны визуализированные результаты межгруппового сравнения, полученные в программе SPM8 с помощью приложения xjView.

* Цветные варианты рис. 1 и 2 представлены на сайте журнала: npr.ima-press.net

Следующий этап состоял в наложении на индивидуальные стандартизованные изображения «масок» различных областей головного мозга в программе MRICroN с последующим подсчетом объемов (в см³). Использовали «маски» из атласа WFU PickAtlas Tool Version 2.4 (SPM8 toolbox), соответствующие участкам мозга, приведенного в стандартное стереотаксическое пространство на основе базы данных J. Talairach и P. Tournoux [14]. Выполняли сравнительный анализ объемных характеристик серого и белого вещества, долей головного мозга, гиппокампа, поясной извилины (рис. 2).

Также в качестве зон интереса были отобраны области головного мозга, в которых по результатам предшествующей функциональной МРТ (фМРТ) у больных с посттравматическими ЛКН и УКН выявлены статистически достоверные различия между периодами active-baseline по сравнению с группой лиц, не имеющих КН. К этим зонам отнесены: медиальная и нижняя лобные извилины, средняя височная извилина, предклинье, 6, 9, 10, 21, 22, 35-е и 39-е поля Бродмана [15]. Такой подбор зон позволял в последующем провести корреляционный анализ результатов фМРТ и воксельной морфометрии. Для определения статистически значимых различий в разных группах испытуемых использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни из пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft inc., USA).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ полученных данных показал уменьшение абсолютных объемных значений большинства исследованных зон головного мозга у пациентов 3-й группы по сравнению с группой контроля. В то же время у пациентов с ЛКН и УКН, перенесших повторную легкую ЧМТ, не обнаружено статистически значимых различий в изученных областях по сравнению с обследованными 1-й группы ($p > 0,05$). Однако при проведении межгруппового анализа в программе SPM8 выявлены области уменьшения объемов в средней височной извилине и 10-м поле Бродмана, локализованном в средней лобной извилине ($p_{uncorrected} < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии выраженных нейродегенеративных изменений у лиц с последствиями легкой ЧМТ. У пациентов, перенесших тяжелую ЧМТ, значимое уменьшение объема отсутствовало в белом веществе, теменной и затылочной долях, средней и задней частях поясной извилины, медиальной лобной извилине, а также в 35-м поле Бродмана. В остальных областях различия были статистически достоверны. Обращало на себя внимание превалирование изменений у больных 3-й группы в лобной доле (в частности, в области верхней лобной извилины – 6-е поле Бродмана – и средней лобной извилины – 9-е и 10-е поля Бродмана), а также в несколько меньшей степени в височной доле (средней височной извилине – 21-е поле Бродмана, – верхней височной извилине – 22-е поле Бродмана, – гиппокампе). Межгрупповой анализ с использованием программы SPM8 в целом подтвердил эти

результаты и показал уменьшение объема вещества, в частности в верхней, средней и нижней лобных извилинах, 20, 21-м и 38-м полях Бродмана ($p_{uncorrected} < 0,001$). Эти изменения полностью соответствуют нейropsychологическому профилю посттравматических КН, для которых характерно сочетание нейродинамических и регуляторных нарушений [16]. Последние возникают вследствие поражения лобных долей и проявляются нарушением произвольного внимания, функции планирования, замедлением скорости мыслительных процессов. Для нарушения высших корковых функций травматического генеза также характерно (но в меньшей степени) страдание мнестических функций, что соотносится с изменениями в области височной доли. При сравнении результатов во 2-й и 3-й группах пациентов получены данные, в целом схожие с таковыми при сравнении показателей в контрольной группе и в группе пациентов, перенесших тяжелую ЧМТ. Исключение составляло наличие достоверных различий объемных показателей в теменной доле и средней части поясной извилины ($p < 0,05$). Объемные показатели основных зон интереса отражены в табл. 1.

На следующем этапе исследования проведен сравнительный анализ результатов в группах пациентов с посттравматическими и сосудистыми КН. Установлено, что у больных с последствиями повторной легкой ЧМТ объемные показатели зон интереса достоверно отличались от таковых при сосудистом варианте УКН. Исключение составили задний отдел поясной извилины и 35-е поле Бродмана. Межгрупповой анализ с помощью программы SPM8 также показал наличие зон, имеющих статистически достоверные отличия в разных отделах головного мозга — верхней и средней лобных извилинах, теменной и височной долях, а также переднем отделе поясной извилины ($p_{uncorrected} < 0,001$, $p_{FWE} < 0,05$). Это позволяет говорить о значительно большей выраженности морфологических изменений, носящих диффузный характер, у больных с сосудистыми заболеваниями по сравнению с пациентами с последствиями легкой ЧМТ. В то же время различий между пациентами 3-й и 4-й групп было значительно меньше. Недостоверными оказались результаты сравнения объемов белого вещества, затылочной доли, заднего отдела поясной извилины, гиппокампа, средней

Таблица 1. Объемные показатели (в см³) зон интереса в контрольной группе и у больных, перенесших ЧМТ

Зона интереса	Группа обследованных		
	1-я	2-я	3-я
Gray matter	438,3±7,5	436,95±12,7**	417,1±22,9*
White matter	682,9±13,2	675,3±12,0	668,6±21,2
Lobus frontalis	422,4±8,6	420,9±11,3**	408,5±14,8*
Lobus temporalis	214,8±3,2	215,1±4,2**	208,3±8,3*
Lobus parietalis	166,1±3,9	166,9±4,7**	160,4±8,8
Lobus occipitalis	123,6±2,9	124,2±3,2	121,4±5,04
Gyrus cinguli part anterior	19,1±0,3	19,1±0,5**	18,3±0,97*
Gyrus cinguli part middle	28,7±0,6	28,6±0,7**	27,7±1,3
Gyrus cinguli part posterior	4,8±0,2	4,8±0,1	4,7±0,2
Hippocampus	13,1±0,2	13,2±0,2**	12,6±0,8*

Примечание. Достоверные различия: * — между 1-й и 3-й группами, ** — между 2-й и 3-й группами.

височной извилины, предклинья, 35-го поля Бродмана ($p > 0,05$). При межгрупповом анализе установлено наличие ряда зон, имеющих достоверно большие объемные показатели, у больных с посттравматическими КН, перенесших тяже-

Таблица 2. Сравнительный анализ объемных показателей (в см³) зон интереса при сосудистых УКН и посттравматическом варианте ЛКН и УКН

Зона интереса	Объем в 4-й группе	Достоверность различий
Gray matter	406,5±10,2	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$
White matter	661,8±17,9	$p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$
Lobus frontalis	399,4±7,0	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Lobus temporalis	205,6±4,1	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$
Lobus parietalis	157,5±3,9	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$
Lobus occipitalis	119,9±2,5	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} > 0,05$
Gyrus cinguli part anterior	18,0±0,4	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$
Gyrus cinguli part middle	27,0±0,8	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Gyrus cinguli part posterior	4,7±0,2	$p_{2-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Hippocampus	12,4±0,6	$p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} > 0,05$

Примечание. p_{2-4} — различия между 2-й и 4-й группами, p_{3-4} — различия между 3-й и 4-й группами.

Таблица 3. Сравнительный анализ объемных показателей (в см³) зон интереса при амнестических УКН и посттравматическом варианте ЛКН и УКН

Зона интереса	Объем в 5-й группе	Достоверность различий
Gray matter	390,2±11,9	p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001
White matter	651,8±23,7	p ₂₋₅ <0,01 p ₃₋₅ <0,05
Lobus frontalis	389,4±7,9	p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001
Lobus temporalis	198,9±5,0	p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001
Lobus parietalis	151,9±3,9	p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,01
Lobus occipitalis	117,0±2,8	p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,01
Gyrus cinguli part anterior	17,3±0,6	p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,01
Gyrus cinguli part middle	26,4±0,8	p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,01
Gyrus cinguli part posterior	4,6±0,2	p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₅ >0,05
Hippocampus	11,0±1,0	p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001

Примечание. p₂₋₅ – различия между 2-й и 5-й группами, p₃₋₅ – различия между 3-й и 5-й группами.

люю ЧМТ. В частности, к таким областям относились верхняя и нижняя лобные извилины, верхняя височная извилина (p_{uncorrected}<0,001). Таким образом, у пациентов с сосудистым вариантом УКН атрофический процесс более выражен во фронтальных структурах, отвечающих за организацию исполнительных функций. В других областях, в частности в височных долях, эти различия были не столь показательны. Такое распределение атрофических изменений находит отражение в нейропсихологическом профиле как посттравматических, так и сосудистых УКН, для которых характерно наличие регуляторных нарушений при меньшей выраженности мнестических расстройств [17]. Результаты сравнительного анализа данных, полученных у пациентов 2-й, 3-й и 4-й групп представлены в табл. 2.

Исходя из того, что в качестве основной причины деменции выступает БА, а также учитывая данные исследований, рассматривающих ЧМТ как фактор риска ее развития, мы провели сравнительный анализ результатов воксельной морфометрии при амнестическом варианте УКН, классифицируемом в настоящее время в рамках додементной стадии заболевания, и посттравматических ЛКН и УКН. Уровень нейродегенерации был значительно выше практически во всех рассматриваемых областях у пациентов с амнестическим вариантом УКН по сравнению с больными обеих групп с посттравматическими КН. Единственной областью, в которой отличия были незначительны при сравнении 2-й, 3-й и 5-й групп, являлось 35-е поле Бродмана, играющее роль в выборе цели для выполнения предстоящей задачи. Кроме того, не

получено статистически достоверных различий при сравнении 3-й и 5-й групп в заднем отделе поясной извилины (p>0,05). Межгрупповой анализ позволил также установить значительное количество зон, в которых имелись статистически достоверно сниженные объемные показатели у пациентов с амнестическим вариантом УКН по сравнению с пациентами, перенесшими как повторную легкую, так и тяжелую ЧМТ в различных областях головного мозга – в лобной, височной и теменной долях (p_{uncorrected}<0,001). При этом большое количество участков, подвергшихся атрофии, локализовалось в области височной доли. Это в полном мере соотносится с имеющимися данными, согласно которым в начальной стадии БА дегенеративные изменения наиболее выражены именно в височной доле, особенно в ее глубоких отделах [18]. Также подобное распределение атрофических изменений говорит о том, что мнестические расстройства при амнестическом варианте УКН значительно более выражены, чем при посттравматических КН, что подтверждается как данными литературы, так и результатами наших исследований. Сводные данные сравнительного анализа результатов, полученных во 2-й и 3-й группах, с таковыми в 5-й группе больных представлены в табл. 3.

Наше исследование позволило установить, что для пациентов с ЛКН и УКН, перенесших повторную легкую ЧМТ, нехарактерно развитие атрофического процесса. Однако выявлена тенденция, указывающая на уменьшение объема вещества головного мозга в ограниченных зонах: в средних лобной и височной извилинах, что подтверждают данные межгруппового анализа с использованием программного пакета SPM8. В то же время эти изменения не имеют решающего значения для возникновения КН. У пациентов, перенесших тяжелую ЧМТ, выявлены достоверные различия в объеме ряда зон (серое вещество, лобная и височная доли, передний отдел поясной извилины, гиппокамп) по сравнению как с группой контроля, так и с больными, получившими легкую ЧМТ. Эти различия сочетались с более выраженными КН у больных данной группы. Они указывают на значительные изменения биохимических процессов, приводящих к смещению акцента анаболических и катаболических реакций в сторону последних, что приводит к истощению механизмов регуляции функциональной активности нервных клеток. Подобные изменения ведут к нарушению коммуникативного взаимодействия нейронов и, как следствие, к ухудшению распространения сигнала и вносят вклад в формирование когнитивной дисфункции. Большая часть этих изменений локализована в лобной доле. Это в достаточной степени соответствовало наличию регуляторных нарушений, занимающих важное место в профиле по-

стравматических КН. Сравнительный анализ, проведенный с другими патогенетическими формами КН, показал у пациентов с сосудистым и амнестическим вариантами УКН более выраженный характер атрофических изменений, которые охватывали большее количество зон головного мозга. Особенно значимые изменения наблюдались у больных с амнестическими УКН, что отражало особенности патогенеза данного заболевания.

Таким образом, магнитно-резонансная морфометрия позволяет получить важную информацию при обследовании больных с посттравматическими КН. С одной стороны,

ее результаты могут служить маркером тяжести перенесенной ЧМТ и позволяют определять выраженность патологических изменений. С другой стороны, оценка объемных показателей зон, важных для когнитивных функций, позволяет своевременно выявлять развитие или присоединение сосудистого и нейродегенеративного процессов, а также проводить раннюю дифференциальную диагностику в сложных случаях. Комплексная оценка результатов межгруппового анализа с помощью программы SPM8 и расчет абсолютных значений объемов в программе MRICroN существенно повышают точность исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Воробьев СВ, Фокин ВА, Емелин АЮ и др. Патогенетические особенности когнитивных нарушений при посттравматической энцефалопатии по результатам данных функциональной магнитно-резонансной томографии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014;1(45):29–34. [Vorob'ev SV, Fokin VA, Emelin AYU, et al. Pathogenetic features of cognitive impairments in post-traumatic encephalopathy according of functional magnetic resonance imaging. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2014;1(45):29–34. (In Russ.)]
2. Емельянов АЮ. Травматическая энцефалопатия. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург: ВМедА; 2000. 42 с. [Emel'yanov AYU. *Travmaticheskaya entsefalopatiya* [Traumatic encephalopathy]. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. St-Petersburg: VMedA; 2000. 42 p.]
3. Лобзин ВЮ, Киселев ВН, Фокин ВА и др. Применение магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013;3(43):48–54. [Lobzin VYu, Kiselev VN, Fokin VA, et al. Voxel-based morphometry in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2013;3(43):48–54. (In Russ.)]
4. Менделевич ЕГ, Сурженко ИЛ, Дунин ДН, Богданов ЭИ. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией. Русский медицинский журнал. 2009;17(3):384–6. [Mendelevich EG, Surzhenko IL, Dunin DN, Bogdanov EI. Cereton in treatment of cognitive impairments in patients with dyscirculatory and post-traumatic encephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(3):384–6. (In Russ.)]
5. Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Нарушения когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Санкт-Петербург: ВМедА; 2006. 158 с. [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYu. *Narusheniya kognitivnykh funktsiy pri tserebrovaskulyarnoy patologii* [Cognitive functions impairments in cerebrovascular pathology]. St-Petersburg: VMedA; 2006. 158 p.]
6. Парфенов ВА. Лечение постинсультных когнитивных нарушений. Применение Омарона. Русский медицинский журнал. 2010;18(1):986–90. [Parfenov VA. Treatment of cognitive impairments after stroke. Omaron application. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(1):986–90. (In Russ.)]
7. Парфенов ВА, Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;(1):27–33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(1):27–33. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130>.
8. Потапов АА, Гаврилов АГ. Травматические поражения нервной системы. В кн.: Неврология: национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 921–43. [Potapov AA, Gavrilov AG. *Traumatic lesions of the nervous system*. In: *Nevrologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Neurology: National guidance]. Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Gekht AB, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 921–43.]
9. Хаймов ДА, Воронков ЛВ, Труфанов АГ и др. Воксель-базированная морфометрия на развернутых стадиях болезни Паркинсона. Радиология-практика. 2012;(5):48–57. [Khaymov DA, Voronkov LV, Trufanov AG, et al. Voxel-based morphometry detected in advanced stages of Parkinson disease. *Radiologiya-praktika*. 2012;(5):48–57. (In Russ.)]
10. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. и др. Деменции. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii* [Dementias]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
11. Bazarian JJ, Zhong J, Blyth B, et al. Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurotrauma*. 2007;24(9):1447–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2007.0241>.
12. Busatto GF, Diniz BS, Zanetti MV. Voxel-based morphometry in Alzheimer's disease. *Exp Rev Neurother*. 2008;8(11):1691–702. DOI: 10.1586/14737175.8.11.1691.
13. Gale SD, Prigatano GP. Deep white matter volume loss and social reintegration after traumatic brain injury in children. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25(1):15–22. DOI: 10.1097/HTR.0b013e3181c39960.
14. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(3):346–72. DOI: 10.1017/S1041610209991505. Epub 2010 Jan 25.
15. Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Curr Med Imaging Reviews*. 2005;1(1):1–9.
16. Nardo D, Högberg G, Looi JC. Gray matter density in limbic and paralimbic cortices is associated with trauma load and EMDR outcome in PTSD patients. *J Psychiatr Res*. 2010;44(7):477–85. DOI: 10.1016/j.jpsy-chires.2009.10.014. Epub 2009 Nov 25.
17. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical Publishers; 1988. 132 P.
18. Whitwell JL. Voxel-Based Morphometry: an Automated Technique for Assessing Structural Changes in the Brain. *J Neurosci*. 2009;29(31):9661–4. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2160-09.2009.

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.

Божко С.А.¹, Тювина Н.А.²¹Лаборатория по разработке и внедрению новых нелекарственных терапевтических методов Научно-исследовательского центра;²кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия¹119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2;²119435, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Опыт применения нелекарственных методов (психотерапии, фитотерапии и рефлексотерапии) при лечении неврастении

Цель исследования — изучение эффективности лечения неврастении методом психотерапии в сочетании с рефлексотерапией (акупунктурой) и фитотерапией.

Пациенты и методы. Психотерапия или комплексное лечение (психотерапия+рефлексотерапия, психотерапия+фитотерапия) проведена 96 больным неврастенией (65 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 18 до 40 лет. Эффективность лечения оценивали клиническими и психологическими методами с использованием психометрических тестов: шкалы общего клинического впечатления (CGI), теста Спилберга — Ханина, многомерного опросника для оценки астении (MFI-20).

Результаты исследования. Все пациенты прошли полный курс лечения, составлявший 35 дней. В результате терапии у всех пациентов отмечались стойкое снижение эмоциональной лабильности, уменьшение выраженности «соматических» жалоб. По данным шкалы общего клинического впечатления констатирован хороший терапевтический эффект нелекарственных сочетаний: на начальном этапе терапии он оценивался как улучшение; к концу 3-й недели терапии более чем у половины больных зарегистрировано значительное улучшение. По данным клинической оценки состояния практическое выздоровление и значительное улучшение отмечены у 60,8% больных 1-й группы, 69,7% 2-й и 37% 3-й, или у 57,3% всех пациентов. По субъективной шкале астении (MFI-20) регистрировалось значительное улучшение показателей по всем шкалам. Средние показатели личностной и реактивной тревожности по шкале самооценки Спилберга — Ханина снизились соответственно с 34,5 до 29,5 балла и с 35,5 до 32,1 балла. Установлена высокая эффективность комплексного лечения неврастении. Сочетание психотерапии и фитотерапии было более эффективно при коморбидности астенической симптоматики с тревогой и депрессивными проявлениями, а рефлексотерапии и психотерапии — при наличии соматовегетативных нарушений и тревожного компонента. Метод психотерапии в качестве монотерапии оказался менее результативным.

Ключевые слова: неврастения; психотерапия; фитотерапия; иглорефлексотерапия.

Контакты: Семен Андреевич Божко; dr.simon@mailfrom.ru

Для ссылки: Божко С.А., Тювина Н.А. Опыт применения нелекарственных методов (психотерапии, фитотерапии и рефлексотерапии) при лечении неврастении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(2):19–24.

Experience with non-drug therapies (psychotherapy, phytotherapy, reflexotherapy) for neurasthenia

Bozhko S.A.¹, Tyuvina N.A.²

¹Laboratory for the Development and Introduction of New Non-Drug Treatments, Research Center, 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;

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119992;

²11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119435

Objective: to study the efficiency of treating neurasthenia by psychotherapy in combination with reflexotherapy (acupuncture) and phytotherapy.

Patients and methods. Psychotherapy or combination treatment (psychotherapy + reflexotherapy, psychotherapy + phytotherapy) was performed in 96 neurasthenic patients (65 men and 31 women) aged 18 to 40 years. Therapeutic effectiveness was evaluated by psychometric testing using the Clinical Global Impression Scale (CGI), the Spielberger-Hanin test, and the multidimensional fatigue inventory (MFI-20).

Results. All the patients underwent a complete treatment cycle for 35 days. After the therapy, all the patients showed a stable reduction in emotional lability and a decrease in the magnitude of somatic complaints. Analysis of CGI data revealed the good therapeutic effect of a combination of non-drug treatments: at the initial stage of therapy, it was rated as improvement; by the end of the third week, a noticeable improvement was recorded in half of all the patients. According to the clinical assessment, practical recovery and considerable improvement were noted in 60.8% of the patients in Group 1, in 69.7% in Group 2, in 37% in Group 3, or in 57.3% of all the patients. The MFI-20 scores for all sections improved significantly. The mean Spielberger-Hanin scores for personal and reactive anxiety decreased from 34.5 to 29.5 and from 35.5 to 32.1, respectively.

Conclusion. The combination treatment of neurasthenia was established to be highly effective. A combination of psychotherapy and phytotherapy was more effective for comorbidity of asthenic symptomatology with anxiety and depressive manifestations, so was that of reflexotherapy and

psychotherapy for somatoautonomic disorders and an anxious component. Psychotherapy as monotherapy proved to be less efficient.

Key words: *neurasthenia; psychotherapy; phytotherapy; acupuncture.*

Contact: *Semen A. Bozhko; dr.simon@mailfrom.ru*

Reference: *Bozhko S.A., Tyuvina N.A. Experience with non-drug therapies (psychotherapy, phytotherapy, reflexotherapy) for neurasthenia. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2):19–24.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-19-24>

Термин «неврастения» был предложен известным американским врачом Дж. Бирдом. Термин объединяет два понятия – «невроз» и «астения» и означает истощение нервной системы, «нервное банкротство», которое возникало в условиях повышенных требований к нервной системе, когда происходит истощение мозговых ресурсов [1]. Дж. Бирд считал неврастению «американским неврозом», связанным с типичным американским образом жизни в условиях индустриализации, интенсификации всех процессов и выживания в условиях жестокой конкуренции. Он описал около 50 симптомов неврастения и выделил 4 ее клинических варианта: церебральный, аффективный, спинальный и гастроинтестинальный. В последующем неврастения была признана и в европейских индустриальных странах, в частности в Германии (R. Neisser), Франции (J.M. Charcot), став «большим» неврозом и заняв 2-е место после истерии [1]. На протяжении XX в. патогенетические и клинические характеристики заболевания практически не претерпели изменений. Считается, что неврастения – следствие истощения нервной системы, наступающего в условиях психического и физического перенапряжения, эмоционального стресса. Появлению неврастения могут способствовать любые факторы, снижающие адаптационные возможности организма (хроническое недосыпание, недоедание, авитаминоз, перенесенные соматические и инфекционные заболевания и др.) Распространенность неврастения составляет 1,2–5% [2]. Доля больных неврастением среди всех госпитализированных пациентов с неврозами в 1970–1980-е годы составляла около 70% [3]. Однако большинство пациентов, страдающих неврастением, либо вообще не обращаются за помощью к врачам, либо попадают в поле зрения врачей-интернистов (терапевтов, неврологов) в связи с предъявлением жалоб преимущественно соматического характера. В последние годы в психиатрических учреждениях диагноз «неврастения» практически исчез из обихода по двум причинам: во-первых, еще в большей степени снизилась обращаемость таких пациентов к психиатрам, во-вторых, с введением классификации МКБ-10 диагноз «неврастения» стал чаще подменяться другими диагностическими категориями («соматоформное расстройство», «расстройство адаптации» и т. п.). В связи с этим проблема диагностики и лечения неврастения остается весьма актуальной. Известно, что в ряде случаев проявления неврастения, особенно связанной с психическим и физическим переутомлением, полностью купируются после полноценного отдыха, санаторно-курортного лечения, общеукрепляющих процедур. При длительном течении заболевания, осложненного большим количеством соматических жалоб и ипохондрической фиксацией на состоянии здоровья, необходимо применение психотропных средств и других методов нелекарственной терапии (иглорефлексотерапия, фитотерапия, психотерапия).

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ эффективности психотерапии в сочетании с рефлексотерапией (акупунктурой) и фитотерапией при лечении неврастения.

Пациенты и методы. В исследование включено 96 пациентов с диагнозом «неврастения» в соответствии с критериями диагностики по МКБ-10. Возраст пациентов составил от 18 до 40 лет, среди них были 31 (31,6%) женщина и 65 (68,4%) мужчин. Пациентов с наличием астенических расстройств эндогенного и соматогенного происхождения, астенических нарушений в рамках органического поражения ЦНС, а также с любой клинически значимой соматической патологией в исследование не включали.

Все пациенты предъявляли жалобы на плохое самочувствие, раздражительность, слабость, утомляемость, снижение работоспособности и общего тонуса, нарушения сна (трудности засыпания, поверхностный и прерывистый сон, кошмарные сновидения), трудности концентрации внимания, расстройств запоминания, апатию и утрату интересов. Кроме того, у большинства пациентов (74%) выявлялись различные «соматические» нарушения: сердцебиение, неустойчивость артериального давления, боли в левой половине грудной клетки, не связанные с физической нагрузкой, вазомоторная лабильность в виде быстрого покраснения или побледнения лица, потливость, похолодание конечностей и др. Характерно, что указанные жалобы возникали в основном после эмоциональных или умственных нагрузок, к концу рабочей недели и исчезали после устранения эмоционального напряжения, нормализации режима труда, отдыха и сна.

Среди причин, вызвавших заболевание, можно выделить наличие чрезмерного или длительного переутомления на фоне отрицательных эмоций и воздействия факторов, ослабляющих организм (нарушение режима сна и питания, интоксикация алкоголем и никотином), перенесенные соматические заболевания, ситуации, связанные с повышенной ответственностью, дефицитом времени, недосыпанием.

Всем пациентам проведено клинико-психологическое обследование. Психическое состояние оценивали традиционным клиническим методом с использованием стандартных психометрических тестов: теста Спилбергера – Ханина, шкалы общего клинического впечатления (CGI), многомерного опросника для оценки астении (MFI-20). Статистическую обработку данных выполняли с помощью Microsoft Excel с использованием программы «Биостатистика». Оценку параметров проводили до начала лечения и на 14-й, 21-й и 35-й день терапии.

Стандартизованную оценку расстройств и их динамики под влиянием терапии осуществляли с помощью МКБ-10 (класс V, адаптированный для использования в Российской Федерации) и дифференциально-диагностических критериев, базирующихся на известных клинических

принципах [4, 5]. Оценка эффективности и адекватности терапии включала субъективную и объективную составляющие. Об эффективности использованных в исследовании нелекарственных сочетаний судили в первую очередь по клиническому состоянию пациентов. По степени выраженности психотерапевтического эффекта состояние больных с невротическими расстройствами оценивали как практическое выздоровление, значительное улучшение, незначительное улучшение, без эффекта [4, 6].

Под практическим выздоровлением понимали полную редукцию клинических проявлений, полное восстановление социальных связей. Такие пациенты полностью осознавали психотравмирующую ситуацию и справлялись с ней. Ситуация в дальнейшем не воспринималась ими как психотравма. Прошлый опыт переживания психотравмы оценивался критически, пациенты находили возможность избегать аналогичных ситуаций либо реагировали на них адекватно. Появлялась стойкая позитивная оценка будущего. Восстанавливалось соответствие личностной оценки пациента и действительности. Значительное улучшение предполагало полную редукцию клинических болезненных проявлений при некотором обеднении социальных связей пациента. Болезненная ситуация относилась к прошлому, но воспринималась как психотравма, пациенты не находили реальных путей для избегания аналогичных ситуаций. Перенесенное расстройство оценивалось с формальной критикой. Позитивная оценка будущего носила нестойкий, вероятностный характер, толерантность к воздействию стрессорных факторов была невысокой. Незначительное улучшение характеризовалось нестойким положительным эффектом лечения, оставшимися затруднениями в социальной сфере.

Использованы методы нелекарственного лечения — психотерапия, фитотерапия и рефлексотерапия (акупунктура), при этом основным методом была психотерапия, а дополнителным — фитотерапия или рефлексотерапия. В контрольной группе проводили только психотерапию. Таким образом, в зависимости от применяемых методов пациенты были рандомизированы в три сопоставимые группы, различавшиеся только схемой лечения: 1-я группа — психотерапия + рефлексотерапия, 2-я группа — психотерапия + фитотерапия, 3-я группа — психотерапия.

Психотерапия включала в себя следующие методы: каузальную, рациональную, семейную психотерапию, а также обучение техникам аутогенной тренировки. Метод психотерапии для каждого пациента подбирали индивидуально, учитывая особенности личности, среды, ситуации, глубину и психопатологическую структуру психического состояния, степень дезадаптации. Большое значение придавали психотерапевтическим методикам, стимулирующим механизмы активной компенсации («уход в деятельность»), формирование дополнительных мотиваций, реалистичной оценки поведения и коррекцию коммуникативного стиля, выявление иррациональных установок, их пересмотр и закрепление у пациента гибких рациональных установок.

Психотерапевтическое воздействие состояло из нескольких этапов. На первом этапе решали принципиальные задачи по выявлению структуры невротического конфликта, устранению чрезмерной фиксации на психотравмирующей ситуации, формированию установки на лечение и осознание бесперспективности избранного стиля жизни. На

данном этапе необходимо стремиться к развитию положительных эмоций и здоровых установок на жизнь, направленных на выздоровление и возвращение к активной трудовой деятельности. Важное место занимали переключение пациентов от проблем к позитивному восприятию окружающего, концентрация внимания на радостных событиях, эмоциональных привязанностях. Необходимо было настроить пациентов на соответствующую схему лечения, добиться уменьшения значения пассивных защитных механизмов, чтобы исключить «уход в болезнь» и определить приемлемые пути выхода из деструктивной ситуации. Также важно было обеспечить условия для второго элемента комплексной терапии: разъяснения механизма лечебного эффекта, его динамики, возможных ощущений. Создание эмпатии и установление доверительного контакта с больными являлось существенным звеном лечебного воздействия, поскольку способствовало усилению доверия к врачу и уменьшению выраженности симптоматики.

Второй этап психотерапии состоял в освоении пациентом психотерапевтических приемов, способствующих выработке новых стереотипов поведения и защитных психологических механизмов в период адаптации, реконструкции утраченных чувств собственного достоинства и необходимости возвращения к новым ролевым позициям в обществе, обучении навыкам самовнушения и закреплению полученных результатов. На этом этапе важно создать пациенту рабочее пространство, предоставить инструменты в виде идей, предложений и методик, которыми он может воспользоваться для выработки собственных решений. Такое обучение составляло значимую часть лечения, поскольку вселяло в больных веру в себя, способствовало выполнению ими врачебных предписаний и тем самым улучшало прогноз заболевания.

В рамках психотерапевтического воздействия для снижения душевного напряжения, осознания своих чувств, слабых и сильных сторон, осмысления позитивного жизненного опыта, изменения отношения к своим поступкам больным предлагали вести дневник.

В исследовании использовали метод корпоральной акупунктуры. Курс лечения состоял из 10–12 сеансов иглоукальвания в специфические активные корпоральные точки. Воздействовали на стандартный комплекс точек «общего действия», местно-сегментарные и отдаленные точки, обладающие специфическими показаниями к применению [7–14].

Для получения наиболее благоприятных терапевтических результатов рефлексотерапии (акупунктуры) учитывали три основных компонента этого метода: приемы раздражения, место раздражения, момент раздражения [15].

Точки акупунктуры, методы и режимы воздействия определяли индивидуально в зависимости от характера и степени выраженности невротического расстройства, соматовегетативной патологии, возраста, конституции пациента, состояния организма, предшествующего лечения и клинических проявлений заболевания. При необходимости в рецептуру включали точки для воздействия на характерные для данной категории больных расстройства: головную боль, нарушения сна, соматовегетативные проявления (нарушение функций сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, половой функции и др.) [7, 13, 15].

Согласно классическим руководствам [7, 13, 15], в большинстве случаев лечение начинали с применения второго варианта тормозного метода, оказывающего успокаивающее, болеутоляющее, десенсибилизирующее влияние, в дальнейшем подключали второй метод («возбуждающий»), который характеризуется стимулирующим, тонизирующим, растормаживающим действием при снижении двигательной, чувствительной и секреторной функции. Чередование методов являлось важным условием, поскольку лечебный эффект рефлексотерапии зависит не только от методов воздействия, но и от состояния нервной системы больного [7, 13, 15].

Метод фитотерапии подразумевал использование лекарственных сборов. Мы назначали пациентам только те травы, которые разрешены к применению и описаны в руководствах, а также доступны и адаптированы для средней полосы России [16–18]. При составлении сбора учитывали: спектр терапевтического действия каждого растения, тип психопатологического расстройства, синдромологическую картину, имеющиеся в анамнезе соматические заболевания, наличие или отсутствие противопоказаний и аллергических проявлений. Применение именно сборов базировалось на том, что эффект от приема сбора (как правило, включает 5–7 компонентов) выше, его влияние на организм более разностороннее, а действие мягче [18].

В состав фитосборов входили: валериана лекарственная (корневище и корень), пустырник пятилопастный (трава), мята перечная (листья), вахта трехлистная (листья), боярышник кроваво-красный (цветки), сушеница лесная (трава), тимьян ползучий (чабрец, трава), душица обыкновенная (цветки и листья), донник лекарственный (листья), смородина черная (листья), ромашка аптечная (цветки), шиповник коричный (плоды и листья), крапива двудомная (листья), зверобой продырявленный (трава), календула лекарственная (цветки), череда трехраздельная (трава), рябина обыкновенная (плоды), сenna (листья).

Пациентам рекомендовали 1 столовую ложку фитосбора заваривать 300 мл кипятка, настаивать не менее 30 мин и принимать по стакану 2–3 раза в день в течение курса лечения.

Результаты исследования и их обсуждение. Все больные завершили полный курс лечения, который составил 35 дней. В целом под влиянием терапии отмечена положительная динамика состояния у пациентов всех групп. Значительно улучшились самочувствие и настроение. Положительный эффект был подтвержден уменьшением выраженности показателей (в баллах) стандартных шкал и тестов ($p < 0,05$).

В первой половине курса лечения наиболее отчетливое нарастание терапевтического эффекта отмечалось в группе больных, получавших психотерапию в сочетании с рефлексотерапией. Однако к концу лечения редукция психопатологической симптоматики в этой группе несколько ослабевала. У больных, получавших психотерапию в сочетании с фитотерапией, наблюдались более медленное нарастание терапевтического эффекта на начальном этапе лече-

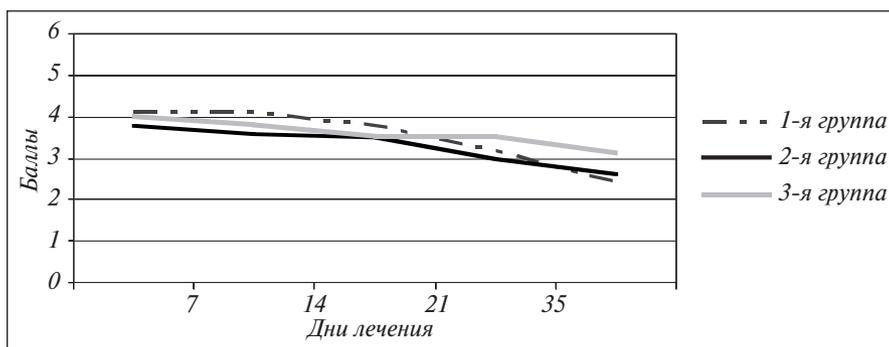


Рис. 1. Показатели эффективности лечения по шкале общего клинического впечатления

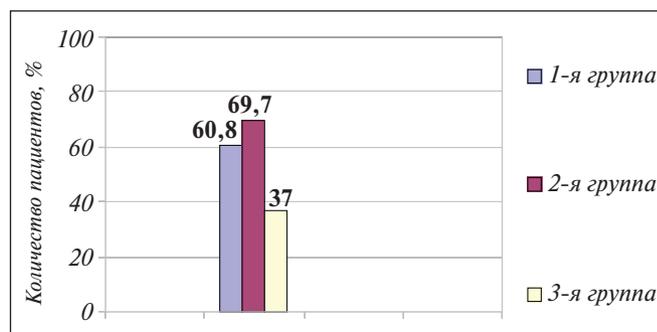


Рис. 2. Показатели клинической оценки состояния пациентов

ния, чем у пациентов двух других групп, и стойкая редукция симптомов к концу курса. Состояние пациентов, получавших только психотерапию, характеризовалось положительной динамикой на протяжении всего курса лечения, хотя не столь быстрой, как в сравниваемых группах.

К концу курса терапии у всех пациентов отмечались стойкое снижение эмоциональной лабильности, уменьшение выраженности «соматических» жалоб. Больные указывали на субъективное улучшение общего состояния, уменьшение слабости, утомляемости, раздражительности, улучшение сна и аппетита. Наряду с улучшением настроения повысились трудоспособность и способность к сосредоточению внимания, улучшились память и внимание, возросла скорость реакций, уменьшилась выраженность общей замедленности психических процессов. Использование шкалы общего клинического впечатления позволило подтвердить хороший терапевтический эффект нелекарственных сочетаний: уже на начальном этапе терапии он оценивался как улучшение; к концу 3-й недели терапии более чем у половины больных зарегистрировано значительное улучшение. Наиболее эффективной оказалась комплексная терапия (рис. 1).

По данным клинической оценки состояния практического выздоровления и значительного улучшения удалось добиться у 60,8% больных 1-й группы, 69,7% 2-й и 37% 3-й, или у 57,3% всех пациентов (рис 2).

В целом при оценке состояния пациентов с помощью субъективной шкалы астении (MFI-20) регистрировалось значительное улучшение показателей по всем пунктам (табл. 1).

Средний уровень личностной и реактивной тревожности по шкале самооценки Спилбергера — Ханина сни-

Таблица 1. Динамика средних общих показателей по шкале субъективной оценки астении MFI-20

Визит	Шкала субъективной оценки астении, баллы				
	общая астения	физическая астения	снижение активности	снижение мотивации	психическая астения
1-й	14,8*	15,1*	14,0*	11,7*	10,9
2-й (14-й день)	12,2	12,9	12,4	10,2	10,9
3-й (35-й день)	9,2*	8,4*	8,2*	7,4*	8,8

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – достоверные различия (p<0,05).

Таблица 2. Динамика уровня тревожности по шкале самооценки Спилберга – Ханина

Показатель	Число пациентов (n=96)	
	до лечения	после лечения
Личностная тревожность:		
выраженная	26 (27,1)*	8 (8,4)*
умеренная	33 (34,4)	49 (51)
низкая	37 (38,5)	39 (40,6)
Всего	96 (100)	96 (100)
Реактивная тревожность:		
выраженная	12 (12,5)*	5 (5,2)*
умеренная	53 (55,2)	33 (34,4)
низкая	31(32,3)	58 (60,4)
Всего	96 (100)	96 (100)

Примечание. В скобках – процент больных.

зился соответственно с 34,5 до 29,5 балла и с 35,5 до 32,1 балла (табл.2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что сочетание психотерапии с рефлексотерапией и фитотерапией является целесообразным и взаимодополняющим. Психотерапия – хорошая основа для дополнительных методов лечения (рефлексотерапии и фитотерапии), поскольку их действие несколько отсрочено и нарастает постепенно. Проведенное исследование позволило выявить предпочтительные методы психотерапевтического воздействия: наиболее эффективными оказались когнитивно-поведенческая терапии и метод аутотренинга (аутоген-

ная тренировка). Достоверными предикторами успешной терапии в исследуемых группах являются: незначительные продолжительность заболевания и выраженность расстройства, молодой возраст, женский пол, социальная адаптация, высокая мотивация к лечению.

Сочетание психотерапии и фитотерапии показано при коморбидности астенической симптоматики как с тревожными, так и с депрессивными нарушениями [19]. Сочетание рефлексотерапии и психотерапии оправдано при выраженных соматовегетативных проявлениях и тревожном компоненте. Психотерапия в качестве монотерапии была недоста-

точно эффективна в рамках времени, отведенного для данного исследования.

Таким образом, наше исследование показало высокую эффективность комплексного применения нелекарственных методов при лечении неврастения, что связано с широким терапевтическим действием такого сочетания – успокаивающим, стимулирующим, вегетативно-стабилизирующим, мягким антидепрессивным и анксиолитическим. А хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов, доступность позволяют рекомендовать данные лечебные комплексы больным с неврастением. Лечение можно проводить как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянников СА. История и эпистемология пограничной психиатрии. Москва: Альпари; 1995. 205 с. [Ovsyannikov SA. Istoriya i epistemologiya pogranichnoi psikiatrii [History and epistemology of boundary psychiatry]. Moscow: Al'pari; 1995. 205 p.]
2. Тиганов АС. Руководство по психиатрии. Москва: Медицина; 1999. 784 с. [Tiganov AS. *Rukovodstvo po psikiatrii* [Guide to psychiatry]. Moscow: Meditsina; 1999. 784 p.]
3. Карвасарский БД. Неврозы. Москва: Медицина; 1980. 448 с. [Karvasarskii BD. *Nevrozy* [Neuroses]. Moscow: Meditsina; 1980. 448 p.]
4. Карвасарский БД, Тупицин ЮЯ. Глоссарий основных форм и синдромов для унифицированной клинической оценки состояния больных неврозами. Методические рекомендации. Москва; 1974. 42 с. [Karvasarskii BD, Tupitsin YuYa. The glossary the main forms and syndromes for the unified clinical assessment of conditions of patients with neuroses. *Metodicheskie rekomendatsii* [Methodical recommendations]. Moscow; 1974. 42 p.]
5. Лакосина НД. Клинические варианты невротического развития. Москва: Медицина; 1970. 218 с. [Lakosina ND. *Klinicheskie varianty nevroticheskogo razvitiya* [Clinical options of neurotic development]. Moscow: Meditsina; 1970. 218 p.]
6. Егоров БЕ. Комплексная эмоционально-стрессовая психотерапия депрессивного невроза и невротической депрессии. Дисс. ...канд. мед. наук. 1988. 145 с. [Egorov BE. *Kompleksnaya emotsional'no-stressovaya psikhoterapiya depressivnogo nevroza i nevroticheskoi depressii* [Complex emotional and stressful psychotherapy of depressive neurosis and neurotic depression]. Diss. ... kand. med. nauk. 1988. 145 p.]
7. Лувсан Г. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии. Москва: Наука; 1986. 574 с. [Luvsan G. *Traditsionnye i sovremennye aspekty vostochnoi refleksoterapii* [Traditional and modern aspects of east reflexotherapy]. Moscow: Nauka; 1986. 574 p.]
8. Дробышева НА. Рефлексотерапия при различных заболеваниях. В кн.: Практическое руководство по рефлексотерапии. Москва; 1997. 168 с. [Drobysheva NA. Reflexotherapy at various diseases. In: *Prakticheskoe rukovodstvo po refleksoterapii*

- [Practical guidance on reflexotherapy]. Moscow; 1997. 168 p.]
9. Михайлова АА. Рефлексотерапия неврозов. Учебно-методическое пособие. Москва; 1989. 89 с. [Mikhailova AA. Reflexotherapy of neuroses. *Uchebno-metodicheskoe posobie* [Educational and methodical grant]. Moscow; 1989. 89 p.]
10. Стояновский ДН. Справочник по иглоукаливанию и прижиганию. Кишинев: Картя Молдовенияскэ; 1987. 256 с. [Stoyanovskii DN. *Spravochnik po igloukalyvaniyu i prizhiganiyu* [Reference book on acupuncture and cauterization]. Kishinev: Kartya Moldovenyaskе; 1987. 256 p.]
11. Стояновский ДН. Частная рефлексотерапия. Справочник. Под ред. С.М. Зольникова. Кишинев: Картя Молдовенияскэ; 1990. 332 с. [Stoyanovskii DN. *Private reflexotherapy. Spravochnik* [Directory]. Zol'nikov SM, editor. Kishinev: Kartya Moldovenyaskе; 1990. 332 p.]
12. Табеева ДМ. Практическая акупунктура. Смоленск: Гомеопат медицина; 1997. 490 с. [Tabeeva DM. *Prakticheskaya akupunktura* [Practical acupuncture]. Smolensk: Gomeopat meditsina; 1997. 490 p.]
13. Тыкочинская ЭД. Основы иглотерапии. Москва: Медицина; 1979. 343 с. [Tykochinskaya ED. *Osnovy igloterapii* [Fundamentals of acupuncture]. Moscow: Meditsina; 1979. 343 p.]
14. Nguyen-Van-Nghi, Ulderica Lauza, Maj Van Dong. Theorie et pratique de l'analgesie par l'acupuncture. Marseille; 1974.
15. Чжу-Лянь. Руководство по современной Чжэнь-цзю терапии. Москва: Медгиз; 1959. 270 с. [Chzhu-Lyan'. *Rukovodstvo po sovremennoi Chzhen'-tszyu terapii* [The management on modern Zhen-tszyu of therapy]. Moscow: Medgiz; 1959. 270 p.]
16. Носов А. Лекарственные растения. Москва: ЭКСМО-Пресс; 2001. 349 с. [Nosov A. *Lekarstvennye rasteniya* [Herbs]. Moscow: EKSMO-Press; 2001. 349 p.]
17. Свиридонов Г. Лесной огород. Москва: Молодая гвардия; 1984. 223 с. [Sviridonov G. *Lesnoi ogorod* [Forest kitchen garden]. Moscow: Molodaya gvardiya; 1984. 223 p.]
18. Соколов СЯ, Замотаев ИП. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия). 2-е изд. Москва: Недра; 1987. 512 с. [Sokolov SYa, Zamotaev IP. *Spravochnik po lekarstvennym rasteniyam (fitoterapiya)* [Reference book on herbs (phytotherapy)]. 2nd ed. Moscow: Nedra; 1987. 512 p.]
19. Юдельсон ЯБ, Макарова МА, Кугелева АО. Лечение функциональной астении. Вестник Смоленской медицинской академии. 2003;(4):65–7. [Yudel'son YaB, Makarova MA, Kugeleva AO. Treatment of a functional adynamy. *Vestnik Smolenskoj meditsinskoj akademii*. 2003;(4):65–7. (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.

Карпов С.М., Бахадова Э.М., Апагуни А.Э., Карпова Е.Н.

Кафедра неврологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ставрополь, Россия
355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Компенсаторно-восстановительные механизмы в отдаленном периоде у пострадавших после минно-взрывного ранения

Цель исследования — оценить восстановительно-компенсаторные механизмы в отдаленном периоде у пострадавших после неренесенной минно-взрывной травмы (МВТ).

Пациенты и методы. Проведено клинично-нейрофизиологическое обследование 78 пострадавших после МВТ, среди которых было 75 мужчин и 3 женщины в возрасте от 30 до 48 лет (средний возраст $37,4 \pm 3,2$ года). Больные были разделены на две группы: 1-ю группу составил 51 (65,4%) пациент с МВТ в сочетании с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести и сопутствующими осложнениями, 2-ю группу — 27 (34,6%) пациентов с МВТ преимущественно с периферическим поражением (ампутацией конечности). Большинство пострадавших (84%) были в возрасте 20–40 лет. Контрольная группа состояла из 27 здоровых, сопоставимых по возрасту и полу.

Динамика последствий МВТ прослежена на протяжении 3 лет с момента получения ранения. Для оценки вегетативного тонуса использовался метод кардиоинтервалографии.

Результаты исследования. Выявлена разная степень процессов адаптации в исследуемых группах, в математическом выражении представлена «нейрофизиологическая цена» травмирующего воздействия МВТ на регуляцию механизмов адаптации в отдаленном периоде. Наиболее благоприятная адаптация по параметрам вегетативного обеспечения и ее стабилизация отмечены у пострадавших 2-й группы. Эти больные длительно находились в состоянии вегетативного дисбаланса с доминирующей активностью симпатического звена регуляции. Ортостатическая проба позволила отметить слабую вегетативную реактивность в обеих группах, что указывало на срыв регулирующих механизмов центрального звена регуляции с усилением трофотропного парасимпатического доминирования в компенсаторно-восстановительных процессах вегетативного обеспечения.

Ключевые слова: минно-взрывная травма; вегетативная нервная система; адаптация.

Контакты: Сергей Михайлович Карпов; karpov25@rambler.ru

Для ссылки: Карпов С.М., Бахадова Э.М., Апагуни А.Э., Карпова Е.Н. Компенсаторно-восстановительные механизмы в отдаленном периоде у пострадавших после минно-взрывного ранения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):25–28.

Compensatory and restorative mechanisms in victims in the late postblast period

Karpov S.M., Bakhadova E.M., Apaguni A.E., Karpova E.N.

*Department of Neurology, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia
310, Mir St., Stavropol 355017*

Objective: to assess restorative and compensatory mechanisms in victims of blast injury (BI) in its late period.

Patients and methods. A clinical and neurophysiological examination was made in 78 blast victims, among whom there were 75 men and 3 women at the age of 30 to 48 years (mean age 37.4 ± 3.2 years). The patients were divided into two groups: 1) 51 (65.4%) patients with BI concurrent with varying degrees of brain injury and concomitant complications; 2) 27 (34.6%) patients with BI and mainly peripheral involvement (limb amputation). Most (84%) victims were 20–40 years old. A control group consisted of 27 age- and gender-matched healthy individuals.

The trend in BI sequels was traced within 3 years after injury. Cardiointervallography was employed to evaluate autonomic tone.

Results. Varying degrees of adaptive processes were found in the groups under study; the neurophysiological price of traumatic impact of BI on the regulation of adaptive mechanisms in its late period was mathematically expressed. The most favorable adaptation according to autonomic support parameters and its stabilization were noted in Group 2 victims. These patients had long an autonomic imbalance with sympathetic dominance. An orthostatic test could reveal autonomic responsiveness in both groups, pointing to the breakdown of central regulatory mechanisms with emphasis to trophotropic parasympathetic dominance in the compensatory and restorative processes of autonomic support.

Key words: blast injury; autonomic nervous system; adaptation.

Contact: Sergei M. Karpov; karpov25@rambler.ru

Reference: Karpov S.M., Bakhadova E.M., Apaguni A.E., Karpova E.N. Compensatory and restorative mechanisms in victims in the late postblast period. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2):25–28.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-25-28>

Введение. Взрывная травма существенно отличается от травмы мирного времени и характеризуется общим повреждающим действием на организм и более тяжелыми осложнениями в посттравматическом периоде [1–7], одним из которых может быть срыв механизмов адаптации. Поскольку адаптация – одно из фундаментальных свойств организма человека, определение степени приспособления связано с диагностикой отдаленных последствий патологических изменений и процессами компенсации после минно-взрывной травмы (МВТ). В связи с этим возможный срыв механизмов адаптации является серьезным дестабилизирующим фактором в психофизическом состоянии больного, определяющим восстановление после перенесенной травмы и требует объективизации [8–11].

Цель исследования – оценить восстановительно-компенсаторные механизмы в отдаленном периоде у пострадавших после МВТ.

Пациенты и методы. Проведено клинико-нейрофизиологическое обследование 78 пострадавших в результате МВТ, среди которых было 75 мужчин и 3 женщины в возрасте от 30 до 48 лет (средний возраст $37,4 \pm 3,2$ года). Динамика последствий МВТ прослежена на протяжении 3 лет с момента получения ранения. Всем больным проводили клинико-неврологическое обследование по стандартной методике, которое включало использование «Системы оценок степени нарушений движения, тонуса, чувствительности и навыков» (А.С. Кадыков, 1991) и шкалы для двигательной-рефлекторной и чувствительной сфер (Б. Линдмарк, 1988). Возраст пострадавших и характер МВТ представлены в табл. 1.

Больные были разделены на две группы: 1-ю группу составил 51 (65,4%) пациент с МВТ в сочетании с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) различной степени тяжести и сопутствующими осложнениями, 2-ю группу – 27 (34,6%) пациентов с МВТ преимущественно с периферическим поражением (ампутацией конечности). Большинство пострадавших (84%) были в возрасте 20–40 лет. Контрольная группа состояла из 27 здоровых, сопоставимых по возрасту и полу.

Нейрофизиологическое обследование проводили с использованием метода кардиоинтервалографии (КИГ), что позволяло оценить тонус и реактивность вегетативной нервной системы [8, 10]. Исследование выполняли на приборе «Нейрон-Спектр-3М» фирмы «НейроСофт» с компьютерной обработкой данных. Для исследования вегетативного тонуса и реактивности анализировали вариабельность сердечного ритма по Р.М. Баевскому [8]. Для оценки реактивности вегетативной нервной системы использовали кардиоваскулярный тест, основанный на регистрации изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на ортостатическую пробу (ОП). Изменения ЧСС при данной пробе позволяет выявить недоста-

точность парасимпатических влияний на иннервацию сердечной мышцы и определить степень адаптации.

Изучали следующие показатели: мода (Мо) – диапазон значений наиболее часто встречающихся кардиоинтервалов, указывающий на уровень функционирования системы кровообращения; вариационный размах (ВР) – показывает суммарный эффект регуляции сердечного ритма, который обусловлен влиянием парасимпатического звена; амплитуду моды (АМо) – число кардиоинтервалов, соответствующих диапазону моды, что отражает мобилизующий эффект централизации управления ритмом сердца, обусловленный влиянием симпатического звена вегетативной нервной системы (в процентах от общего числа проанализированных кардиоинтервалов); индекс вегетативного равновесия (ИВР) – соотношение активности симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы; индекс напряжения (ИН) – степень централизации управления сердечным ритмом; показатель адекватности процессов регуляции – АМо/Мо (ПАПР) – характеризует сопряженность между активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы и ведущим уровнем функционирования синусового узла; вегетативный показатель ритма (ВПР) – отражает активность автономного контура регуляции.

Статистическую обработку данных проводили параметрическими и непараметрическими методами с использованием критерия достоверности Стьюдента. Применяли пакет программ «SPSS 21».

Результаты исследования и их обсуждение. Клинико-неврологическое обследование больных в отдаленном периоде МВР показало, что у пациентов 1-й группы имелись преимущественно очаговая, общемозговая симптоматика и эпилептический синдром. Церебральные нарушения были представлены преимущественно жалобами субъективного характера. 46 (90,2%) обследованных беспокоила головная боль, которая чаще носила диффузный характер и усиливалась при изменении метеорологических условий, а также при эмоциональном напряжении и стрессе, 33 (64,7%) – нарушение сна, 48 (94,1%) – снижение работоспособности. Очаговая симптоматика характеризовалась поражением корковых и стволовых структур. Так, у 31 (60,8%) больного выявлены глазодвигательные нарушения, у 24 (47,1%) – недостаточность VII и XII пар черепных нервов по центральному типу. В 7 (13,7%) случаях отмечен гемипарез. Явления пирамидной недостаточности в виде анизорефлексии, торпидности рефлексов, наличия стопных патологических знаков имелись у 29 (56,9%) обследованных. Вестибулярные и статокатактические расстройства были у 16 (31,3%) пострадавших. Эпилептический синдром как последствие МВТ установлен у 9 (17,6%) больных. Вегетативная дисфункция была представлена диффузным ги-

Таблица 1. *Возраст пострадавших и характер МВТ*

Группа больных	Число больных	Возраст, годы			
		30–35	36–40	41–45	старше 45
1-я	51 (65,4)	18 (23,1)	20 (25,6)	10 (12,8)	3 (3,8)
2-я	27 (34,6)	4 (5,1)	12 (15,3)	11 (14,1)	0
Всего	78 (100,0)	22 (28,2)	32 (41,1)	21 (26,9)	3 (3,8)

Примечание. В скобках – процент больных.

Таблица 2. Результаты КИГ у больных с разной МВТ ($M \pm m$)

Группа обследованных	Мо, с	АМо, %	ВР, с	ИН, усл. ед.	ИВР, усл. ед.	ПАПР, усл. ед.	ВПР, усл. ед.
Контрольная (n=27):							
до ОП	0,737±0,081	8,15±0,79	0,411±0,154	28,61±1,46	39,93±2,57	11,27±3,86	6,67±2,28
после ОП	0,671±0,072	14,5±0,81	0,582±0,145	30,4±5,21	45,72±12,63	15,51±6,38	4,74±4,28
1-я (n=41):							
до ОП	0,981±0,089	12,74±0,95	0,782±0,154*	39,82±1,59*	45,86±1,52*	14,54±2,65	11,1±1,59
после ОП	0,794±0,088	13,1±1,83	0,911±0,73	41,4±3,73	48,59±4,38	18,7±3,27	5,47±2,37
2-я (n=25):							
до ОП	0,942±0,073	10,3±0,79	0,655±0,282	32,93±1,49*	41,1±1,59	12,48±1,2	8,52±1,87
после ОП	0,973±0,121	15,3±1,65	0,762±0,259	39,5±3,72	53,4±2,23**	17,4±2,48*	6,2±2,53

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (достоверность различий рассчитана по отношению к показателям контрольной группы).

пергидрозом, акрогипотермией, акроцианозом, в ряде случаев артериальной лабильностью.

У пациентов 2-й группы преобладали общемозговая симптоматика, а также явления вегетативной дисфункции. В 19 (70,4%) случаях выявлены различные вегетативные нарушения, которые носили стойкий характер и часто провоцировались метеорологическими изменениями, стрессовыми ситуациями, а также умеренными физическими нагрузками.

При компьютерной/магнитно-резонансной томографии головного мозга контузионные очаги различной выраженности выявлены преимущественно у больных 1-й группы.

Для уточнения состояния процессов адаптации оценивали субъективные проявления вегетативной дисфункции и результаты КИГ. Так, наблюдались достоверные различия ряда показателей КИГ у пострадавших в результате МВТ и у обследованных контрольной группы, что свидетельствовало о преобладающей активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и снижении активности парасимпатического звена. Результаты исследования указывали на достоверное ($p < 0,05$) повышение показателей АМо у пациентов 1-й группы: $12,74 \pm 0,95\%$ против $8,15 \pm 0,79\%$ в контрольной группе. У больных 2-й группы данный показатель составил $10,3 \pm 0,79\%$.

Об усилении влияния адренергических систем свидетельствовало повышение показателей Мо, которые у пациентов 1-й и 2-й групп составили соответственно $0,981 \pm 0,089$ и $0,942 \pm 0,073$ с по сравнению с $0,737 \pm 0,081$ с в контрольной группе. На высокую активность регуляции симпатического отдела в отдаленном периоде МВР указывали и вторичные (ИВР, ВПР) показатели КИГ. Так, ИВР был достоверно ($p < 0,05$) выше у пациентов 1-й группы – $45,86 \pm 1,52$ усл. ед., во 2-й группе он составил $41,1 \pm 1,59$ усл. ед., тогда как в контрольной группе – $39,93 \pm 2,57$ усл. ед. Таким образом, у пострадавших 1-й группы выявлены достоверные изменения показателей КИГ, которые коррелировали с проявлениями вегетативной дисфункции. Показатели представлены в табл. 2.

На доминирование симпатического звена регуляции указывал ИН, который был достоверно выше у пострадавших от МВТ 1-й и 2-й групп ($39,82 \pm 1,59$ и $32,93 \pm 1,49$ усл. ед. соответственно) по сравнению со здоровыми ($28,61 \pm 1,46$ усл. ед.), что свидетельствовало об усилении влияния центральных звеньев вегетативной регуляции. Недостаточную активность регуляции нервного канала с преобладанием трофо-

тропных влияний на сердечный ритм отражало достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня ВПР, который в 1-й группе составил $11,1 \pm 1,59$ усл. ед., во 2-й – $8,52 \pm 1,87$ усл. ед., а в контрольной группе – $6,67 \pm 2,28$ усл. ед.

Для выявления степени адаптации вегетативного обеспечения проведена ОП, которая позволила выявить низкую степень компенсации в виде слабого влияния симпатического звена регуляции, а следовательно, снижение процессов адаптации. Так, при выполнении ОП отмечено незначительное увеличение АМо, которая составила в 1-й группе $12,74 \pm 0,95\%$ и во 2-й – $15,3 \pm 1,65\%$, а также умеренное повышение ВР, достигавшего в 1-й группе $0,911 \pm 0,73$ с, во 2-й – $0,762 \pm 0,259$ с. На степень снижения адаптационных процессов при выполнении ОП дополнительно указывал ИН: $41,4 \pm 3,73$ усл. ед. в 1-й группе и $39,5 \pm 3,72$ усл. ед. во 2-й. Таким образом, использование ОП позволило отметить слабую реактивность вегетативной нервной системы с усилением влияния центрального звена регуляции, что требует дополнительных нейрофизиологических затрат для регуляции вегетативного обеспечения.

Заключение. Результаты исследования позволили выявить разную степень адаптации у пациентов, перенесших МВТ, и математически представить «нейрофизиологическую цену» травмирующего воздействия на регуляцию механизмов адаптации в отдаленном периоде. Наиболее благоприятная адаптация по параметрам вегетативного обеспечения и ее стабилизация отмечены у пострадавших от МВТ 2-й группы (МВТ в сочетании с ЧМТ). Эти больные длительно находились в состоянии вегетативного дисбаланса с доминирующей активностью симпатического звена регуляции. При нагрузочной пробе (ОП) отмечена слабая вегетативная реактивность у пострадавших обеих групп, что указывало на срыв регулирующих механизмов центрального звена с усилением трофотропного парасимпатического доминирования в компенсаторно-восстановительных процессах вегетативного обеспечения.

Длительное преобладание эрготропных механизмов восстановления, а также усиление влияния высших уровней регуляции управлением вегетативного баланса требует дополнительных нейрофизиологических затрат для обеспечения оптимального вегетативного баланса, что необходимо учитывать при проведении лечебных и реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахадова ЭМ, Карпов СМ, Апагуни АЭ и др. Отдаленные последствия минно-взрывной травмы на нейрофизиологическое состояние головного мозга. *Фундаментальные исследования*. 2014;(2):28–33. [Bahadova EM, Karpov SM, Apaguni AE, et al. Long-term effects mine-blast injuries on neurophysiological state of the brain. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;(2):28–33. (In Russ.)]
2. Бахадова ЭМ, Карпов СМ, Апагуни АЭ и др. Особенности черепно-мозговой травмы при минно-взрывном травматизме (обзорная статья). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013;(12):72–5. [Bahadova EM, Karpov SM, Apaguni AE, et al. Features of traumatic brain injury in mine blasting injury prevention (review). *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013;(12):72–5. (In Russ.)]
3. Войновский ЕА, Пильников СА, Ковалев АС и др. Причины пороков и болезней ампутационных культей нижних конечностей после минно-взрывной травмы. *Медицинский вестник МВД*. 2013; LXIII (2 [63]):20–30. [Voynovskiy Ye, Pilnikov S, Kovalev AS, et al. Causes of vices and diseases of lower extremities' amputation stumps after mine-blast trauma. *Meditsinskii vestnik MVD*. 2013; LXIII (2 [63]):20–30. (In Russ.)]
4. Зубарев АР, Дворцовой СН. Оценка повреждений при минно-взрывной травме при использовании различных визуализирующих методов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2009;(6):82–90. [Zubarev AR, Dvortsevoj SN. Mine Explosion Injures Radiological Assessment. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2009;(6):82–90. (In Russ.)]
5. Ивченко ЕВ, Анисин АВ, Тюрин МВ, Титов РВ. Экспериментальные исследования минно-взрывных ранений нижних конечностей и основные принципы их лечения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011;(4):94–6. [Ivchenko EV, Anisin AV, Tyurin MV, Titov RV. The experimental research of the mine-blast injuries of pelvic limb and working out treatment's principles. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2011;(4):94–6. (In Russ.)]
6. Сорокинов ВА, Плеханов АН, Номоконов ИА. Организация оказания медицинской помощи пострадавшим с тяжелыми минно-взрывными травмами и огнестрельными ранениями. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2006;(5):295–7. [Sorokovikov VA, Plekhanov AN, Nomokonov IA. Rendering of medical care to patients with severe mine explosive traumas and gunshot injuries. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*. 2006;(5):295–7. (In Russ.)]
7. Соколова ИВ, Карпов СМ. Травматическая эпилепсия при ЧМТ. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2012;(1):44–5. [Sokolova IV, Karpov SM. Traumatic epilepsy at a craniocerebral trauma. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2012;(1):44–5. (In Russ.)]
8. Баевский РМ. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. Москва: Медицина; 1997. 235 с. [Baevskii RM. *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiya zabolevaniy* [Assessment of adaptation opportunities of an organism and risk of development of diseases]. Moscow: Meditsina; 1997. 235 p.]
9. Карпов СМ. Механизмы адаптации при черепно-мозговой травме у детей. *Практическая неврология и нейрореабилитация*. 2007;(1):22–4. [Karpov SM. Adaptation mechanisms at a craniocerebral trauma at children. *Prakticheskaya nevrologiya i neuroreabilitatsiya*. 2007;(1):22–4. (In Russ.)]
10. Михайлов ВМ. Вариабильность ритма сердца. Иваново: Ивановская областная типография; 2000. 200 с. [Mikhailov VM. *Variabil'nost' ritma serdtsa* [Variability of a rhythm of heart]. Ivanovo: Ivanovskaya oblastnaya tipografiya; 2000. 200 p.]
11. Сарычев ЮФ. Адаптивные механизмы коррекции вегетативного баланса в условиях мышечной деятельности. *Вестник Томского государственного педагогического университета*. 2009;(8):132–4. [Sarychev YuF. The adaptive mechanisms of a vegetative balance correction under muscle performance. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2009;(8):132–4. (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.

Данилов А.Б., Шевченко Е.В.

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

Влияние информационно-образовательной подготовки пациента на клинические, финансово-экономические факторы и удовлетворенность лечением

Представлены влияние информационно-образовательных программ при мигрени на клинические показатели, качество жизни, субъективную удовлетворенность пациента лечением и финансовые аспекты, связанные с головной болью (бремя мигрени). Выявлено преимущество совмещения очной и заочной санитарно-просветительской программы при мигрени. Программы, использованные в данной работе, позволили сократить длительность приступов и выраженность головной боли по визуальной аналоговой шкале, уменьшить прием анальгетиков, а также улучшить удовлетворенность пациента лечением. Отмечено снижение потерь дней нетрудоспособности при использовании образовательных программ. Показана необходимость в проведении повторных обучающих курсов. Выявлена зависимость результатов лечения от того, какие рычаги воздействия использованы в программе.

Ключевые слова: мигрень; информационно-образовательная подготовка; школа пациента; обучение пациента.

Контакты: Алексей Борисович Данилов; danilov@intermeda.ru

Для ссылки: Данилов А.Б., Шевченко Е.В. Влияние информационно-образовательной подготовки пациента на клинические, финансово-экономические факторы и удовлетворенность лечением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):29–33.

Impact of patient information-educational preparation on clinical, financial, and economic factors and treatment satisfaction Danilov A.B., Shevchenko E.V.

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

The paper describes the impact of migraine information-educational programs on clinical parameters, quality of life, subjective treatment satisfaction, and financial aspects associated with headache (the burden of migraine). A combination of resident and non-resident migraine health educational programs has been found to have advantage. The programs used in this investigation could lower the duration of attacks and the intensity of headache according to the visual analog scale, reduce the use of analgesics, and improve patient satisfaction with treatment. The implementation of the educational programs is ascertained to reduce disability days. There is a need to repeat training courses. The results of treatment have been found to be related to what leverages are used in the program.

Key words: migraine; information-educational preparation; patient school; patient education.

Contact: Aleksey B. Danilov; danilov@intermeda.ru

Reference: Danilov A.B., Shevchenko E.V. Impact of patient information-educational preparation on clinical, financial, and economic factors and treatment satisfaction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):29–33.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-29-33>

Проблема диагностики и лечения головной боли в неврологической практике одна из наиболее актуальных. В эпидемиологических исследованиях выявлено, что различными видами головной боли страдает около 80% трудоспособного населения Европейских стран, при этом для 40% она является медицинской проблемой, т. е. мешает выполнению домашней работы и служебных обязанностей, ухудшает качество жизни. Наиболее распространенными видами головной боли в популяции являются первичная (доброкачественная) головная боль, на долю которой приходится до 95% всех случаев головной боли. Вторичная головная боль составляет около 5%. Из первичных головных болей наиболее часто встречается головная боль напряже-

ния — ГБН (80% популяции). Второе место занимает мигрень, которой страдает 12–14% населения. Остальные виды первичной головной боли наблюдаются значительно реже. Как показывает наш опыт, несмотря на большую распространенность ГБН, к врачу чаще обращаются пациенты с мигренью. Частота абзусной головной боли в популяции составляет 1%, а в специализированных центрах по лечению головной боли — около 10% [1]. Данный парадокс связан с выраженностью головной боли, а также с сопутствующими симптомами, которые значительно ухудшают качество жизни и трудоспособность пациентов [2–4].

В информационном бюллетене ВОЗ подчеркнуто значение мигрени. В Соединенном Королевстве Великобрита-

нии и Северной Ирландии из-за одной только мигрени ежегодно теряется около 25 млн рабочих или школьных дней; в финансовом выражении это соответствует стоимости ГБН и хронической ежедневной головной боли вместе взятых [5]. По данным отечественных авторов [6], в 2008 г. в России экономические потери из-за мигрени составили 83,6 млрд руб. для работающих граждан и 4,8 млрд руб. для неработающего населения.

ВОЗ подчеркивает недостаточную информированность населения о головной боли, о существовании ее эффективного лечения, а также то, что не только пациенты, но и некоторые врачи не воспринимают проблему головной боли всерьез. Вследствие этого около 50% страдающих головной болью в мире занимаются самолечением, что может приводить к появлению сопутствующих заболеваний (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и абузусная головная боль) [5].

ВОЗ отмечает также неадекватную подготовку врачей по вопросам головной боли. В мире среди пациентов с мигренью только 40% имели правильный диагноз, среди страдающих ГБН — лишь 10%. При первом посещении врача по поводу головной боли эти показатели были еще ниже: 25% для мигрени и 1% для ГБН. Столь плачевную картину можно объяснить тем, что на подготовку врачей по разделу головной боли в среднем отводится всего 4 ч [5].

Информационно-образовательные программы являются хорошо изученным методом воздействия и при ряде заболеваний вошли в рутинную практику, например при сахарном диабете (школа диабета). В работах отечественных авторов [7–13] показаны положительные результаты таких программ при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и язвенной болезни желудка.

Информационно-образовательные программы (школы пациентов) — это комплекс информационно-просветительских мероприятий, проводимых по установленному плану и направленных на повышение эффективности лечения и профилактики заболеваний, увеличение приверженности лечению, а также изменение «медицинского поведения» (связанного с заболеванием) больного. Цель таких программ (школ) — повышение мотивации больного к соблюдению и правильному выполнению врачебных рекомендаций, плодотворное сотрудничество, формирование партнерских отношений между врачом и пациентом в ходе лечения заболевания, а также в процессе реабилитации и профилактики. Пациенту разъясняют этиологию и патогенез заболевания, связанные с ним риски, а также нехарактерные для данного заболевания риски, что позволяет уменьшить тревожность. Даются рекомендации по изменению образа жизни, позволяющие облегчить течение заболевания, предупредить обострения. Особое место уделяется правильному приему лекарств (прием «вовремя» и вред злоупотребления) [14, 15].

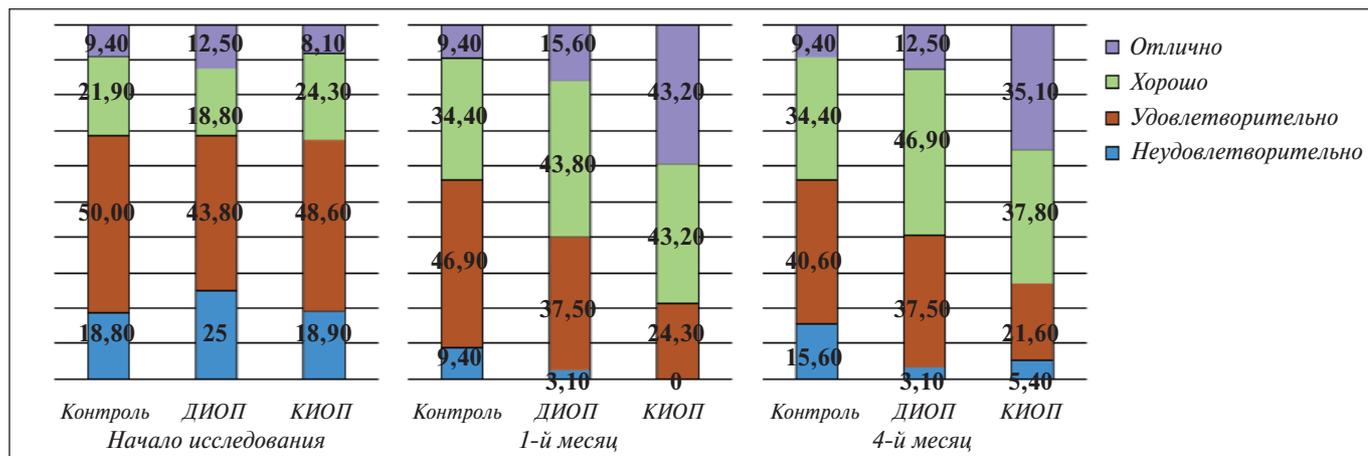
Основной метод лечения мигрени — фармакотерапия, но ее возможности ограничены, например эффективность триптанов составляет около 66% [16]. Сочетание фармакотерапии с информационно-образовательной программой обосновано тем, что зачастую больные неправильно употребляют препараты (злоупотребление, употребление в середине приступа, опасность употребления оральных контрацептивов). Мигрень — хроническое заболевание, постоянная фармакотерапия не всегда рациональна. Именно поэтому важно изменение образа жизни пациента (культура пита-

ния, занятия спортом, гигиена сна). Профилактическое лечение мигрени предполагает применение препаратов, изначально предназначенных для лечения других заболеваний (противоэпилептические препараты, антидепрессанты, бета-адреноблокаторы), что может снизить приверженность пациента лечению. В этом случае объяснение их эффективности при мигрени способствует повышению комплаенса. Уменьшить тревожность пациента помогает информация о доброкачественной природе мигрени и небольшой частоте «опасной» головной боли [17].

В зарубежной литературе представлены исследования, посвященные санитарно-просветительским программам, в которых анализируются положительные результаты разных форм обучения (школы, обучение средним медицинским персоналом, интернет-обучение) пациентов, страдающих мигренью [18–24]. В отечественной литературе подобных исследований мы не встретили.

Пациенты из разных стран имеют свои социокультурные особенности, поэтому образовательные программы при мигрени необходимо изучать у российских пациентов, учитывая, что они направлены именно на «медицинское поведение». Необходимо оценить вклад различных форматов образования (очного и заочного) в эффективность метода, а также экономическую эффективность образовательных программ в условиях российского здравоохранения. При этом важно уделить внимание не только клиническим и экономическим показателям, но и субъективной удовлетворенности пациента лечением, так как в работах отечественных авторов [6] показана низкая удовлетворенность пациента с головной болью медицинским обслуживанием.

Пациенты и методы. Критерии включения: пациенты, страдающие мигренью с аурой и без ауры в возрасте от 18 до 60 лет, с частотой приступов от 2 до 14 в месяц (за последние 3 мес). Обследован 101 пациент. Больные были разделены на 3 группы: 32 пациента отнесены к группе контроля, 32 — к группе дистанционной информационно-образовательной подготовки (ДИОП) и 37 — к группе комбинированной информационно-образовательной подготовки (КИОП). Пациенты всех групп получали одинаковую фармакотерапию (элетриптан 40 мг для купирования приступа и флупертин 100 мг) 3 раза на протяжении 1 мес. В контрольной группе прием у врача длился 12 мин (условия, приближенные к стандартному амбулаторному приему у невролога), никаких информационно-образовательных технологий не использовали. В группе ДИОП длительность визита также составляла 12 мин, но пациентам выдавали тематическую брошюру А.Б. Данилова «Что такое мигрень?», в которой кратко рассказано о симптомах мигрени, ее этиологии, наследственном характере, частоте, описаны мигренозная аура, триггерные факторы, правила приема препаратов, польза дневника головной боли и др. Этим больным настойчиво рекомендовали посетить тематические сайты, посвященные головной боли и имеющие раздел для пациента: raininfo.ru или shkolaGB.ru. На таких сайтах содержатся более разносторонняя и подробная информация для пациентов о проблеме мигрени и путях «взаимодействия с ней», а также ответы на наиболее распространенные вопросы. В группе КИОП прием у врача длился 30 мин (что приближено к приему в специализированных центрах по лечению головной боли). Пациенты также получали тематическую брошюру и рекомендацию посетить тематические сайты. Кроме того, с ни-



Удовлетворенность лечением (в %) у пациентов в контрольной группе и в группах ДИОП и КИОП

ми проводили информационно-образовательную беседу, при этом подробно рассказывали об этиологии и патогенезе мигрени, характере ее течения, конечных целях лечения, акцентировали внимание на правилах приема препаратов и их действии, рассматривали триггерные факторы и понятие порога мигрени, давали рекомендации по изменению образа жизни, рекомендовали вести дневник головной боли.

Пациенты всех трех групп проходили анкетирование в начале исследования, а также через 1 и 4 мес наблюдения. Вопросы анкеты касались клинических факторов (частота и длительность приступов, интенсивность головной боли по визуальной аналоговой шкале – ВАШ, – частота употребления и вид анальгетиков), ухудшения качества жизни в связи с мигренью (опросник HALT), субъективной удовлетворенности лечением, а также затрат на лечение головной боли. Финансовые потери государства в связи с мигренью рассматривались косвенно, исходя из ответов по опроснику HALT, связанных с потерей дней полной и частичной трудоспособности. Расчет статистической достоверности проводили по критерию Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст пациентов составил 39,8 года. Среди пациентов преобладали женщины (88,4%). Работающих было 68,6%, совмещающих работу и учебу – 8,2%, учащихся – 8%, безработных – 15%. Средняя длительность анамнеза – 17,6 года. Средний возраст дебюта мигрени – 22,2 года. Средняя длительность приступа – 34,1 ч. Средняя частота приступов – 6,1 в месяц. Средняя интенсивность головной боли по ВАШ – 7,73 балла. 33,8% пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты. Большинство пациентов (68,1%) использовали комбинированные анальгетики и только 26,1% – триптаны. Средняя частота приема препаратов составила 3,2 таблетки (анальгетика) в неделю. По опроснику HALT средний индексированный показатель снижения трудоспособности в связи с мигренью составил 23,5 балла, дни полной нетрудоспособности (на работе) – 11%, дни, когда больной не мог выполнять больше половины работы, – 22%, дни полной нетрудоспособности (в домашних условиях) – 31%, дни, когда больной не мог выполнять более половины домашней работы – 21%, пропущенные развлекательные мероприятия (отдых) – 16%. Оценили лечение как отличное 20,3% пациентов, как хорошее – 22,2%, как удовлетворительное – 47,8% и как неудо-

влетворительное – 9,7%. В среднем на предыдущее лечение пациенты тратили 433 руб. в месяц.

Используя опросник HALT, мы определили количество дней частичной и полной нетрудоспособности, что косвенно может охарактеризовать потерю валового национального дохода (ВНД) из-за невыполненной работы. В среднем (в данной выборке) пациенты полностью не могли выполнять служебные обязанности 0,84 дня в месяц (что соответствует 10,08 дня в год), не могли выполнять более половины служебных обязанностей 1,7 дня в месяц (20,4 дня в год). В 2012 г. в России ВНД на душу населения составил 12 800 долл. в год [25], т. е. в день на 1 россиянина приходился 51 долл. Отсюда следует, что из-за полной нетрудоспособности государство теряет 514 долл. в год на 1 больного из нашей выборки. Если предположить, что каждый день полной нетрудоспособности сопровождался выдачей больничного листа, то затраты на оплату больничных листов составят 10 765 руб. в год (при стоимости 1 дня больничного 1068 руб. – средняя стоимость на 2013 г. при трудовом стаже 5–8 лет).

В группе КИОП статистически достоверно уменьшились длительность приступов и выраженность головной боли по ВАШ на 1-м и 4-м месяце наблюдения. Длительность приступа сократилась на 25% в 1-й месяц лечения и на 27,4% на 4-м месяце лечения по сравнению с таковой в контрольной группе. Это можно связать с лечением, направленным на прерывание приступа в самом начале, а также с соблюдением предписанного режима (ограничение физической и умственной активности, яркого света и громких звуков) после приема препаратов. Частота приступов достоверно уменьшилась в группе КИОП по сравнению с контрольной группой только на 4-м месяце наблюдения, возможно, потому, что в данной программе акцент сделан в основном на правильности приема препаратов, а вопросам триггерных факторов и изменения образа жизни уделено меньше внимания, так как у больных не было возможности изменить образ жизни. Частота употребления анальгетиков достоверно снизилась в группе КИОП во все сроки наблюдения: в 1-й месяц на 67,6%, на 4-м месяце на 39,5% (по сравнению с контрольной группой). В контрольной группе частота употребления препаратов возросла на 12% в 1-й месяц наблюдения. Это связано с назначением дополнительного препарата триптана. Снижение индекса HALT было достоверным только в группе КИОП на 4-м месяце наблюдения. Значительная

при этом значительно повышается удовлетворенность пациента лечением. Успех информационно образовательной программы зависит от затраченных на нее средств, и в значительной степени — от личного общения врача с пациентом. Эффективность программы может снижаться с течением времени, поэтому требуются повторные образовательные курсы. Увеличение времени приема дает лучшие результаты,

чем стандартный амбулаторный прием невролога в течение 12 мин, что диктует необходимость открытия специализированных центров (кабинетов) по лечению головной боли. Информационно-образовательные программы не только повышают приверженность пациента медикаментозной терапии, но и рационализируют прием препаратов и в целом помогают уменьшить потери государства в связи с мигренью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, Гехт АБ. Неврология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1040 с. [Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Gekht AV. *Neurologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Neurology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1040 p.]
2. Алексеев ВВ. Диагностика и лечение мигрени. Русский медицинский журнал. 2002;10(28):1228. [Aleksseev VV. Diagnostics and migraine treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(28):1228. (In Russ.)]
3. Стайнер ТД, Пемелера К, Йенсен Р и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. В кн.: Практическое руководство для врачей. Пер. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой. Москва: ОГГИ. Рекламная продукция; 2010. С. 9–14. [Stainer TD, Pemelera K, Iensen R, et al. The European principles of maintaining patients with the most widespread forms of a headache in the general practice. In: *Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Practical guidance for doctors]. Translation from English by Azimova YuE, Osipova VV. Moscow: OGGI. Reklamnaya produktsiya; 2010. P. 9–14.]
4. Яхно НН, Парфенов ВА, Алексеев ВВ. Головная боль. Москва: Ремедиум; 2000. С. 4–5. [Yakhno NN, Parfenov VA, Aleksseev VV. *Golovnaya bol'* [Headache]. Moscow: Remedium; 2000. P. 4–5.]
5. ВОЗ. Информационный бюллетень N°277 октябрь 2012 г. Головные боли. Доступ по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/ru/> [World Health Organization. Fact sheet N°277 October 2012. Headache disorders. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>]
6. Фокин ИВ. Оптимизация медицинской помощи больным мигренью на основе клинико-экономического анализа и оценки качества жизни. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2008. [Fokin IV. *Optimizatsiya meditsinskoi pomoshchi bol'nym migren'yu na osnove kliniko-ekonomicheskogo analiza i otsenki kachestva zhizni* [Optimization of medical care by the patient by migraine on the basis of the clinico-economic analysis and an assessment of quality of life]. Diss. ... dokt. med. nauk. Moscow; 2008.]
7. Бакшеев ВИ, Коломоец НМ, Данилов ЮА. Обучение пациентов с артериальной гипертензией, состояние проблемы, реальность и перспективы. Клиническая медицина. 2004;2:55–62. [Baksheev VI, Kolomoets NM, Danilov YuA. Training of patients with arterial hypertension: state of art and prospects. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;2:55–62. (In Russ.)]
8. Исхаков ЭР, Крюков АЯ, Алексеев АВ. Влияние обучения на течение гипертонической болезни у больных, имеющих хронические бронхолегочные заболевания. В кн.: Первый конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ. Тезисы. Москва; 1997. С. 126. [Iskhakov ER, Kryukov AY, Aleksseev AV. Influence of training on the course of a hypertensive illness at the patients having chronic bronkholegochny diseases. In: *Pervyi kongress assotsiatsii kardiologov stran SNG* [First congress of association of cardiologists of CIS countries]. Theses. Moscow; 1997. P. 126.]
9. Концевая АВ. Клиническая эффективность и клинико-экономическое обоснование обучения больных артериальной гипертензией. Дисс. ... канд. мед. наук. ГОУВПО «Ивановская государственная медицинская академия», Иваново; 2005. [Kontsevaya AV. *Klinicheskaya effektivnost' i kliniko-ekonomicheskoe obosnovanie obucheniya bol'nykh arterial'noi gipertoniei* [Clinical efficiency and clinico-economic justification of training of patients with an arterial hypertension]. Diss. ... kand. med. nauk. GOUVPO «Ivanovskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya», Ivanovo; 2005.]
10. Шувалова ИГ, Гридина ВС, Гребнева ИВ. Опыт проведения школ больных сахарным диабетом. Материалы конференции Челябинского областного научного общества терапевтов. 1996. С. 52–3. [Shuvalova IG, Gridina VS, Grebneva IV. *Opyt provedeniya shkol bol'nykh sakharnym diabetom* [Experience of carrying out schools of patients by diabetes]. Materials of conference of the Chelyabinsk regional scientific organization of therapists. 1996. P. 52–3.]
11. Никулина НН, Якушин СС, Зайцева НВ и др. Эффективность терапевтического обучения и амбулаторного наблюдения больных с ХСН III–IV функциональным классом: клинические и инструментальные доказательства. Журнал сердечная недостаточность. 2004;5(5): 240–3. [Nikulina NN, Yakushin SS, Zaitseva NV, et al. Efficiency of therapeutic training and out-patient supervision of patients with HSN III-IV a functional class: clinical and tool proofs. *Zhurnal serdchnaya nedostatochnost'*. 2004;5(5): 240–3. (In Russ.)]
12. Мышкина ЛВ. Эффективность обучающих сестринских технологий в повышении качества жизни пациентов. Дисс. ... канд. мед. наук. Ижевск; 2009. [Myshkina LV. *Effektivnost' obuchayushchikh sestrinskikh tekhnologii v povyshenii kachestva zhizni patients* [Efficiency of training sisterly technologies in improvement of quality of life of patients]. Diss. ... kand. med. nauk. Izhevsk; 2009.]
13. Голубев ВЛ, Данилов АБ, Шевченко ЕВ. Роль информационно-образовательной подготовки пациента в повышении эффективности головной боли. Русский медицинский журнал. 2013;Специальный выпуск. Болевой синдром;2–5. [Golubev VL, Danilov AB, Shevchenko EV. Role of information and educational training of the patient in increase of efficiency of a headache. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;Special Issue. Pain syndrome;2–5. (In Russ.)]
14. Михайлова НВ. Школа пациента как инструмент улучшения качества медицинской помощи. Заместитель главного врача. 2010;11:22–7. [Mikhailova NV. School of the patient as instrument of improvement of quality of medical care. *Zamestitel' glavnogo vracha*. 2010;11:22–7. (In Russ.)]
15. Cady RK, Martin VT, Geraud G, et al. Rizatriptan 10-mg ODT for early treatment of migraine and impact of migraine education on treatment response. *Headache*. 2009 May;49(5):687–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01412.x>.
16. Данилов АБ. Диагностика и лечение головной боли. Москва: Алмед ЛТД; 2011. [Danilov AB. *Diagnostika i lechenie glavnoi boli* [Diagnostics and headache treatment]. Moscow: Almed LTD; 2011.]
17. Cady RK, Farmer K, Beach ME, Tarrasch J. Nurse-based education: an office-based comparative model for education of migraine patients. *Headache*. 2008 Apr;48(4):564–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.00911.x>.
18. Holroyd KA, Cordingley GE, Pingel JD, et al. Enhancing the effectiveness of abortive therapy: a controlled evaluation of self-management training. *Headache*. 1989 Mar;29(3):148–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.1989.hed2903148.x>.
19. Merelle SY, Sorbi MJ, Duivenvoorden HJ, Passchier J. Qualities and health of lay trainers with migraine for behavioral attack prevention. *Headache*. 2010 Apr;50(4):613–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01241.x>.
20. Rothrock JF, Parada VA, Sims C, et al. The impact of intensive patient education on clinical outcome in a clinic-based migraine population. *Headache*. 2006. May;46(5):726–31.
21. Smith TR, Nicholson RA, Banks JW. Migraine education improves quality of life in a primary care setting. *Headache*. 2010 Apr;50(4):600–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01618.x>.
22. Sorbi MJ, van der Vaart RJ. User acceptance of an Internet training aid for migraine self-management. *J Telemed Telecare*. 2010;16(1):20–4. DOI: 10.1258/jtt.2009.001007.
23. Власов ПН. Рецензия. Видеопрезентация «Школа для родственников больных эпилепсией». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;(1):76. [Vlasov PN. Retsenziya. Videoprezentatsiya «Shkola dlya rodstvennikov bol'nykh epilepsiei» [Review. Video presentation «School for relatives of patients with epilepsy»]. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(1):76. (In Russ.)]
24. Бурно АМ. Медицинское информирование в структуре когнитивной терапии панического расстройства. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2009;(1):38–40. [Burno AM. Medical information in the structure of cognitive therapy for panic disorder. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(1):38–40. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-21>.
25. Рейтинг стран и территорий по размеру валового национального дохода на душу населения. Доступ по ссылке: <http://gtmarket.ru/ratings/rating-countries-gni/rating-countries-gni-info> [The World Bank: World Development Indicators, 2013. Gross National Income per Capita 2012. Available from: <http://gtmarket.ru/ratings/rating-countries-gni/rating-countries-gni-info>]

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.

Бобылова М.Ю.¹, Миронов М.Б.¹, Куликов А.В.², Казакова М.В.², Богачева М.А.³, Танкевич Ю.А.³, Глухова Л.Ю.¹, Барлетова Е.И.¹, Абрамов М.О.¹, Мухин К.Ю.¹, Руденская Г.Е.⁴

¹Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва, Россия;

²ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАН, Москва, Россия;

³ГБОУ Центр психолого-медико-социального сопровождения «Открытый Мир», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН, Москва, Россия

¹115612, Москва, ул. Борисовские пруды, 13, корп. 2; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34;

³127349, Москва, Алтуфьевское шоссе, 98, корп. 2; ⁴115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Клинический случай мутации гена *SYNGAP1*, *c2214_2217delTGAG de novo* у девочки с эпилепсией, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями

Внедрение в практику новейших методов генетических исследований позволило открыть основу коморбидности генетических эпилепсий и нарушений поведения с когнитивными расстройствами. В данной статье представлен случай мутации *SYNGAP1* у пациентки 8 лет с симптоматической эпилепсией с эпилептическим миоклонусом век и атипичными абсансами, атипичным аутизмом с умственной отсталостью. Подробный клинический разбор включает неврологический и психический статус, логопедическую характеристику и результат психологического обследования, а также данные видео-ЭЭГ-мониторинга.

Ключевые слова: эпилепсия у детей; аутизм; дистония; атаксия; секвенирование генома; видео-ЭЭГ-мониторинг.

Контакты: Михаил Борисович Миронов; mironovmb@mail.ru

Для ссылки: Бобылова М.Ю., Миронов М.Б., Куликов А.В., Казакова М.В., Богачева М.А., Танкевич Ю.А., Глухова Л.Ю., Барлетова Е.И., Абрамов М.О., Мухин К.Ю., Руденская Г.Е. Клинический случай мутации гена *SYNGAP1*, *c2214_2217delTGAG de novo* у девочки с эпилепсией, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):34–40.

A clinical case of SYNGAP1, c2214_2217delTGAG de novo gene mutations in a girl with epilepsy, mental retardation, autism, and movement disorders
Bobylova M. Yu.¹, Mironov M. B.¹, Kulikov A. V.², Kazakova M. V.², Bogacheva M. A.³, Tankevich Yu. A.³, Glukhova L. Yu.¹, Barletova E. I.¹, Abramov M. O.¹, Mukhin K. Yu.¹, Rudenskaya G. E.⁴

¹Saint Luke's Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy, Moscow, Russia; ²Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ³«Открытый Мир» (Open World) Psychological, Medical, and Social Support Center, Moscow, Russia; ⁴Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

¹13, Borisovskie Prudy, Build. 2, Moscow 115612; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³98, Altufyevskoe Shosse, Build. 2, Moscow 127349; ⁴1, Moskvorechye St., Moscow 115478

The practical introduction of the latest genetic techniques could provide the basis for comorbidity of genetic epilepsies and behavioral disorders with cognitive impairments. This article describes a case of *SNGAP1* mutation in an 8-year-old female patient having symptomatic epilepsy with epileptic eyelid myoclonia and atypical absences, atypical autism with mental retardation. A detailed clinical discussion deals with neurological and mental states, logopedic characteristics, and psychological examination findings, as well as video-EEG monitoring data.

Key words: epilepsy in children; autism, dystonia; ataxia; genome sequencing; video-EEG monitoring.

Contact: Mikhail B. Mironov; mironovmb@mail.ru

Reference: Bobylova M. Yu., Mironov M. B., Kulikov A. V., Kazakova M. V., Bogacheva M. A., Tankevich Yu. A., Glukhova L. Yu., Barletova E. I., Abramov M. O., Mukhin K. Yu., Rudenskaya G. E. A clinical case of *SYNGAP1*, *c2214_2217delTGAG de novo* gene mutations in a girl with epilepsy, mental retardation, autism, and movement disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):34–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-34-40>

Внедрение в практику новейших методов генетических исследований (секвенирование генома, хромосомный микроматричный анализ, сравнительная геномная гибридизация) позволило открыть основу коморбидности генетических эпилепсий и нарушений поведения с когнитивными расстройствами. Клиническая картина данных синдромов, помимо возможности развития эпилепсии, включает различную степень интеллектуального дефицита, симптомы аутизма, двигательные нарушения.

Эпилепсия и наследственные заболевания

Эпилепсия — нередкое проявление наследственных заболеваний. Существует ряд хромосомных аномалий, при которых эпилепсия является облигатным или частым признаком синдрома: парциальная моносомия 15q (синдром Ангельмана), кольцевая 20-я хромосома, трисомия 21 (синдром Дауна), частичная моносомия 4p (синдром Вольфа — Хиршхорна), синдром фрагильной X-хромосомы, синдром Миллера — Дикера, трисомия 12p, кольцевая 14-я хромосома и др. [1–5].

Согласно концепции «врожденного нарушения процессов созревания мозга» (Н. Doose, 2000), некоторые наследственные заболевания сочетаются с «доброкачественными» «идиопатическими» формами эпилепсии. При этом эпилепсия является следствием нарушения созревания мозга. В таких случаях на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) регистрируются доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, а эпилептические приступы могут быть полностью купированы (самопроизвольно или под действием лечения) к пубертатному периоду. Подобное «доброкачественное» течение описано у некоторых пациентов при синдроме Дауна, трисомии X, синдромах Ретта и Ангельмана, кольцевой 20-й хромосомы, фрагильной X-хромосомы [6, 7].

Для диагностики хромосомных синдромов важны характеристика эпилепсии, ее электроклинические критерии: возраст дебюта эпилептических приступов, их характер, частота, распределение по времени суток, возможная склонность к серийному и статусному течению; динамика течения приступов по мере взросления пациента [4, 7].

Аутизм и наследственные заболевания

Понятие «аутизм» было введено в 1911 г. E. Bleuler [8] у взрослых больных шизофренией как «отрыв от реальности вместе с относительным или абсолютным преобладанием внутренней жизни». На начальном этапе перед клиницистами стояла проблема доказательства возможности формирования аутизма у незрелой личности ребенка. Уход от реальности, погружение в хотя и бедный, но собственный мир, нередко ограниченный только однообразной деятельностью, дал основание отнести этот вид расстройств у детей к аутизму по E. Bleuler. Понятие «аутизм» быстро вошло в практику психиатрии и стало широко использоваться применительно не только к шизофрении, но и к другим патологическим состояниям. В 1943 г. L. Kanner [9] использовал термин «аутизм» для описания расстройства, характеризующегося неспособностью детей устанавливать нормальный контакт с людьми и адекватно реагировать на ситуации с первых дней жизни. Почти в это же время, в 1944 г., Н. Asperger [10] употребил термин «аутизм» при описании мальчиков с высоким интеллектом и расстройством способности контактировать с окружающими.

В МКБ-10, адаптированной для практики в Российской Федерации (1995, 1999), выделяют: детский аутизм (F 84.0), атипичный аутизм (F 84.1), синдром Ретта (F 84.2), другое дезинтегративное расстройство детского возраста (F 84.3), гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями (F 84.4), синдром Аспергера (F 84.5), другие общие расстройства развития (F 84.8), общее расстройство развития неуточненное (F 84.9) [11].

В Научном центре психического здоровья РАН аутизм в рамках разных нозологических форм, в том числе при ранней детской шизофрении, длительное время изучался В.М. Башиной [12, 13], Н.В. Симашковой [14, 15]. Была разработана классификация аутистических расстройств в детстве [16]:

1. Детский аутизм эндогенного генеза.

1.1. Синдром Каннера — эволютивный (классический вариант).

1.2. Синдром Аспергера — конституциональный (аутистическая психопатия).

1.3. Детский аутизм процессуальный (при ранней детской шизофрении и других инфантильных психозах).

2. Детский аутизм экзогенного генеза.

2.1. Аутистические расстройства, развивающиеся при органических поражениях ЦНС (при детском церебральном параличе — ДЦП, — после тяжелых травм головного мозга и др.).

2.2. Аутистические психогенные расстройства.

3. Аутистические расстройства при генетически обусловленной (хромосомной, обменной и т. п.) и другой патологии.

3.1. При синдроме Ретта.

3.2. При синдроме Дауна.

3.3. При синдроме ломкой X-хромосомы (X-Fra).

3.4. При фенилкетонурии.

3.5. При факоматозах (туберозный склероз).

3.6. При других заболеваниях.

4. Аутистические расстройства неустановленного генеза.

К основным диагностическим критериям расстройств аутистического спектра по МКБ-10 (1994) относят:

- качественные нарушения социального взаимодействия;

- качественные изменения коммуникации;
- ограниченные и повторяющиеся стереотипные шаблоны в поведении, интересах, деятельности;

- наличие неспецифических проблем (страхи, возбуждение, нарушения сна и приема пищи, приступы ярости, агрессия, самоповреждения);

- манифестация симптомов до 3-летнего возраста.

Считается, что расстройства аутистического спектра (РАС) определяются комплексным воздействием ряда экзогенных (токсические, инфекционные, гипоксические, психогенные и т. д.) и эндогенных факторов, в том числе генетических. Рассматриваются биологические гипотезы РАС (генетические, дизнейроонтогенетические, нейрхимические, опиоидная, иммунологические, в том числе аутоиммунная), а также «аффективная» и «когнитивная» теории [15].

Несмотря на противоречивость данных о механизмах формирования аутизма, ряд авторов склоняется к общему выводу, что причиной аутизма является аномальное развитие мозга, которое начинается до рождения и наиболее отчетливо проявляется только в конце младенческого периода [17].

Психологический подход рассматривает аутизм как сложную модель психического дизонтогенеза (нарушения развития). По классификации В.В. Лебединского [18], аутистический тип дизонтогенеза базируется на асинхронии развития. Иногда аутизм сочетается с проявлениями других типов дизонтогенеза

Сложность диагностики и описания аутистического развития связана с тем, что нарушения при РАС охватывают практически все сферы развития ребенка — моторную, речевую, когнитивную, эмоциональную, коммуникативную. Во многих случаях аутистический синдром у детей наблюдается при сложном сочетании различных этиологических факторов, поэтому возможны варианты сочетания в развитии разных типов отклоняющегося развития [18].

Аутизм при генетических и хромосомных нарушениях хорошо изучен. Часто аутизм встречается при синдроме фрагильной X-хромосомы (25–47% случаев), синдроме Дауна (5–10%), туберозном склерозе (16–48%), а также син-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

дромах Ангельмана, Жубера, Коэна, эпилептических энцефалопатиях, особенно, синдроме Веста [19, 20].

Хромосомные и генетические аномалии настолько часты при аутизме, что в настоящее время именно с реализацией патологических генов связана кортикально-дисконнективная модель данного расстройства: аномальное развитие нейрона и аномальное формирование синапса → нарушение процессов возбуждения/торможения в развивающемся мозге → нарушение развития коммуникативной сферы, речевого развития, самоконтроля [21].

Приводим клинический случай микроделеции гена *SYNGAP1* у девочки 8 лет с миоклоническими абсансами, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями (дистонией и атаксией при ходьбе). Представленный случай — 11-я в мире, по данным OMIM, мутация гена *SYNGAP1* [22].

Большая Д., 8 лет, последние 4 года наблюдается в Институте детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки в связи с эпилепсией (миоклонические абсансы), грубой задержкой психоречевого развития и особенностями общения. Диагностический поиск проводился на протяжении всего периода наблюдения одновременно с подбором антиэпилептических препаратов (АЭП) в сочетании с коррекционными занятиями.

Диагноз: генерализованная эпилепсия с атипичными абсансами с миоклоническим компонентом и эпилептическим миоклонусом век. Атипичный аутизм с умственной отсталостью.

Отстает в развитии (говорит отдельные слова, простые фразы из двух слов). Тяжело вступает в общение, избирательно контактная, от стеснения может вести себя демонстративно — плеваться, показывать язык. Часто делает вид, что не слышит. Капризная, упрямая вплоть до падения на пол, упирается, может что-то бросить, топает ногами, не понимает правил поведения. Отказывается самостоятельно одеваться, выполнять гигиенические мероприятия, сама в туалет не идет, терпит «до последнего». Самостоятельно ест только то, что нравится, аппетит избирательный, плохо жует.

Наследственность по эпилепсии, психозам не отягощена.

Девочка родилась от 2-й нормально протекавшей беременности у матери 26 лет, от первых срочных (на 39-й неделе) стремительных родов. При рождении масса тела — 3120 г, рост — 49 см, окружность головы — 34 см, оценка по шкале Апгар — 8/8б. Моторное развитие протекало с задержкой: села в 8 мес, пошла в 1 год 6 мес, речевое развитие — с грубой задержкой: слова начала произносить с 1 года, неактивно, слова появлялись и пропадали, фразы говорит с 5–6 лет. С 2 лет просилась в туалет. По поводу отставания в развитии неоднократно получала стимулирующие препараты под наблюдением невролога.

С раннего возраста избирательно контактная, но к общению с детьми всегда стремилась, росла неусидчивой, требовательной. В возрасте 2–3 лет кусала себя, когда злилась. Игрушками интересовалась выборочно, в основном музыкальными. Любила играть со струей воды, если что-то хотела, брала руку взрослого и указывала ей, сама не показывала. Любила смотреть, когда кто-то лепит, рисует, сама это делать отказывалась до 5-летнего возраста. Боялась резких звуков (фена), яркого света, стричь ногти, волосы (боится до сих пор). С 4,5 лет обучалась в комбинированном детском саду, в группе для детей с задержкой психоречевого развития, была там самой тяжелой по состоянию: не хотела одеваться, раздеваться, не просилась в туалет. Воспитателей выделяла, с детьми

могла общаться непродолжительное время, к занятиям привлекалась. Дома или по дороге домой отмечались истерики.

С 2 лет при проведении рутинного ЭЭГ-исследования регистрировалась эпилептиформная активность, приступов не наблюдалось.

В 5 лет дебютировали эпилептические приступы в виде эпилептического миоклонуса век, в связи с чем был назначен препарат вальпроевой кислоты, приступы купировались. На фоне АЭП отмечены побочные эффекты в виде вялости, снижения аппетита и массы тела. В связи с низкой комплаентностью родителей пациентки препарат вальпроевой кислоты был отменен. Родители аргументировали отказ от приема АЭП выраженными побочными реакциями лечения и отсутствием положительной динамики: несмотря на ремиссию приступов, отмечены замедление психоречевого развития, нарастание поведенческих нарушений. После отмены вальпроата приступы эпилептического миоклонуса век продолжались, и через несколько месяцев родители вновь обратились к эпилептологу. При продолженном видео-ЭЭГ-мониторинге отмечались: фотопароксизмальная реакция, диффузная полипик-волновая активность с акцентом в лобных отведениях, атипичные абсансы с миоклоническим компонентом, эпилептический миоклонус век. После разъяснения ситуации родители согласились на лечение препаратом вальпроевой кислоты в другой форме. Приступы купировались на несколько месяцев, затем возобновились с меньшей интенсивностью. Поскольку повышенные дозы вальпроата родителями категорически отвергались, пациентка переведена на леветирацетам в средней терапевтической дозе. Клинически приступов не отмечалось.

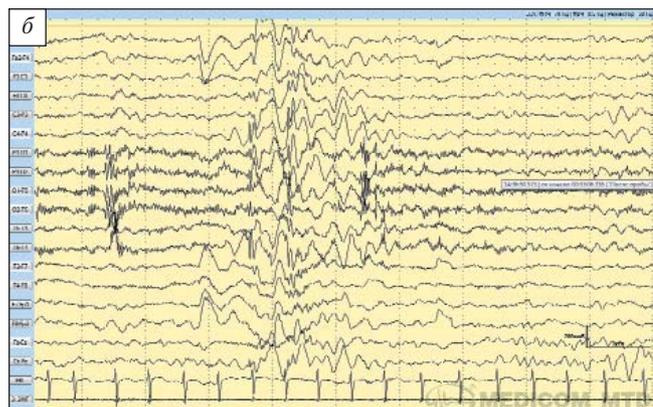
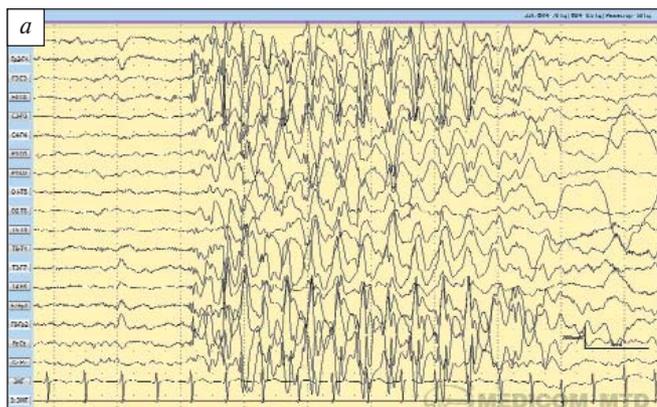
В возрасте 7 лет возник вопрос о выборе вида и формы обучения. В связи с этим одновременно с лечением у эпилептолога ребенку проводили подбор корректоров поведения (рисполепт, а затем терален) с учетом явлений аутизма и задержки развития, а также занятия с врачом лечебной физкультуры (ЛФК) для уменьшения выраженности атаксии и укрепления мышц туловища. За 6 мес девочка прибавила 5 кг, приступы участились.

При обследовании: дефицит массы тела, нарушение осанки; гиперсаливация; диффузная мышечная гипотония с элементами дистонии и пластического гипертонуса.

Тревожится в новой обстановке, поначалу не хочет заходить в кабинет, боязливо прячется за родителей, требует длительного периода адаптации. Неловкая, походка неуверенная, периодически привстает на носки, в кистях рук отмечаются атетозоподобные движения, поднимает и удерживает руки на уровне живота, груди, стереотипно потряхивает ими, манерна, чудаковата. Рот полуоткрыт, наблюдается слюнотечение.

С побуждением, сопротивлением идет на контакт, сенситивна. Визуальный контакт нестойкий, взгляд бывает пристальным, осмысленным. Требуется побуждения к совместной деятельности, с посторонней помощью называет предметы по картинкам, в игровой комнате ходит только с матерью, сама игрушки не берет, пытается делать это опосредованно рукой матери.

Настроение лабильное, эмоционально однообразно, отмечаются гримасы в лицевой мускулатуре, иногда помаргивает. Речь бедная, словами пользуется мало, разные предметы может называть одним словом, запас знаний и представлений об окружающем снижен, 4-й лишний не выделяет, пресыщается. Более благодушной становится к концу осмотра, улучшается визуальный контакт, говорит «пока».



Пациентка Д., 7 лет: а — при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга в состоянии бодрствования зарегистрирован атипичный абсанс, сопровождающийся на ЭЭГ появлением диффузного низкой степени билатеральной синхронизации разряда, частотой 2,5–3 Гц, с региональным началом в правой лобной области; б — после прикрывания глаз на ЭЭГ регистрируется появление биоквипито-парието-темпорального разряда с последующим диффузным распространением

Вступает в контакт избирательно, после длительного периода адаптации. В дальнейшем, при заинтересованности, взаимодействует и принимает помощь взрослого. После адаптации проявляет себя расторможенной, не удерживающейся на месте. Временами негативна, иногда производит впечатление растерянной. Походка своеобразная, дистоническая, во временами нормализуется. Лицо гипомимичное.

Продуктивная деятельность снижена, неустойчива — быстро пресыщается любой целенаправленной деятельностью. Снижены темповые характеристики мыслительного процесса. Отмечаются колебания работоспособности, при общей тенденции к ее недостаточности. Критичность снижена, положительные оценки воспринимает адекватно, проявляет радость, но быстро истощается. Внимание неустойчиво, что требует частого переключения на другой вид деятельности. Отмечается недостаточный объем запоминания. При выполнении заданий наибольшее затруднение испытывает при переносе на плоскость объема и подборе аналогий. Хорошо выполняет задание по образцу, принимает помощь, пытается проецировать задание «на себя».

Речь бедная, смазанная, с элементами элективного мутизма. Нарушена и недостаточна коммуникативная функция речи.

В интеллектуальном развитии отмечается грубое отставание. Познавательный интерес сильно редуцирован и отличается высокой избирательностью. Кругозор ограничен, знания даже об окружающем открытчны и бессистемны. Нарушение коммуникации близко к степени социальной дезадаптации.

Импрессивная речь сформирована на бытовом уровне и частично на уровне лексических тем: «овощи», «фрукты», «игрушки», «семья».

Экспрессивная речь бедная, представлена простой фразой при высокой мотивации ребенка (не более 3–4 слов в предложении). Употребляет в речи существительные и местоимения (мой, моя, мои), согласовывает существительные и числительные (до 3). Объем понимания речи снижен в момент абсансов.

Фонематическое восприятие и воспроизведение недостаточно сформированы. Дифференциация сходных по образванию языковых фонем отсутствует.

Темп речи ускоренный, часто употребляет слоги как замены слов. Ритмическая сторона выдерживается в словах одно- и двусложных, в словах сложно-структурных требует помощи взрослого.

Видео-ЭЭГ-мониторинг: фотопароксизмальная реакция, полипик-волновая активность со свойством к диффузному распространению. Регистрируются атипичные абсансы с миоклоническим компонентом и эпилептический миоклонус век. Приступы провоцировались закрыванием глаз (см. рисунок, а, б).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и ангиография головного мозга — без патологии.

Генетическое обследование:

- кариотип (РФ): 46,XX, НЕТ 15q11.2;
- флуоресцентная гибридизация in situ (РФ): исключены синдромы Ретта, Ангельмана, GLUT1;
- хромосомный микроматричный анализ (США): норма;
- секвенирование всего генома, сравнительная геномная гибридизация (США, Medical Genetics Laboratories, Baylor): SYNGAP1, c2214_2217delTGAG, de novo, гетерозиготная.

На основании данных анамнеза, клинических, электроэнцефалографических и МРТ особенностей, а также с учетом результатов генетического обследования установлен диагноз: синдром SYNGAP1 (Synaptic RAS-GTP-ase-activating protein 1, синоним: умственная отсталость, аутосомно-доминантная 5-го типа — АД-УМО-5). Симптоматическая эпилепсия с эпилептическим миоклонусом век и атипичными абсансами. Атипичный аутизм с умственной отсталостью.

Назначено лечение: кеппра (сироп) 1500 мг/сут в 2 приема. Рисполепт 2 мг/сут в 2 приема; переносимость препарата хорошая, однако отмечались быстрая прибавка массы тела и учащение миоклоний век. В связи с этим принято коллегиальное решение заменить рисполепт на терален как более слабый атипичный нейролептик.

Посещает занятия с логопедом-дефектологом, нейропсихологом, врачом ЛФК.

Обсуждение

В реализации синдрома SYNGAP1 задействован ген SYNGAP, локус 6p21.32, OMIM603384.

АД-УМО-5 характеризуется интеллектуальной недостаточностью средней или средней степени с задержкой психомоторного развития в первые 6 лет жизни. Непостоянным проявлением синдрома являются: эпилепсия (описаны различные виды приступов), аутизм, микроцефалия [23]. МРТ в норме.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Характеристика 10 пациентов с мутацией *SYNGAP1*, по данным OMIM на октябрь 2013 г., включая собственные наблюдения [22]

Мутация	Фенотип
<i>SYNGAP1, LYS138TER</i>	Ж., умственная отсталость
<i>SYNGAP1, ARG579TER</i>	То же
<i>SYNGAP1, 1-BP DEL, 2438T</i>	« »
<i>SYNGAP1, 501, G-A, -1</i>	М., тяжелая умственная отсталость, эпилепсия, нарушения сна, отсутствие речи, нормальный фенотип
<i>SYNGAP1, 1-BP DEL, 2677C</i>	Ж., 8 мес, грубая задержка психомоторного развития, эпилепсия, возбудимость. МРТ – норма
<i>SYNGAP1, IVS13DS, G-A, +1</i>	М., 13 лет, среднетяжелая умственная отсталость, нарушения поведения и настроения
<i>SYNGAP1, TRP362ARG</i>	М., 3,5 года, умственная отсталость, эпилепсия, аутизм
<i>SYNGAP1, PRO562LEU</i>	Ж., 4 года, умственная отсталость, аутизм
<i>SYNGAP1, TRP267TER</i>	Ж., 26 лет, аутизм, эпилептическая энцефалопатия. Атипичные абсансы с 3 лет, позже – атонические, диалептические, миоклонические приступы, регресс
<i>SYNGAP1, ARG143TER</i>	Ж., 7 лет, аутизм, эпилептическая энцефалопатия, задержка развития, атипичные абсансы с 10 мес, миоклонии век, регресс
<i>SYNGAP1, c2214_2217delTGAG</i> (собственное наблюдение)	Ж., 7 лет, умственная отсталость, аутизм, эпилепсия – атипичные абсансы, эпилептический миоклонус век с 3 лет

F.F. Hamdan и соавт. [24] идентифицировали три различные мутации *de novo SYNGAP1* в гетерозиготном состоянии у 3 из 94 пациентов с умственной отсталостью. У данных пациентов отмечались глобальная задержка развития, в том числе моторного, гипотония, грубая задержка речевого развития, отсутствие грубых аномалий развития. Авторы выделили такие непостоянные проявления, как косоглазие, эпилепсия (с хорошим ответом на препараты), аутизм. Позже мутации *SYNGAP1* идентифицированы у 9 из 142 пациентов с аутизмом и у 6 из 143 пациентов с шизофренией.

При дальнейшем наблюдении за своими пациентами F.F. Hamdan и соавт. [25] отметили поведенческие особенности аутистического спектра – отказ от общения с другими детьми, импульсивность, колебания настроения, упрямство.

M.H. Berguer и соавт. [26] описали 5 пациентов с мутацией *SYNGAP1*. Все дети развивались с задержкой на 1-м году жизни, затем наблюдался выраженный интеллектуальный дефицит. У 4 пациентов отмечалась эпилепсия, у 3 – аутизм.

G.L. Carvill и соавт. [27] обследовали 500 пациентов с эпилептическими энцефалопатиями методом секвенирования генома, при этом у 5 пациентов выявлена мутация *SYNGAP1*. На основании собственных наблюдений авторы заключают, что мутация *SYNGAP1* является причиной эпилептических энцефалопатий в 1% случаев. Клиническая картина эпилепсии у пациентов с эпилептической энцефалопатией, тяжелой умственной отсталостью и расстройством аутистического спектра включала: в одном случае атипичные абсансы в сочетании с атоническими, диалептическими и миоклоническими приступами, в другом – абсансы в сочетании с миоклониями, в третьем – полиморфные приступы с дебютом на 1-м году жизни.

L.L. Klitten и соавт. [28] описали случай транслокации *SYNGAP1* у пациента с интеллектуальной недостаточностью, нарушениями речи и эпилепсией с миоклоническими абсансами.

K. Writzl и A.C. Knecht [29] представили случай микроделеции 6p21.3 с вовлечением гена *SYNGAP1* с клиническими проявлениями в виде умственной отсталости, эпилепсии, грубого недоразвития речи.

J.P. Clement и соавт. [30] установили, что мутации *SYNGAP1* поражают глутаматергические синапсы в гиппокампах в первые недели после рождения. Выявлены аномалии размера, формы шипиков, снижение их подвижности и нарушения выпуска нейромедиаторов. Повышена активность глутаматных рецепторов. *SYNGAP1* отвечает за баланс возбуждения/торможения в гиппокампе, в результате мутации повышаются электрическая возбудимость нейрона и вероятность эпилептических приступов. Происходят изменения в нейрональных сетях, которые поддерживают функции гнозиса и поведенческих реакций (например, в гиппокампе), что, вероятно, приводит к интеллектуальному недоразвитию и нарушению памяти. Эти исследования выявили связь аномального созревания глутаматных синапсов в период развития мозга и формирования стойкого дефекта поведения.

Клиническая картина у ранее описанных пациентов представлена в таблице.

Анамнез заболевания у нашей пациентки иллюстрирует невероятную сложность дифференциального диагноза эпилептических энцефалопатий и хромосомных нарушений при отсутствии изменений на МРТ. При эпилептических энцефалопатиях когнитивные и поведенческие нарушения возникают как следствие неконтролируемых приступов и эпилептиформной активности высокого индекса. Напротив, хромосомная или генетическая аномалия вызывает у пациента и эпилепсию, и двигательные нарушения, и расстройства поведения аутистического спектра с интеллектуальным дефицитом или без него [26]. При этом мутации могут возникать как *de novo*, так и наследоваться с низкой пенетрантностью и различной экспрессивностью [22]. Атипичные абсансы и эпилептический миоклонус век могут выявляться не только при данной патологии, но и при дру-

гих генетических и хромосомных заболеваниях — при синдромах Ангельмана, трипло Х, Дауна, туберозном склерозе и др. [4, 31, 32].

После верификации генетического дефекта тактика лечения у нашей пациентки не претерпела изменений. Однако стал возможен анализ данных литературы, касающихся коррекционных и развивающих занятий с пациентами, имеющими мутацию *SYNGAP1*. Врачам и родителям стал яснее прогноз, появилась возможность сравнить результаты лечения с представленными в литературе [33]. Можно заключить, что наша пациентка обладает наименьшей степенью умственной отсталости и единственная из всех описанных посещает учебное заведение. Более того, по мере проведения занятий с дефектологом и врачом ЛФК у ребенка продолжается процесс развития. Наиболее вероятное объяснение этого факта — эффективность российской коррекционной педагогики, однако обсуждение этого вопроса выходит за рамки данной статьи.

Какова же ценность точного диагноза на основании дорогостоящих генетических анализов, ряд которых не проводится в Российской Федерации? Точный (генетический) диагноз определяет программу лечения (выбор препарата!), прогноз как консервативной и оперативной терапии эпилепсии, так и в целом жизни ребенка. Также важен прогноз дальнейшего деторождения для родителей — риск повторного рождения ребенка с мутацией *SYNGAP1* составляет не более 3%. Кроме того, здесь есть и чисто академический интерес: пополнение базы данных ОММ, что имеет высокую практическую ценность.

Генетические исследования актуальны с научной точки зрения, поскольку позволяют объяснить коморбидность эпилепсии с нарушениями развития, понять патогенез. В будущем для лечения таких нарушений предполагается использовать синтез АЭП и нейролептиков-антипсихотиков, направленных непосредственно на мишень — патологический белок синапсов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов МБ, Мухин КЮ, Кузина НЮ и др. Синдром Ангельмана. Клинический случай. Русский журнал детской неврологии. 2009;4(1):52–62. [Mironov MB, Mukhin KYu, Ruzina NYu, et al. Angelman syndrome. A case report. *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2009;4(1):52–62. (In Russ.)]
2. Миронов МБ, Мухин КЮ, Глухова ЛЮ и др. Эпилепсия у пациентов с синдромом Дауна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(5–2):92–6. [Mironov MB, Mukhin KYu, Glukhova LYu, et al. Epilepsiya u patsientov s sindromom Dauna. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(5–2):92–6. (In Russ.)]
3. Михайлова СВ, Воскобоева ЕЮ, Захарова ЕЮ и др. Клинический полиморфизм тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (синдрома Драве), обусловленной мутациями в гене *SCN1A*. Русский журнал детской неврологии. 2011;6(4):3–12. [Mikhaylova SV, Voskoboeva EYu, Zakharova EYu, et al. Clinical polymorphism of severe myoclonic epilepsy in infancy (dravet syndrome), caused by mutations in gene *scn1a*. *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2011;6(4):3–12.]
4. Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Эпилептические энцефалопатии при наследственных заболеваниях и хромосомных аномалиях. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: АртСервис Лтд; 2011. С. 427–547. [Mukhin KYu, Petrukhin AS, Kholin AA. Epileptic encephalopathies at hereditary diseases and chromosomal anomalies. In: *Epilepticheskie entsefalopatii i skhoznie sindromy u detei*. Moscow: ArtServis Ltd; 2011. P. 427–547.]
5. Тысячина МД, Мухин КЮ, Какаулина ВС и др. Эпилептические приступы при синдроме трисомии Х (описание случая). Русский журнал детской неврологии. 2009;4(4):38–47. [Tsyachina MD, Mukhin KYu, Kakaulina VS, et al. Epileptic seizures in triplo-x syndrome (A Clinical Case). *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2009;4(4):38–47. (In Russ.)]
6. Мухин КЮ. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия. Русский журнал детской неврологии. 2012;7(1):3–20. [Mukhin KYu. Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, therapy. *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2012;7(1):3–20.]
7. Мухин КЮ, Миронов МБ, Петрухин АС. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Москва: Системные решения; 2014. 376 с. [Mukhin KYu, Mironov MB, Petrukhin AS. Epileptic syndromes. *Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. [Diagnostics and therapy. Guide for doctors]. Moscow: Sistemnye resheniya; 2014. 376 p.]
8. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig und Wien: Franz Deuticke; 1911.
9. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;(2):217–50.
10. Asperger H. Die «Autistischen Psychopathen» im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1944;117:76–136.
11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-Х). Десятый пересмотр. Казань: Медицина; 2003. 2440 с. [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em (МКБ-Х) [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10]. Desyatyi peresmotr. Kazan': Meditsina; 2003. 2440 p.]
12. Башина ВМ. Аутизм в детстве. Москва: Медицина; 1999. 240 с. [Bashina VM. *Autizm v detstve* [Autism in the childhood]. Moscow: Meditsina; 1999. 240 p.]
13. Башина ВМ. Ранняя детская шизофрения: статика и динамика. Москва: Медицина, 1980. 248 с. [Bashina VM. *Ranniyaya detskaya shizofreniya: statika i dinamika* [Early children's schizophrenia: statics and dynamics]. Moscow: Meditsina, 1980. 248 p.]
14. Симашкова НВ. Атипичный аутизм в детском возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2006. 44 с. [Simashkova NV. *Atipichnyi autizm v detskom vozraste* [Atypical autism at children's age]. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow; 2006. 44 p.]
15. Симашкова НВ. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство. Москва: Авторская академия; 2013. 264 с. [Simashkova NV. *Frustration of an autisticheskoy range at children*. *Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo* [Scientific practical guidance]. Moscow: Avtorskaya akademiya; 2013. 264 p.]
16. Тиганов АС, Башина ВМ. Современные подходы к пониманию аутизма в детстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(8):4–13. [Tiganov AS., Bashina VM. Current approaches to understanding of autism in childhood. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(8):4–13. (In Russ.)]
17. Ремшмидт Х. Аутизм. В кн.: Клинические проявления, причины и лечение. Москва: Медицина; 2003. 120 с. [Remshmidt Kh. *Autizm*. In: *Klinicheskie proyavleniya, prichiny i lechenie* [Clinical manifestations, reasons and treatment]. Moscow: Meditsina; 2003. 120 p.]
18. Зверева НВ, Горячева ТГ. Клиническая психология детей и подростков. Учебник для студентов учреждений высшего профессионального образования. Москва: Издательский центр «Академия»; 2013. 272 с. [Zvereva NV, Goryacheva TG. *Clinical psychology of children and teenagers*. *Uchebnik dlya studentov uchrezhdenii vysshego professional'nogo obrazovaniya* [The textbook for students of establishments of higher education]. Moscow:

- Izdatel'skii tsentr «Akademiya»; 2013. 272 p.]
19. Pandolfo M. Pediatric Epilepsy Genetics. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(2):137–45. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32835f19da.
20. Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2006;140(19):2063–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.31416>.
21. Бобылова МЮ, Печатникова НЛ. Генетика аутизма (обзор зарубежной литературы). *Русский журнал детской неврологии*. 2013;8(3):31–45. [Bobylova MYu, Petchatnikova HL. Genetics of autistic disorder (review of foreign literature). *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2013;8(3):31–45. (In Russ.)]
22. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). An online catalog of human genes and genetic disorders. Available from: <http://www.omim.org/entry/603384>
23. Brooks-Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain Dev*. 2010;32(9):731–8. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.04.010. Epub 2010 May 31.
24. Hamdan FF, Gauthier J, Spiegelman D, et al. Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. *New Eng J Med*. 2009;360(6):599–605. DOI: 10.1056/NEJMoa0805392.
25. Hamdan FF, Daoud H, Piton A, et al. De novo SYNGAP1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism. *Biol Psychiatry*. 2011;69(9):898–901. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.11.015. Epub 2011 Jan 15.
26. Berryer MH, Hamdan FF, Klitten L, et al. Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency. *Hum Mutat*. 2013;34(2):385–94. DOI: 10.1002/humu.22248. Epub 2012 Dec 12..
27. Carvill GL, Heavin, SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nature Genet*. 2013;45(7):825–30. DOI: 10.1038/ng.2646. Epub 2013 May 26.
28. Klitten LL, Moller RS, Nikanorova M, et al. A balanced translocation disrupts SYNGAP1 in a patient with intellectual disability, speech impairment, and epilepsy with myoclonic absences (EMA). *Epilepsia*. 2011;52(12):e190–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03304.x. Epub 2011 Nov 2.
29. Writzl K, Knecht AC. 6p21.3 microdeletion involving the SYNGAP1 gene in a patient with intellectual disability, seizures, and severe speech impairment. *Am J Med Genet A*. 2013 Jul;161A(7):1682–5. DOI: 10.1002/ajmg.a.35930. Epub 2013 May 17.
30. Clement JP, Aceti M, Creson TK, et al. Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell*. 2012;151(4):709–23. DOI: 10.1016/j.cell.2012.08.045.
31. Миронов МБ. Эпилептический миоклонус век (лекция). *Русский журнал детской неврологии*. 2010;5(4):29–38. [Mironov MB. Epileptic eyelid myoclonia (a lecture). *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2010;5(4):29–38. (In Russ.)]
32. Миронов МБ, Мухин КЮ. Атипичные абсансы – распространенность, электроклинические и нейровизуализационные характеристики. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(6–2):18–26. [Mironov MB, Mukhin KIu. Atypical absences: prevalence, electroclinical and neuroimaging characteristics. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(6–2):18–26. (In Russ.)]
33. Zollino M, Gurrieri F, Orteschi D, et al. Integrated analysis of clinical signs and literature data for the diagnosis and therapy of a previously undescribed 6p21.3 deletion syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2011 Feb;19(2):239–42. DOI: 10.1038/ejhg.2010.172. Epub 2010 Dec 1.

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.

Смирнов А.А., Густов А.В., Копишинская С.В., Антонова В.А.

Кафедра неврологии, психиатрии и наркологии ФПКВ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
603950, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1

Преддементные состояния и деменция у лиц молодого возраста

Деменции в молодом возрасте встречаются значительно реже, чем у лиц старших возрастных групп. Однако наибольший процент обратимых форм деменции наблюдается у молодых пациентов. Диагностика когнитивных нарушений у данной категории пациентов позволяет на ранней стадии определить основное заболевание и провести адекватную терапию. Изложены особенности клинических проявлений наиболее часто встречающихся в молодом возрасте деменций и возможности их ранней диагностики. Описаны собственные клинические наблюдения деменции у больных нейроСПИДом, болезнью Гентингтона, рассеянным склерозом.

Ключевые слова: деменция; нейроСПИД; рассеянный склероз; болезнь Гентингтона; молодой возраст.

Контакты: Александр Васильевич Густов; gustovav@mail.ru

Для ссылки: Смирнов А.А., Густов А.В., Копишинская С.В., Антонова В.А. Преддементные состояния и деменция у лиц молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):41–43.

Predementia states and dementia in young people

Smirnov A.A., Gustov A.V., Kopishinskaya S.V., Antonova V.A.

*Department of Neurology, Psychiatry, and Narcology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia
10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod 603950*

Dementias are much more rarely encountered in young than in older people. However, the highest percentage of dementias is reversible in young patients. The diagnosis of cognitive impairments in this patient category makes it possible to identify the underlying disease and to perform adequate therapy at their early stage. The clinical features of dementias that are most common at a young age and the possibilities of their early diagnosis are covered. The authors describe their own clinical observations in patients with neuroAIDS, Huntington's disease, or multiple sclerosis.

Key words: dementia; neuroAIDS; multiple sclerosis; Huntington's disease; young age.

Contact: Aleksandr V. Gustov; gustovav@mail.ru

Reference: Smirnov A.A., Gustov A.V., Kopishinskaya S.V., Antonova V.A. Predementia states and dementia in young people. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):41–43.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-41-43>

Деменция — не только медицинская, но и важная социальная проблема, поскольку такие пациенты исключены из активной жизни, а накопленный ими профессиональный и интеллектуальный потенциал не используется в интересах общества. Неизлечимые формы деменции тяжелым бременем ложатся на родственников заболевших. В подавляющем большинстве случаев деменция развивается у пациентов пожилого и старческого возраста, часто страдающих сосудистыми и дегенеративными заболеваниями, в первую очередь болезнью Альцгеймера (БА) [1]. Значительно реже умеренные когнитивные нарушения (КН) и деменция возникают у молодых пациентов (до 45 лет).

Диагностика деменции остается трудной задачей и требует совместных усилий неврологов, психиатров, нейропсихологов. В многообразных определениях синдрома деменции можно выделить пять общих положений: 1) когнитивные (интеллектуальные) способности должны снижаться по сравнению с исходным (т. е. существовавшим до заболевания) уровнем; 2) когнитивный дефект должен быть диффузным или по крайней мере охватывать несколько (а не одну) когнитивных сфер (память, речь, праксис, внимание, мышление, ориентация, зрительно-пространственные функции и т. д.); 3) КН должны затруднять повседневную (профессиональную или бытовую) деятельность, а не только выполнение нейропсихологических тестов; 4) причиной КН должно выступать определенное органическое (структурное

или метаболическое) поражение головного мозга; 5) должны быть исключены иные психические расстройства, способные повлечь за собой нарушение когнитивных функций (спутанность сознания, делирий, депрессия и т. д.) [2, 3].

Как правило, КН у молодых пациентов развиваются на фоне более или менее отчетливой очаговой неврологической симптоматики. Ряд заболеваний, дебютируя с мнестических и других КН, постепенно прогрессируют. Начальные симптомы КН протекают под маской астенических проявлений и характеризуются снижением инициативы, активного внимания, сужением круга интересов, общей слабостью. Все это негативно влияет на бытовое и профессиональное функционирование пациента, что могут подтвердить его родственники и сослуживцы.

Алгоритм врачебных действий при обращении пациента с жалобами на снижение памяти, затрудняющее повседневную жизнь, сводится к следующему: 1) объективизация проявлений КН и степени их выраженности; 2) определение наиболее вероятных этиологических факторов КН; 3) выявление имеющихся неврологических и соматических синдромов; 4) составление индивидуального плана медикаментозного лечения.

Для диагностики деменции применяются специальные тесты и шкалы, которые позволяют дифференцировать субъективные симптомы от реально существующих стойких проявлений начальной фазы когнитивного дефицита [4].

Наиболее распространена краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), которая предназначена для диагностики дегенеративных типов деменции. Однако у пациентов с преддементными состояниями и начальной стадией деменции она недостаточно информативна. В клинической практике для скрининга, помимо КШОПС, используют тест рисования часов, тест на семантическую речевую активность, запоминания 5 или 10 слов [5].

В молодом и среднем возрасте КН могут развиваться при сахарном диабете, васкулитах, диффузных заболеваниях соединительной ткани, алкоголизме, рассеянном склерозе, нейросифилисе, нейрСПИДе, нейроборрелиозе, гепатоцеребральной дегенерации, гипотиреозе, эфедриновой энцефалопатии, CADASIL, ювенильной форме болезни Гентингтона, болезни Паркинсона с ранним началом, нормотензивной гидроцефалии, резистентной эпилепсии с частыми приступами, дефиците витамина В₁₂ [6, 7]. Ятрогенные деменции могут возникать при длительном бесконтрольном приеме нейролептиков, антиконвульсантов, седативных, снотворных, антихолинергических препаратов [8].

Проводилось несколько популяционных исследований, посвященных эпидемиологии деменции в молодом возрасте. Так, в двух районах Лондона распространенность деменции, которая развивалась у пациентов 30 лет и старше, составила 54 на 100 тыс. населения. БА является наиболее распространенной деменцией, далее идут сосудистые заболевания и лобно-височная деменция [9, 10].

Клинические признаки заболеваний, сопровождающихся деменцией, у молодых пациентов отличаются от таковых в пожилом возрасте. Аутосомно-доминантная семейная форма БА чаще встречается у лиц с ранним началом деменции и, как правило, сопровождается миоклониями, афазией, агнозией, апраксией. Спорадические случаи БА у лиц моложе 50 лет наблюдаются редко. У пациентов с делециями пресенилина 1 и некоторыми точечными мутациями спастический парализ может развиваться до дебюта КН, иногда наблюдается мозжечковая атаксия. Лобно-височная деменция отмечается в основном у молодых пациентов, что может быть связано с высокой пенетрантностью: семейные случаи составляют около 20–40% [9].

В течение 3–6 мес после инсульта, перенесенного в молодом возрасте, у пациентов также может развиваться деменция. Инсульт повышает вероятность возникновения деменции в 4–9 раз [11].

Для нормотензивной гидроцефалии характерна клиническая триада в виде деменции, лобной дисбазии («апраксии ходьбы») и недержания мочи в сочетании с выраженной внутренней гидроцефалией. При подобных изменениях констатируют уже развернутую стадию болезни. Однако диагностика начального этапа нормотензивной гидроцефалии затруднительна. Как правило, нарушения походки предшествуют КН, а нарастание расширения боковых желудочков мозга при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет заподозрить данную патологию.

К обратимым формам относятся дисметаболические деменции при гипотиреозе, дефиците витамина В₁₂, хронической печеночной недостаточности при циррозе печени. При гипотиреозе когнитивная дисфункция проявляется замедленностью мышления, нарушением внимания, оперативной памяти и сочетается с аффективными и мозжечковыми расстройствами.

К редким причинам деменции относятся лейкоцистозии, спиноцеребеллярные атаксии (особенно 2, 12-го и 17-го типов), паранеопластические синдромы, прионные заболевания, синдром X-сцепленной атаксии и тремора, митохондриальные болезни, поверхностный сидероз, лизосомные болезни накопления, болезнь Нимана – Пика типа С, множественные системные атрофии, болезнь Александра, целиакия [5].

Для уточнения генеза КН у молодых пациентов выполняют клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня мочевины и креатинина, антифосфолипидных антител, серологические исследования, ревматологические пробы, исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), уровня гормонов щитовидной железы (Т₃, Т₄, ТТГ), крови и ЦСЖ на ВИЧ и сифилис, а также МРТ, электроэнцефалографию, рентгенографию грудной клетки. В настоящее время в связи с возрастанием числа ВИЧ-инфицированных лиц можно прогнозировать увеличение частоты СПИД-деменции, ВИЧ-энцефалопатии.

МРТ используется для решения двух основных задач: 1) выявление потенциально курательных заболеваний, способных привести к развитию КН (нормотензивная гидроцефалия, хроническая субдуральная гематома, опухоль, артериовенозная мальформация); 2) установление локализации и выраженности атрофических изменений мозговой ткани и признаков цереброваскулярного заболевания [12].

Приводим собственные клинические наблюдения.

Наблюдение 1.

Больная С., 30 лет, бухгалтер, обратилась за медицинской помощью в мае 2011 г. с жалобами на периодическую головную боль, дрожание правой руки, изменение почерка, нарушение памяти, слабость в левых конечностях, неустойчивость при ходьбе. Давность заболевания – 4 мес. Первыми признаками болезни были раздражительность, невозможность сосредоточиться, нарушение запоминания текущей информации. Пациентка не могла выполнять прежний объем работы. Перенесенные заболевания – операции по поводу фурункулов лица, правой ягодичной области в 2010 г. Венерические болезни, вредные привычки отрицала.

При осмотре больная дезориентирована во времени, некритична. Выявлены снижение объема кратковременной памяти, конфабуляции; нарушение зрительно-пространственного знозиса, кинетического праксиса. Имелись речевые perseverации, истинные зрительные галлюцинации, нарушение функции планирования, обобщения, абстрагирования. Хореический гиперкинез мышц шеи, гемитрemor справа, сила в левых конечностях снижена до 3 баллов, левосторонняя гемигипестезия, выраженная смешанная атаксия, тазовые нарушения по центральному типу. Оценка по КШОПС – 23 балла, что соответствует деменции умеренной степени выраженности.

МРТ головного мозга: в белом веществе лобно-теменной области справа, в проекции подкорковых ганглиев, в мозолистом теле, продолговатом мозге, мосту, правой ножке мозга – множественные очагово-диффузные изменения паренхимы с тенденцией к слиянию в правой гемисфере; расширение боковых желудочков.

Получен положительный результат исследования крови и ЦСЖ на ВИЧ методом ИФА и иммуноблоттинга. Наблюдается в областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом.

Диагноз: ВИЧ-энцефалопатия с выраженными когнитивными, экстрапирамидными, атактическими, тазовыми нарушениями. Получала постоянно лопинавир + ритонавир по 2 таблетки 2 раза в день и зидовудин + ламивудин по 1 таб-

летке в день. На фоне терапии в течение 6 мес состояние стабилизировалось, уменьшились двигательные нарушения, улучшились самообслуживание, когнитивные функции.

Наблюдение 2.

Большая С., 22 лет, студентка педагогического колледжа. Жалобы на снижение памяти, внимания, неустойчивость походки, двоение в глазах. Дебют заболевания — в 14 лет, когда появилась слабость в правой руке и ноге, которая регрессировала в течение 3 нед. Через год отметила ухудшение успеваемости в школе. В июне 2011 г. после приема горячей ванны появились двоение при взгляде вправо, неустойчивость при ходьбе, общая слабость, ухудшение памяти. При МРТ головного мозга выявлены множественные очаги демиелинизирующего характера, накапливающие контрастное вещество, наружная заместительная гидроцефалия. В 2012 г. перенесла два обострения. В неврологическом статусе: правосторонняя пирамидная недостаточность, мозжечковая атаксия, горизонтальный нистагм, КН, оценка по КШОПС — 24 балла, тест рисования часов — 7 баллов.

Диагноз: рассеянный склероз, ремиттирующий тип течения, с умеренными КН, мозжечковыми и пирамидными расстройствами. К основному лечению добавлен акатинол мемантин по 10 мг 2 раза в день длительно.

Наблюдение 3.

Большая К., 24 лет, обратилась в поликлинику в ноябре 2011 г. с жалобами на ухудшение памяти, стойко сниженный фон настроения, нарушение сна, быструю утомляемость, общую слабость. Считает себя больной с 17-летнего возраста.

Семейно-наследственный анамнез: болезнь Гентингтона у брата, матери, прабабушки, бабушки и дяди по материнской линии.

Общее состояние пациентки удовлетворительное. Соматических расстройств не выявлено. В неврологическом статусе: сознание ясное, контактна, ориентирована в месте и времени, пассивна, критика снижена. Речь не нарушена. Выраженная инертность при выполнении заданий. Мышечная сила достаточная, мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу, сухожильные рефлексы симметричны, оживлены, патологические рефлексы с рук, подошвенные рефлексы отсутствуют. Чувствительность не нарушена. Координационные пробы выполняет уверенно, в пробе Ромберга устойчива. Вегетативные тесты (ортостатический, глазосердечный) отрицательные. Дистония аксиальных мышц туловища. Ригидность в правой руке, появляющаяся только при активизации левой руки. Функции тазовых органов контролирует. Походка не нарушена. Оценка по КШОПС — 17 баллов. При МРТ головного мозга патологических изменений не выявлено. Анализ ДНК на ген хорей Гентингтона: в одной из хромосом выявлено 56 повторов ЦАГ (тринуклеотид цитозин, аденин, гуанин) при норме от 11 до 35, что свидетельствует о носительстве болезни Гентингтона. Диагноз: болезнь Гентингтона с деменцией, умеренной аксиальной дистонией мышц спины, акинетико-ригидным синдромом. Назначен акатинол мемантин по 10 мг 2 раза в сутки.

Что касается дегенеративных заболеваний, сопровождающихся деменцией, то в Нижегородской области мы наблюдали 68 пациентов с деменцией на фоне болезни Гентингтона.

Таким образом, представленные клинические случаи подтверждают разнообразие неврологических заболеваний, при которых КН являются одним из частых проявлений. Приведенные примеры указывают на необходимость индивидуализированного подхода к установлению диагноза, что в первую очередь требует тщательного обследования больных и анализа родословной. Своевременная адекватная терапия позволяет значительно уменьшить проявления болезни, улучшить качество жизни и уменьшить потерю трудоспособности. Поскольку лечение КН, даже легких и умеренных, — непростая задача [13], важна высокая приверженность пациента терапии, при этом необходимо проинструктировать его родственников, которые помогут контролировать прием препаратов и возможные побочные эффекты терапии. Используются также методы нелекарственной когнитивной реабилитации и упражнения для тренировки когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Густов АВ, Антипенко ЕА. Когнитивные расстройства в неврологии: методы диагностики, пути коррекции. Нижний Новгород: НижГМА; 2013. 190 с. [Gustov AV, Antipenko EA. *Kognitivnye rassstroystva v neurologii: metody diagnostiki, puti korrektsii* [Cognitive disorders in neurology: diagnostic techniques, ways of correction]. Nizhnii Novgorod: NizhGMA; 2013. 190 p.]
2. Левин ОС, Аникина МА, Васенина ЕЕ. Когнитивные и нейропсихиатрические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2S):22–30. [Levin OS, Anikina MA, Vasenina EE. Cognitive and neuropsychiatric disorders in extrapyramidal diseases. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2S):22–30. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2505>.
3. Левин ОС, Батукаева ЛА, Смоленцева ИГ. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(6):91–7. [Levin OS, Batukaeva LA, Smolentseva IG. Diagnosis and treatment of dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(6):91–7. (In Russ.)]
4. Полуэктов МГ, Преображенская ИС. Нарушения сна и когнитивных функций, подходы

к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):68–73. [Poluektov MG, Preobrazhenskaya IS. Sleep and cognitive dysfunctions. Therapeutic approach. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1):68–73. (In Russ.)]
5. Яхно НН, Парфенов ВА. Общая неврология. Москва: МИА; 2006. 200 с. [Yakhno NN, Parfenov VA. *Obshchaya neurologiya* [General neurology]. Moscow: MIA; 2006. 200 p.]
6. Левин ОС. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. Москва: МЕДпресс-информ. 2011. 192 с. [Levin OS. *Algoritmy diagnostiki i lecheniya dementsii* [Algorithms of diagnosis and dementia treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 192 p.]
7. Яковлев НА, Жулев НМ, Слюсарь ТА. НейроСПИД. Москва: МИА; 2005. 216 с. [Yakovlev NA, Zhulev NM, Slyusar TA. *NeuroSPID* [NeuroAIDS]. Moscow: MIA; 2005. 216 p.]
8. Duff K, Paulsen J. «Frontal» behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and its relationship to markers of disease progression: Evidence of early lack of awareness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22(2):196–207. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.22.2.196.
9. Гаврилова СИ, редактор. Руководство по гериатрической психиатрии. Москва: Пульс; 2011. 380 с. [Gavrilova SI, editor. *Rukovodstvo po geriatricheskoy psikiatrii* [Manual of geriatric psychiatry].

Moscow: Pul's; 2011. 380 p.]
10. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):793–806. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70159-9.
11. Sampson EL, Warren JD, Rossor MN. Young onset dementia. *Postgrad Med J*. 2004;80(941):125–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2003.011171>.
12. Парфенов ВА, Чердак МА, Вахнина НВ и др. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2S):17–22. [Parfenov VA, Cherdak MA, Vakhnina NV, et al. Cognitive impairments in patients with prior ischemic stroke. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2S):17–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2504>.
13. Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ и др. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2S):51–5. [Odinak MM, Emelin AYu, Lobzin VYu, et al. Current capacities for neuroimaging in the differential diagnosis of cognitive impairments. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2S):51–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2509>.

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.

Фонякин А.В.

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

Дабигатрана этексилат при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной практике и перспективы его применения для профилактики инсульта

Возможности антитромботической терапии для профилактики тромбозэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции (ФП) существенно расширились после разработки и внедрения в клиническую практику новых оральных антикоагулянтов, одним из которых является дабигатран. Богатый мировой опыт клинического применения дабигатрана подтвердил его эффективность и безопасность при условии соблюдения всех рекомендаций по режиму дозирования. Универсальные качества препарата позволяют надеяться, что показания к его применению будут расширены и не ограничатся профилактикой и лечением венозных и предсердных тромбозов и тромбоземболий. На сегодняшний день рассматривается возможность применения дабигатрана при остром инфаркте миокарда и коронарном стентировании на фоне неклапанной ФП, при тромбозах левого желудочка, кардиомиопатиях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; профилактика инсульта; дабигатран.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин А.В. Дабигатрана этексилат при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной практике и перспективы его применения для профилактики инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(2):44–50.

Dabigatran etexilate for nonvalvular atrial fibrillation in real practice and promises for its use to prevent stroke

Fonyakin A.V.

*Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367*

The capabilities of antithrombotic therapy to prevent thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation (AF) are substantially extended after designing and clinically introducing new oral anticoagulants, one of which is dabigatran. A wealth of world clinical experience with dabigatran has confirmed its efficacy and safety provided that all recommendations for dosage regimens are followed. The universal properties of the drug can hope that the indications for its use will be extended and will not be confined to the prevention and treatment of venous and atrial thromboses and thromboembolisms. Whether dabigatran may be used in acute myocardial infarction and coronary stenting in the presence of nonvalvular AF, left ventricular thrombosis, and cardiomyopathies is being considered today.

Key words: atrial fibrillation; stroke prevention; dabigatran.

Contact: Andrei V. Fonyakin; fonyakin@mail.ru

Reference: Fonyakin A.V. Dabigatran etexilate for nonvalvular atrial fibrillation in real practice and promises for its use to prevent stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2):44–50.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-44-50>

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее распространенным видам нарушений ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%. В Европе ФП страдают более 6 млн человек и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет по меньшей мере удвоится [1, 2]. В популяционных исследованиях установлено, что распространенность ФП составляет менее 1% у больных моложе 40–60 лет и более 6% у больных старше 60 лет [3]. По данным Фремингемского исследования, заболеваемость ФП с поправкой на возраст за 30-летний период наблюдения существенно увеличилась, что свидетельствует о возрастающей роли ФП в структуре заболеваемости населения [4].

С учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, перси-

стирующая, длительная персистирующая и постоянная. Кроме того, ФП подразделяют на клапанную и неклапанную [5]. К неклапанной форме относят ФП, не сопровождающуюся ревматическим митральным стенозом, механическими либо биопротезированными клапанами сердца или реконструктивными вмешательствами на митральном клапане [6].

Нарушение гемодинамики и тромбозэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному увеличению заболеваемости, смертности и стоимости медицинского обслуживания. Неклапанная ФП является наиболее частой причиной кардиогенной эмболии головного мозга. С данной аритмией ассоциируется от 10 до 24% всех случаев ишемического инсульта. У больных с неклапанной ФП риск церебральных осложнений в 5–6 раз выше, чем у

пациентов с синусовым ритмом [4]. Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще — его ушка.

Лечение больных с ФП направлено на уменьшение симптомов, обусловленных аритмией, и профилактику связанных с ФП тяжелых осложнений, таких как сердечная недостаточность и тромбоэмболические нарушения. Этим целям следует добиваться параллельно, особенно при впервые выявленной ФП. Методы профилактики осложнений, связанных с ФП, включают антитромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и адекватное лечение сопутствующих заболеваний сердца. При этом первоочередной задачей является решение о проведении антитромботической терапии и выбор соответствующего средства [5].

Достижения и проблемы терапии варфарином при ФП

Эффективность различных медикаментозных режимов профилактики инсульта при неклапанной ФП с использованием разнообразных антитромботических препаратов изучена в 33 рандомизированных исследованиях (платцебоконтролируемых и сравнительных), включивших более 60 тыс. пациентов [7]. Наибольшая польза наблюдалась на фоне контролируемого приема антагониста витамина К (АВК) варфарина, что сопровождалось снижением относительного риска тромбоэмболического инсульта на 68% по сравнению с плацебо, в то время как назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) приводило к снижению ОР инсульта только на 22% [7].

Более 60 лет только варфарин и другие АВК благодаря своей экстраординарной эффективности использовались перорально для профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда (ИМ), при ФП и протезированных клапанах сердца. Однако уже в начале 50-х годов наступило первое осознание проблем, связанных с индивидуальной чувствительностью при подборе дозы АВК. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО) и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма — основные причины существенного ограничения клинического применения варфарина [8]. Более того, оказалось, что при лечении варфарином сложно стабильно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований, среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% периода наблюдения, тогда как снижение этого показателя <67% сопровождается уменьшением эффективности терапии [9].

В связи с этим на протяжении последнего десятилетия активно велись разработки новых оральных антикоагулянтов (НОАК), столь же действенных как варфарин, но имеющих фиксированный режим дозирования, предсказуемый эффект гипоконгуляции при отсутствии диетических ограничений и необходимости рутинного контроля коагуляции.

Внедрение в клиническую практику НОАК с учетом ожидаемых преимуществ позволило бы снизить административные затраты на лечение, улучшить качество жизни пациента и приверженность лечению, увеличить эффективность и безопасность антитромботической терапии.

Начало клинического применения дабигатрана этексилата при неклапанной ФП

Первым НОАК с доказанной эффективностью и безопасностью в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП, получившим одобрение для клинического применения, стал дабигатрана этексилат [10, 11]. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия, назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, который после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т. е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [5].

В исследование RE-LY, результаты которого явились основанием для внедрения дабигатрана в клиническую практику, было включено 18 113 пациентов с ФП и высоким риском инсульта. Больным в случайном порядке вслепую назначали дабигатран в фиксированных дозах (110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0). Медиана длительности наблюдения составила 2 года. Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [10]. Частота первичной конечной точки составила 1,69% за год в группе варфарина, 1,53% в группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки ($p < 0,001$ по сравнению с группой варфарина) и 1,11% за год в группе дабигатрана в дозе 150 мг ($p < 0,001$ по сравнению с группой варфарина). Частота больших кровотечений за год составила 3,36% в группе варфарина в сравнении с 2,71% в группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день ($p = 0,003$) и 3,11% в группе дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день ($p = 0,31$), а частота геморрагических инсультов была соответственно: 0,38; 0,12% ($p < 0,001$) и 0,10% ($p < 0,001$) Уровень смертности за год составил 4,13% в группе варфарина в сравнении с 3,75% ($p = 0,13$) в группе дабигатрана 110 мг и 3,64% ($p = 0,051$) в группе дабигатрана 150 мг. У пациентов с ФП применение дабигатрана в дозе 220 мг/сут ассоциировалось с аналогичным числом инсультов и системных эмболий, как и на фоне приема варфарина. При этом число больших кровотечений было меньше. По сравнению с варфарином применение дабигатрана в дозе 300 мг/сут ассоциировалось с более низкой частотой инсультов или системных эмболий и с аналогичной частотой больших кровотечений [10].

Таким образом, дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день по эффективности не уступил варфарину, а в дозе 150 мг 2 раза в день даже превзошел его, обладая при этом лучшим профилем безопасности с воспроизводимым снижением частоты внутричерепных кровотечений [12]. На этом осно-

вании в современных рекомендациях дабигатрану в целом отдается предпочтение по сравнению с АВК у большинства больных с неклапанной ФП [5].

Результаты практического применения дабигатрана этексилата при неклапанной ФП

После начала активного применения дабигатрана для профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП стали накапливаться сообщения о серьезных кровотечениях, связанных с приемом этого препарата [13]. Комментируя сложившуюся ситуацию, Европейское медицинское агентство выпустило пресс-релиз, в котором отмечается, что кровотечения неизбежно возникают при использовании антикоагулянтов, а обеспокоенность безопасностью нового препарата — известный фактор появления сообщений о более частом, чем обычно, возникновении осложнений. Кроме того, было подсчитано, что за время поступления сообщений дабигатран получали примерно 410 тыс. больных и, соответственно, ожидаемая частота смертельных кровотечений составляет 63 на 100 тыс. человеко-лет. Это заметно ниже, чем прогнозировалось по результатам исследования RE-LY (0,23% в год, или 230 событий на 100 тыс. человеко-лет, при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и 0,33% в год, или 330 событий на 100 тыс. человеко-лет, при использовании варфарина) [14].

Ключевую роль в безопасности терапии играют соблюдение режима лечения и аккуратный прием назначенных препаратов. Это особенно важно учитывать при терапии дабигатраном, который характеризуется относительно коротким периодом полувыведения, и при пропуске более чем одной дозы пациент остается без антикоагулянтной защиты [15]. Дабигатран на 80% выводится почками, поэтому при его использовании необходима оценка функции почек по клиренсу креатинина. У пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) или легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50–79 мл/мин) клиренс креатинина следует измерять 1 раз в год, а у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) — 2–3 раза в год. В итоге Европейское медицинское агентство дополнило официальную информацию о препарате указанием о необходимости определения функции почек (клиренс креатинина) у всех больных до начала лечения дабигатраном и повторной оценки этого показателя не реже одного раза в год у лиц старше 75 лет, а также в клинических ситуациях, когда можно подозревать ухудшение почечной функции (например, гиповолемию, прием некоторых лекарств).

Особый интерес представляют опубликованные данные об экономических аспектах применения дабигатрана в различных системах здравоохранения, указывающие на то, что дабигатран экономически эффективен у большинства пациентов [16, 17]. Совокупное клиническое преимущество с оценкой баланса между ишемическим инсультом и внутримозжечковыми кровотечениями у пациентов с неклапанной ФП было смоделировано для дабигатрана на основании сведений о частоте инсульта и кровотечений в датском национальном когортном исследовании, с одной стороны [18], и данных об исходах в недавних клинических исследованиях НОАК, с другой [19]. При количестве баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc = 1 обе дозы дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки и 150 мг 2 раза в сутки) показали положитель-

ное совокупное клиническое преимущество перед варфарином, в то время как у пациентов с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 дабигатран превосходил по совокупному положительному клиническому эффекту варфарин независимо от риска кровотечений.

Важную информацию об эффективности и безопасности клинического использования дабигатрана предоставило крупное наблюдательное постмаркетинговое исследование RELY-ABLE, которое было запланировано с целью получения дополнительных сведений о долгосрочных эффектах лечения больных, включенных в закончившееся исследование RE-LY [20]. Пациентов включали в RELY-ABLE после окончания исследования RE-LY, если они продолжали прием дабигатрана и были привержены дальнейшему контролируемому режиму лечения. Слепым методом назначали две дозы дабигатрана. Конечный визит был запланирован на 28-й месяц после включения в исследование, медиана продолжительности наблюдения составила 2,3 года. Регистрируемые события включали инсульт, системные эмболии, ИМ, сосудистую смерть, все случаи смерти. Также регистрировали кровотечения (большие, жизнеугрожающие, малые, общее число); тромбоз глубоких вен и оценивали клиническую эффективность лечения.

Всего 48% пациентов, рандомизированных ранее в RE-LY, продолжили исследование в RELY-ABLE. В общей сложности наблюдался 5851 пациент, распределенный в 2 группы, получающие дабигатран в дозе 110 и 150 мг 2 раза в день. Существенных различий между группами пациентов по численности и основным клиническим характеристикам не было.

Частота инсульта и системных эмболий в RELY-ABLE (табл. 1) была несколько выше, чем в исследовании RE-LY: 1,11% для 150 мг 2 раза в день и 1,54% для 110 мг 2 раза в день, что можно объяснить увеличением возраста пациентов и риска тромбоэмболических осложнений. Частота ишемического/неуточненного инсультов соответствовала таковой в RE-LY и была ниже для 150 мг 2 раза в день в сравнении с 110 мг 2 раза в день, но различие не достигло уровня статистической значимости. При этом кумулятивный риск инсульта и системной эмболии оставался низким на протяжении 2,3 года лечения дабигатраном в обеих группах (рис. 1). Частота геморрагического инсульта была незначительной при использовании обеих доз дабигатрана. Частота ИМ была ниже в RELY-ABLE по сравнению с RE-LY и также сравнима для обеих доз дабигатрана. В общей сложности существенной зависимости частоты всех кардиоваскулярных осложнений и случаев госпитализации от двух доз дабигатрана не обнаружено.

Клиническая эффективность, оцененная как соотношение уменьшения риска смертельных и инвалидизирующих осложнений и увеличение частоты больших и жизнеугрожающих кровотечений, была сходной для обеих доз дабигатрана (табл. 2) и выше клинической эффективности применения варфарина, за исключением лиц с очень хорошо контролируемым МНО. При этом показатели общей смертности были сопоставимы для обеих доз дабигатрана и соответствовали данным RE-LY (рис. 2). В то же время риск больших кровотечений был выше при использовании дозы 150 мг 2 раза в день. Новых побочных эффектов по сравнению с RE-LY, а также доказательств гепатотоксичности не получено.

Таблица 1. Инсульт, кардиоваскулярные осложнения и госпитализация (% в год), по данным исследования RELY-ABLE [20]

Осложнения	Д 150 мг, n=2914	Д 110 мг, n=2937	ОР (150 мг против 110 мг)	95% ДИ
Инсульт или системные эмболии	1,46	1,60	0,91	0,69–1,20
Все случаи инсульта	1,24	1,38	0,89	0,66–1,21
Инсульт:				
ишемический или неуточненный	1,15	1,24	0,92	0,67–1,27
геморрагический	0,13	0,14	0,89	0,34–2,30
неинвалидизирующий (шкала Рэнкина 0–2)	0,57	0,77	0,73	0,48–1,13
инвалидизирующий или фатальный (шкала Рэнкина 3–5)	0,63	0,61	1,03	0,66–1,59
ИМ	0,69	0,72	0,96	0,63–1,45
Легочные эмболии	0,13	0,11	1,14	0,41–3,15
Кардиоваскулярные причины госпитализации	9,96	9,74	1,03	0,92–1,15
Все случаи госпитализации	18,9	18,4	1,04	0,96–1,12

Примечание. Здесь, в табл. 2 и на рис. 1, 2: Д – дабигатран; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

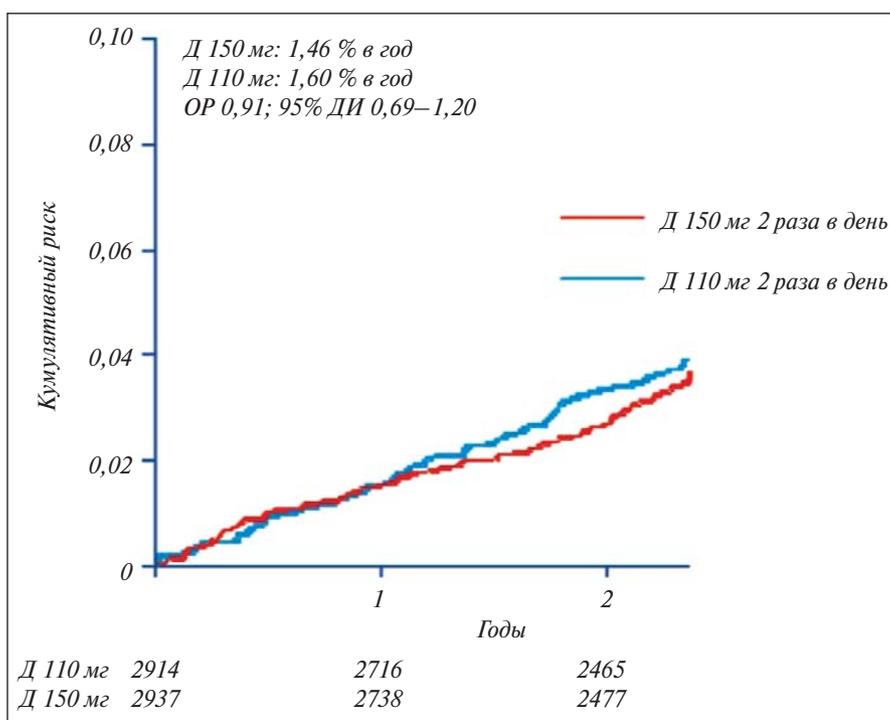


Рис. 1. Кумулятивный риск инсульта и системных эмболий, по данным исследования RELY-ABLE [20]

Таким образом, исследование RELY-ABLE предоставило дополнительные сведения о безопасности продолженного лечения большой когорты пациентов, страдающих неклапанной ФП. Сравнение двух доз дабигатрана не обнаружило статистически значимых различий в частоте инсульта и смертности, но отмечен более высокий риск больших кровотечений при использовании более высокой дозы препарата. Тем не менее различий между двумя дозами в отношении клинической эффективности дабигатрана с учетом частоты

инсульта, кровотечений и смерти не получено.

Перспективы клинического применения дабигатрана этексилата для профилактики ишемического инсульта

В реальной клинической практике неклапанная ФП может сочетаться с различной сердечно-сосудистой патологией, тем самым создаются ситуации, при которых для назначения НОАК, включая дабигатран, нет конкретных рекомендаций. Даже в тщательно спланированном исследовании невозможно предусмотреть многочисленные проблемы, возникающие в повседневной работе при сочетании ФП с острой и хронической коронарной патологией, мультифокальным атеросклерозом, выполнением интервенционных сосудистых вмешательств и т. д. В обосновании решений врачу могут помочь результаты сопоставления клинической эффективности различных режимов антитромботической терапии, субана-

лиз рандомизированных испытаний, мнения экспертов.

Одним из частых дискуссионных моментов является тактика антитромботической терапии при остром коронарном синдроме (ОКС), развившемся у больных с неклапанной ФП на фоне приема дабигатрана. Считается, что в данном случае необходимо отменить дабигатран, осуществить переход на лечение низкомолекулярными гепаринами и начать двойную антитромботическую терапию [21]. Относительно небольшой период полувыведения дабигатрана (до

Таблица 2. Смертность и клиническая эффективность (% в год), по данным исследования RELY-ABLE [20]

Осложнения	Д 150 мг, n=2914	Д 110 мг, n=2937	ОР (150 мг против 110 мг)	95% ДИ
Общая смертность	3,02	3,10	0,97	0,80–1,19
Сосудистая смертность	1,67	1,62	1,03	0,78–1,35
Инвалидизирующий инсульт, жизнеугрожающие кровотечения, смерть	4,53	4,45	1,02	0,86–1,20
Инсульт, системные эмболии, ИМ, легочные эмболии, большие кровотечения, смерть	7,36	6,89	1,07	0,94–1,22

12 ч) позволяет безопасно выполнить данный маневр. После окончания лечения гепаринами к комбинированной антитромбоцитарной терапии должен быть присоединен варфарин, однако тройная терапия дополнительно увеличивает риск кровотечений по сравнению с одним антиагрегантом в сочетании с АВК и не сопровождается добавочной редукцией риска ишемических церебральных осложнений [22]. Поэтому при ОКС и ФП без коронарного стентирования целесообразно продолжить антитромботическое лечение с помощью АВК в комбинации с одним из тромبوцитарных антиагрегантов.

В случае выполнения коронарного стентирования возникает необходимость тройной антитромботической терапии, продолжительность которой должна быть увеличена до 1–6 мес в зависимости от типа стента (голометаллический, с лекарственным покрытием), риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений [23]. Однако в случае невозможности достижения целевых значений МНО при лечении варфарином и иных противопоказаний к его назначению принимается решение в пользу другого НОАК.

Насколько безопасно и эффективно назначение дабигатрана у больных с ОКС на фоне двойной антитромбоцитарной терапии позволило ответить проведение 2-й фазы рандомизированного двойного слепого исследования RE-DEEM [24]. В проспективном наблюдении за больными с острым ИМ и синусовым ритмом в течение 28 нед в 5 сопоставимых по основным характеристикам группах по сравнению с группой плацебо были изучены 4 дозы дабигатрана: 50, 75, 110 и 150 мг 2 раза в день. Все пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию АСК и клопидогрелом. При этом более половины больных подверглись коронарному стентированию. Регистрировали кардиоваскулярную смерть, нефатальный ИМ и негеморрагический инсульт, все случаи смерти, большие и малые кровотечения.

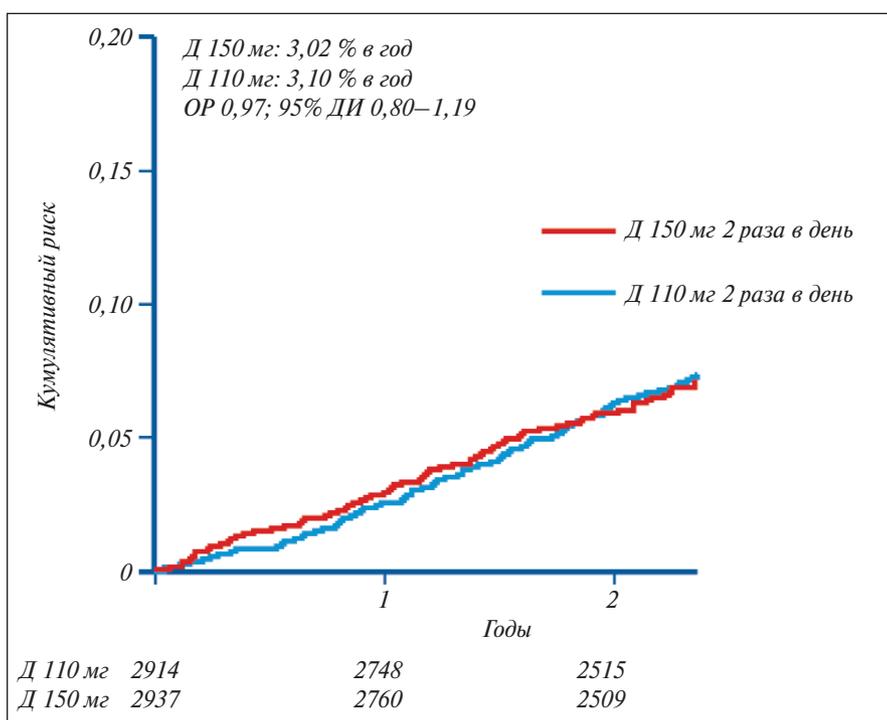


Рис. 2. Кумулятивный риск общей смертности, по данным исследования RELY-ABLE [20]

Было показано, что назначение дабигатрана в дозах 110 и 150 мг 2 раза в день сопровождалось достоверным снижением коагуляционной активности и двукратным уменьшением частоты кардиоваскулярной смерти и смерти от всех причин. При этом ни одного случая инсульта в группах дабигатрана 110 и 150 мг 2 раза в день не зарегистрировано. Однако присоединение дабигатрана к двойной антитромбоцитарной терапии по сравнению с добавлением плацебо ассоциировалось с дозозависимым увеличением относительного риска больших и клинически значимых малых кровотечений при невысоких значениях абсолютного риска. Вместе с тем стало очевидно, что дабигатран при ОКС, в том числе при выполнении коронарного стентирования, может улучшить кардиоваскулярный прогноз, а при сочетании с неклапанной ФП также уменьшить риск тромбоэмболических осложнений. Поэтому в подобной ситуации при невозможности осуществить лечение АВК целесообразно возоб-

новить терапию дабигатраном в дозе 110 или 150 мг 2 раза в день на фоне приема АСК и/или клопидогрела, невзирая на повышенный риск кровотечений, что оправдывается дополнительной пользой от снижения риска тромбоэмболических осложнений. Более того, в результате субанализа исследования RE-LY среди примерно 1000 пациентов, находившихся на тройной антитромботической терапии (дабигатран + АСК + клопидогрел), наименьшая частота больших кровотечений отмечена в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в день – 4,66%, тогда как в группе дабигатрана 150 мг 2 раза в день и варфарина этот показатель составил 4,72 и 5,21% соответственно [25]. Поэтому для минимизации геморрагических осложнений у больных с ОКС и неклапанной ФП в период двойной или тройной антитромботической терапии доза дабигатрана должна быть уменьшена до 110 мг 2 раза в день [26].

В недавно опубликованных обновленных американских рекомендациях по вторичной профилактике инсульта 2014 г. были расширены показания к назначению НОАК. Так, у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой, развившимися на фоне острого ИМ, осложненного тромбозом левого желудочка или нарушением сократимости его передних и/или апикальных отделов со снижением фракции выброса <40%, при условии невозможности назначения АВК, обозначилась альтернатива: для предупреждения повторного инсульта даже при синусовом ритме рекомендованы НОАК, включая дабигатран, в течение не менее 3 мес от момента развития очаговой неврологической симптоматики [27]. Более того, для вторичной профилактики инсульта у больных с синусовым ритмом, дилатационной или рестриктивной кардиомиопатией при необходимости антикоагулянтной терапии и невозможности проведения ле-

чения с помощью АВК также допускается назначение НОАК, несмотря на отсутствие убедительных сведений об их эффективности при данной кардиальной патологии.

Заключение

На сегодняшний день дабигатран занимает ведущие позиции в качестве перорального антикоагулянта в профилактике инсульта и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП [28]. Фиксированный режим дозирования, предсказуемое действие, отсутствие необходимости в контроле свертываемости крови и перманентном титровании дозы сделали препарат одним из лидеров среди антитромботических средств, используемых для профилактики кардиоэмболического инсульта. Богатый мировой опыт пострегистрационного клинического применения еще раз подтвердил эффективность и безопасность дабигатрана при условии соблюдения всех рекомендаций по режиму дозирования. Универсальные антитромботические качества препарата в перспективе позволяют надеяться на расширение показаний к применению дабигатрана, не ограничивающихся профилактикой и лечением венозных и предсердных тромбозов и тромбоемболий. На сегодняшний день существует авторитетное мнение о возможности применения дабигатрана при остром ИМ и коронарном стентировании на фоне неклапанной ФП, при тромбозах левого желудочка, кардиомиопатиях. Несомненно, несколько лет клинического наблюдения не являются достаточным сроком для того, чтобы оценить все достоинства или недостатки лекарственного средства. Только увеличение числа пациентов, получающих адекватную терапию пероральными антикоагулянтами, будет способствовать накоплению глобального опыта и расширению показаний к повседневному применению этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupasic A, et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implication. *Arch Intern Med.* 1995;155(5):469–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1995.00430050045005>.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>.
3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol.* 2009;104(11):1534–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.022>.
4. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987;147(9):1561–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1987.00370090041008>.
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX. 2012. 112 с. [*Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh.* [Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. PKO, BHOA and ACCX recommendations]. 2012. 112 p.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mar 28; pii: S0735-1097(14)01739-2. DOI: [10.1016/j.jacc.2014.03.021](http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.021).
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.
8. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med.* 2000;160(7):967–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.7.967>.
9. Baker W, Cios D, Sander S, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(3):244–52.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
11. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Новые возможности профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(1):36–42. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. New possibilities in the prevention of stroke in atrial fibrillation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;(1):36–42. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-359>.
12. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Новая эра антикоагулянтной терапии в профилактике инсульта при неревматической фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(3):15–9. [Fonyakin AV, Geraskina LA. A new era of anticoagulant therapy in the prevention of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology,*

- Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(3):15–9. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-396>.
13. European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf
14. Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). EPAR summary for the public. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf. Date of access: 08.12.2011.
15. Явелов ИС. Применение дабигатрана этексилата для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать вмешательство наиболее эффективным и безопасным. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7(6):757–64. [Yavelov IS. Application of dabigatran etirsilat for prevention the kardioembolicheskikh of complications at not valvate fibrillation of auricles: how to make intervention by the most effective and safe. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2011;7(6):757–64. (In Russ.)]
16. 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;33(12):1500–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>.
17. Wouters H, Thijs V, Annemans L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. *J of Med Economic*. 2013;16(3):407–14. DOI: 10.3111/13696998.2013.766200.
18. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2001: a nationwide study. *BMJ Open* 2013;3(5). pii: e002758. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002758.
19. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vs. no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107(3):584–9. DOI: 10.1160/TH11-11-0784.
20. Connolly SJ, Walentin L, Ezekowitz MD, et al. The long-term multicenter observation study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*. 2013;128(3):237–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139. Epub 2013 Jun 14.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Geart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eut083>.
22. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967>.
23. Freek WA, Verheugt. Antithrombotic therapy during and after percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;128(18):2058–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002250.
24. Oldgren J, Budaj A, Granger ChB, et al. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr113>.
25. 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;123(21):2363–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747>.
26. Huber K, Connolly SJ, Kher A, et al. Practical use of dabigatran etexilate for Stroke prevention in atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2013;67(6):516–26. DOI: 10.1111/ijcp.12147.
27. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 May 1. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
28. Гераскина ЛА. Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):60–5. [Geraskina LA. Cardioembolic stroke: a variety of causes and current approaches to its prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):60–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2457>.

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

Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Воробьев С.В., Лупанов И.А.

Кафедра и клиника нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, Выборгский район, Лесной проспект, 2

Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии

В статье изложены обобщенные данные о дисциркуляторной энцефалопатии – ДЭ (сосудистых когнитивных нарушениях – КН). Приведены особенности интеллектуально-мнестических расстройств при цереброваскулярной патологии и методики их оценки. Подробно освещены исследования, посвященные профилактике и лекарственной терапии при данной патологии. Особое внимание уделено вазоактивной терапии, применению винпоцетина, проведен анализ крупнейших отечественных клинических и клинично-экспериментальных исследований последних лет. Показана важность коррекции сосудистых факторов риска, особенно артериальной гипертензии. Представлены данные литературы о возможности применения винпоцетина с 5-го дня после инсульта. Сформулированы основные принципы терапии КН при ДЭ.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия; когнитивные нарушения; хроническая сосудистая мозговая недостаточность; цереброваскулярная болезнь; инсульт; деменция; артериальная гипертензия; винпоцетин.

Контакты: Владимир Юрьевич Лобзин; vladimirlobzin@mail.ru

Для ссылки: Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Воробьев С.В., Лупанов И.А. Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):51–56.

Current approaches to the diagnosis, prevention, and therapy of cognitive impairments in vascular encephalopathy

Lobzin V.Yu., Emelin A.Yu., Vorobyev S.V., Lupanov I.A.

*Department of Nervous System Diseases and M.I. Astvatsurov Clinic of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia
2, Lesnoy Prospect, Vyborg District, Saint Petersburg 194044*

The paper gives summarized data on vascular encephalopathy (VE) and vascular cognitive impairments (CI). The pattern of intellectual and amnesic disorders in cerebrovascular disease and methods for their assessment are presented. Investigations of the prevention and drug therapy for this abnormality are detailed. Particular emphasis is laid on vasoactive therapy and the use of vinpocetine; the largest Russian clinical and clinicoexperimental investigations performed in recent years are analyzed. Correction of vascular risk factors, arterial hypertension in particular, is shown to be of importance. The data available in the literature on the possible use of vinpocetine on poststroke day 5 are given. The basic principles of therapy for CI in VE are stated.

Key words: vascular encephalopathy; cognitive impairments; chronic cerebrovascular insufficiency; cerebrovascular disease; stroke; dementia; arterial hypertension; vinpocetin.

Contact: Vladimir Y. Lobzin; vladimirlobzin@mail.ru

Reference: Lobzin V.Yu., Emelin A.Yu., Vorobyev S.V., Lupanov I.A. Current approaches to the diagnosis, prevention, and therapy of cognitive impairments in vascular encephalopathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):51–56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-51-56>

Диагностика и лечение нарушений когнитивных функций – одна из наиболее интенсивно изучаемых проблем современной неврологии. Актуальность исследования расстройств высших корковых функций определяется увеличивающейся продолжительностью жизни в развитых странах, улучшением качества медицинских услуг и повышением частоты цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии в популяции. И если еще десятилетие назад эта проблема разрабатывалась исключительно неврологами, то сегодня она находится в сфере интересов также терапевтов, кардиологов, психиатров, нейрохирургов, специалистов лучевой диагностики, патологоанатомов и патологофизиологов. Немаловажно, что на поликлиническом приеме врачи общей практики стали выявлять жалобы пациента на

плохую память и снижение концентрации внимания и направлять их на дополнительное обследование.

Когнитивные нарушения (КН) являются основным симптомом хронических нарушений мозгового кровообращения [1]. В нашей стране для определения хронических форм недостаточности церебрального кровоснабжения традиционно используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ) [2]. ДЭ – медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения головного мозга, которая ведет к развитию диффузных мелкоочаговых изменений в мозговой ткани, проявляющихся комплексом неврологических и нейропсихологических симптомов. Диагностика ДЭ предполагает указание ее генеза и стадии. Выделяют три стадии ДЭ: I – умеренно выраженную (начальные проявления не-

достаточности мозгового кровообращения), II — выраженную и III — резко выраженную [3]. Стадия заболевания не зависит от его генеза. КН являются облигатным признаком ДЭ и обнаруживаются во всех ее стадиях. При этом выраженность и модальность интеллектуально-мнестических расстройств определяются именно стадией ДЭ. Более того, наличие таких нарушений у пациентов с ДЭ позволяет уточнить стадию заболевания. В группе сосудистых КН выделяют: 1) сосудистые КН, не достигающие степени деменции (англ. — vascular cognitive impairment — no dementia); 2) сосудистую деменцию; 3) смешанный тип — сочетание болезни Альцгеймера (БА) с цереброваскулярным заболеванием.

Сосудистые КН, не достигающие степени деменции, эквивалентны умеренным КН (УКН). Сосудистая деменция рассматривается как нарушение высших корковых функций, в первую очередь регуляторных, приводящее к социальной, бытовой и трудовой дезадаптации. Н.Н. Яхно [4] предлагает выделять группу пациентов с легкими КН, преимущественно нейродинамического характера. При сопоставлении степени нарушения когнитивных функций со стадией ДЭ начальным проявлениям недостаточности кровоснабжения головного мозга и ДЭ I стадии соответствует категория «легкие КН», ДЭ II стадии — категория «УКН», а ДЭ III стадии — синдром деменции [5, 6].

Прогрессирование когнитивного дефекта от УКН (или легких КН) до степени деменции в течение 1 года наблюдается примерно у 15% пациентов, в течение 3 лет — уже у половины пациентов, а через 6 лет — у 80%. В настоящее время используются критерии УКН, предложенные R.S. Petersen и соавт. в 1999 г. [7]: 1) жалобы на повышенную забывчивость или снижение умственной работоспособности, подтверждаемые пациентом или его близкими; 2) сведения от пациента или его близких о снижении когнитивных функций по сравнению с имевшимися ранее возможностями; 3) объективные свидетельства мнестических или других КН по сравнению с возрастной нормой; 4) КН не должны приводить к утрате профессиональных способностей или навыков социального взаимодействия, хотя может быть легкое ухудшение при выполнении сложных и инструментальных видов повседневной и профессиональной деятельности; 5) диагноз деменции не может быть поставлен. В предложенной в 2013 г., но пока не вошедшей в широкую клиническую практику классификации психических расстройств DSM-V вообще отсутствует термин «деменция», а предлагается выделять малое (умеренное) и большое когнитивное расстройство [8]. Такой подход, безусловно, смещает акцент диагностики и терапии в сторону ранних, додементных стадий интеллектуально-мнестических расстройств.

Для КН при хронической сосудистой мозговой недостаточности характерны клиничко-нейропсихологические особенности, которые определяются развитием в процессе прогрессирования болезни так называемого феномена разобщения корковых и подкорковых структур головного мозга с нарушением функционирования нейромедиаторных систем. Согласно концепции А.Р. Лурия о структурно-функциональных блоках мозга, при ДЭ в первую очередь нарушается деятельность третьего блока, включающего моторные, премоторные и префронтальные отделы лобной коры [9]. Клиническими проявлениями такого феномена являются неустойчивость внимания, замедленность и ригидность мышления в сочетании с трудностью переключения с одного вида дея-

тельности на другой при относительной сохранности всех видов памяти. У таких пациентов имеются трудности при планировании и определении последовательности событий.

В последнее время в литературе приводится все больше сведений о влиянии нейродегенерации на прогрессирование сосудистых изменений в патогенезе КН. В многочисленных патоморфологических исследованиях показано, что и при БА, и при ДЭ обнаруживаются как нейродегенеративные, так и сосудистые изменения [10]. Патологическое обоснование сочетанного (сосудисто-нейродегенеративного) поражения головного мозга при развитии КН заключается во влиянии двух основных звеньев патогенеза БА (амилоидогенеза и тау-патии) на состояние цереброваскулярного русла и нейромедиации, в частности на нейроваскулярную единицу [11]. Отложение в стенках церебральных сосудов фрагментированного амилоидного белка приводит к формированию хронической гипоперфузии головного мозга. Тау-белок, являющийся ключевым компонентом для стабилизации микротрубочек внутренней мембраны нейрона, при переходе в неактивное дефосфорилированное состояние агрегируется с развитием нейрофибриллярных клубков и нарушением аксонального и внутринейронального транспорта. Клинически как нейродегенерация, так и цереброваскулярная патология значительно потенцируют друг друга и обуславливают развитие более выраженных КН [12].

Диагностика КН при цереброваскулярной патологии в последние годы существенно улучшилась благодаря появлению новых методов нейровизуализации, в том числе функциональной. Однако наиболее важным для применения в клинической практике остается использование нейропсихологических методов оценки степени выраженности и модальности КН. Нейропсихологическое обследование у пациентов с I и II стадией ДЭ позволяет верифицировать дефицит интеллектуально-мнестических нарушений и своевременно начать лечение с целью предотвращения развития сосудистой деменции. У больных с сосудистыми КН целесообразно комплексное применение методик. В первую очередь, как и при нейродегенеративной патологии, должны использоваться тесты для всесторонней оценки интеллектуально-мнестической деятельности, такие как монреальская шкала когнитивных функций (MoCa-тест) [13] или краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) [14]. Тем не менее, учитывая клинические проявления «феномена разобщения» при ДЭ, необходимо применять методики, направленные на оценку регуляторных функций: батарею тестов для оценки лобной дисфункции [15], тест слежения [16], тест «вербальных ассоциаций» [17], тест рисования часов [18], тест повторения цифр в прямом и обратном порядке [19] и символично-цифровой тест [20]. На наш взгляд, наиболее оправданным является использование одного из тестов для комплексной оценки когнитивных функций и как минимум двух методик для верификации нарушений регуляторных функций.

Несмотря на широкий арсенал средств, предлагаемых в последние годы для коррекции мнестических нарушений, их терапия представляет значительные сложности [21]. В большинстве случаев не учитываются имеющиеся у больного факторы риска, а лечение проводится недифференцированно.

В разных исследованиях показано, что определяющее значение имеют профилактические мероприятия, которые можно условно разделить на доклинические, первичные и вторичные. Первичная профилактика должна проводиться у

всех пациентов пожилого возраста, но особенно показана при наличии высокого риска развития деменции различного генеза (так называемый головной мозг с риском развития деменции). Она включает общие мероприятия, такие как активная интеллектуальная и физическая деятельность, питание (средиземноморская диета с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот). Большое значение имеют выявление и коррекция факторов риска с целью предотвращения развития цереброваскулярной болезни. Показано, что контроль артериальной гипертензии (АГ) в несколько раз уменьшает вероятность развития инсульта, а следовательно, и появления интеллектуально-мнестических сосудистых нарушений. Вместе с тем контроль факторов риска очень существенен и при уже развившемся сосудистом поражении головного мозга, в том числе с признаками КН, что составляет задачу вторичной профилактики. По данным исследования Syst-Eur [22], уменьшение систолического артериального давления (АД) в среднем на 7 мм рт. ст., а диастолического на 3,2 мм рт. ст. снижает вероятность возникновения деменции на 55%. Возможности антигипертензивной терапии в профилактике сосудистой деменции подтверждаются также результатами исследования PROGRESS. Прием комбинации периндоприла и индапамида сопровождался уменьшением риска развития деменции на 12%, а постинсультной деменции на 34% [23].

Не менее важной является и коррекция других наиболее значимых факторов риска: сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистой патологии, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии. Много внимания в литературе уделяется изучению эффективности статинов, однако анализ результатов клинических исследований не позволяет однозначно говорить о доказанной эффективности препаратов этой группы в профилактике развития и прогрессирования КН [24].

Для предотвращения возникновения острых нарушений мозгового кровообращения, и соответственно, вероятного развития постинсультных КН широко используются антитромботические препараты. У пациентов с сосудистой деменцией, получавших антитромбоцитарную терапию (или антикоагулянты при кардиоэмболии), риск смерти был существенно ниже, однако нет убедительных доказательств того, что снижалась и скорость прогрессирования КН [25].

Установлено, что в патогенезе КН ведущую роль играет дефицит холинергической нейротрансмиссии. При сосудистых КН значительно снижается запас ацетилхолина в базальных ганглиях, сером веществе полушарий, хвостом ядра, ядрах таламуса [26]. В качестве заместительной терапии, потенциально способной повлиять на когнитивные функции и улучшить связанные с ними социально-бытовые навыки, рассматриваются препараты с холиномиметической нейромедиаторной активностью [27]. В настоящее время в России используются антихолинэстеразные препараты ривастигмин, галантамин и донепезил. На холинергическую передачу могут влиять также предшественники ацетилхолина [28].

Для лечения сосудистых КН широко используются вазоактивные препараты, которые могут оказывать патогенетическое действие. Положительный эффект дает применение антагонистов кальциевых каналов, в частности нимодипина (90–120 мг/сут), а также препаратов на основе экстракта листьев Гинкго билоба [29].

В патогенезе КН при нарушениях мозгового кровообращения задействован широкий круг факторов, поэтому

постоянно ведется поиск новых путей их коррекции. В повседневной практике при данных нарушениях применяют такие препараты, как винпоцетин, пентоксифиллин, вазобрал, циннаризин, инстенон в стандартных дозах.

Винпоцетин уже несколько десятилетий применяется для лечения цереброваскулярной патологии. Эффективность препарата при хронической недостаточности кровоснабжения мозга показана в многочисленных исследованиях последних десятилетий, проведенных в разных странах мира [30, 31]. Установлено, что винпоцетин улучшает метаболизм ишемизированной ткани мозга, регионарный церебральный кровоток, микроциркуляцию и гемореологию. Подтверждено, что он значительно не влияет на системную гемодинамику, избирательно активируя церебральный кровоток, и не обладает проаритмогенным эффектом [32]. В многочисленных экспериментальных исследованиях получены данные об улучшении у животных способности к обучению и запоминанию на фоне применения винпоцетина. В клинических исследованиях, в которых участвовали более 30 тыс. пациентов, препарат улучшал концентрацию внимания и память благодаря влиянию не только на холинергическую, но и на дофамин- и норадренергическую нейромедиаторные системы [30]. Кроме того, его эффективность в лечении КН продемонстрирована у больных с цереброваскулярными заболеваниями, что подтверждено результатами нейропсихологического исследования и функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга [31].

В 2009 г. нами также проведено исследование эффективности и безопасности винпоцетина (кавинтон) у пациентов с КН на фоне хронических цереброваскулярных заболеваний [33]. Препарат применяли в высоких дозах (50 мг/сут) у больных с ДЭ I–III стадии. Исследование проводилось в условиях неврологического стационара в нескольких центрах Северо-Западного федерального округа и включало 150 пациентов. В 3 из 5 центров пациенты получали лечение в режиме дневного стационара. Нейропсихологическое обследование проводилось до и после лечения с применением КШОПС. Винпоцетин вводили внутривенно капельно в 200 мл физиологического раствора по следующей схеме: в 1-й день – по 20 мг, на 2-й день – по 30 мг, на 3-й день – по 40 мг, с 4-го по 7-й день – по 50 мг. Введение осуществляли медленно, со скоростью 40 капель/мин. После курса парентерального введения больные ежедневно принимали кавинтон форте в таблетках по 30 мг 3 раза в сутки в течение 11 нед.

В результате лечения отмечался отчетливый положительный клинический эффект. В первую очередь у пациентов улучшалось выполнение координаторных проб. У ряда больных отмечено уменьшение двигательного дефицита, вегетативных нарушений и аффективных расстройств. Пациенты указывали на уменьшение головной боли, головокружения и шума в голове. Отмечено значимое положительное влияние на интеллектуально-мнестические функции. Это подтверждалось увеличением суммарного балла по КШОПС на 8-й день лечения. Интересно, что и при переходе на пероральный прием препарата улучшение когнитивных функций оставалось стабильным при исследовании через 2 мес. Средний балл по КШОПС у пациентов до лечения составлял $24,4 \pm 0,41$, а после лечения – $26,2 \pm 0,35$ ($p < 0,01$). Отсроченное воспроизведение 3 слов (субтест «память») было достоверно лучше после курса инфузионной терапии кавинтоном. В целом препарат хорошо пере-

носился, за исключением небольшого количества нежелательных явлений.

Проведенное исследование подтвердило эффективность винпоцетина в лечении пациентов с сосудистыми КН. Показана эффективность и внутривенного введения высоких доз препарата, что проявлялось объективным улучшением когнитивных функций уже к 8-му дню терапии.

Похожее по дизайну исследование проведено в 2009 г. на базе Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова [34]: 159 пациентов с цереброваскулярной патологией получали кавинтон в течение 3 мес, начиная с парентерального применения с постепенным титрованием дозы до 50 мг/сут и последующим переходом на прием внутрь по 30 мг/сут. Отмечено значимое повышение балла по КШОПС (с 26,6 до 27,6) уже к 8-му дню терапии ($p < 0,01$). За время клинического исследования улучшение составило почти 2 балла (повышение до 28,5 баллов). Полученные результаты, безусловно, весьма оптимистичны, поскольку КШОПС не является универсальным инструментом оценки легких и УКН сосудистого генеза, способность винпоцетина существенно влиять на различные сферы когнитивной деятельности, которые и оценивает эта комплексная шкала, открывает перспективы для его применения именно на ранних стадиях когнитивного снижения.

Эффективность и безопасность кавинтона продемонстрированы в крупнейшем отечественном исследовании КАЛИПСО, в которое вошли 4865 больных с АГ и неврологическими проявлениями ДЭ [35]. Препарат назначали внутривенно в течение 7 дней (с постепенным повышением дозы с 25 до 50 мг/сут) с последующим переходом на пероральный его прием по 30 мг/сут в течение 12 нед. Результаты исследования свидетельствовали об улучшении когнитивных функций по КШОПС почти на 3 балла, а двигательной активности по шкале Тинетти на 6 баллов.

Безусловным преимуществом отечественных клинических исследований кавинтона последних лет является возможность контроля АГ как одного из самых значимых факторов риска не только хронической цереброваскулярной патологии, но и инсульта. Особую актуальность такие исследования приобретают в связи с тем, что в последние десятилетия увеличилась распространенность АГ среди лиц молодого возраста [36]. Повышенное АД приводит к морфологической перестройке церебральных артерий с развитием дегенеративно-дилатационной артериопатии [37]. Именно поэтому особую важность приобретают раннее выявление и коррекция АГ, а также сопутствующая нейропротекция. Положительные результаты терапии гипертонической энцефалопатии в начальных стадиях показаны в нескольких отечественных исследованиях [32].

Отдельную проблему представляет лечение постинсультных КН. В России ежегодно регистрируются до 450 тыс. новых случаев инсульта [36]. Сегодня значение инсульта в развитии деменции не вызывает сомнений, однако остается много вопросов, касающихся закономерностей и условий возникновения когнитивного дефицита [38]. В ряде исследований обнаружена связь развития постинсультной деменции с локализацией поражения в доминантном полушарии, размерами очага, предшествующей инсульту цереброваскулярной патологией в виде лейкоареоза и лакун [39]. Для некоторых факторов риска, таких как СД, АГ, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, курение, также доказана связь

с постинсультной деменцией [40]. В то же время другие авторы отрицают связь возникновения деменции с характером и выраженностью цереброваскулярного повреждения, сосудистыми факторами риска [41].

На наш взгляд, концепция, связывающая развитие деменции с объемом поврежденного мозгового вещества, неоднозначна и не может быть принята в качестве основного механизма развития КН, а наиболее оправданным является комплексный учет всех имеющихся факторов [11]. Сегодня многие специалисты считают, что роль инсульта в развитии сосудистых КН не должна абсолютизироваться, а основное внимание следует уделять наличию лакун и патологических изменений белого вещества, которые являются следствием хронической недостаточности мозгового кровообращения [42, 43].

В связи с этим терапии инсульта в острейшей и острой стадии уделяется особое внимание. В последние годы достигнуты несомненные успехи в понимании патогенеза острых нарушений мозгового кровообращения, что привело к активному развитию концепции неотложной нейропротекции [44, 45]. Вместе с тем сегодня многочисленные средства, обладающие заявленным нейропротективным эффектом, демонстрируют удовлетворительные результаты только при экспериментальной ишемии. Такие неутешительные результаты могут быть связаны с избирательностью нейропротекции большинства препаратов, в частности с влиянием на какой-то один компонент ишемического повреждения мозга. Поэтому наиболее оправданным направлением терапии должно быть применение многокомпонентных схем лечения либо мультимодальных лекарственных средств. Винпоцетин обладает различными терапевтическими эффектами, что позволяет отнести его к нейропротективным средствам с множественной активностью: вазоактивной, антиагрегантной, антиоксидантной и нейрометаболической [46, 47].

Одним из наиболее значимых исследований последних лет является Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа СОКОЛ, направленная на сравнительную оценку эффективности терапии кавинтоном и стандартной терапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Основной целью программы являлся анализ эпидемиологических показателей факторов риска и схем лечения хронической ишемии головного мозга на фоне АГ еще до возникновения ишемического инсульта [48]. По результатам включения в исследование 661 пациента была подтверждена роль ведущих факторов риска ишемических событий: АГ ранее была диагностирована у 97,8% больных, а атеросклероз — у 75,6%. Интересно, что у 46% пациентов на момент включения в исследования имелись КН (с учетом отсутствия нарушения сознания у 95,7% и афазии).

Кавинтон применялся с 5-го дня ишемического инсульта в течение 7 дней в виде внутривенных капельных инфузий (по 25 мг в течение 4 дней, затем по 5 мг в течение 3 дней) с последующим переходом на пероральный его прием по 10 мг 3 раза в день дополнительно к стандартной терапии (антигипертензивные препараты, антикоагулянты, антиагреганты и др.). После курса терапии улучшение наблюдалось как в группе больных, получавших кавинтон, так и в группе сравнения. К исходу 3-го месяца терапии несколько более существенным было улучшение двигательных, чувствительных и речевых функций, снижение выраженности КН и социальной дезадаптации у пациен-

тов основной группы. Таким образом, это крупное клинико-эпидемиологическое исследование продемонстрировало важность оценки факторов риска цереброваскулярной патологии. Использование винпоцетина с 5-го дня инсульта уменьшает выраженность двигательных, чувствительных расстройств и КН. Вместе с тем применение препарата потенцирует влияние базовой терапии на неврологическую симптоматику и КН

Таким образом, лечение хронической сосудистой мозговой недостаточности представляет сложную задачу, учитывая факторы риска и различные неврологические проявления. Важность контроля ведущих факторов риска цереброваскулярной патологии, таких как АГ и атеросклероз, не вызывает сомнений. Вместе с тем до настоящего времени лишь немногие пациенты получают адекватную антигипертензивную и антиагрегантную терапию для первичной профилактики цереброваскулярной патологии. Особую проблему представляет коррекция КН, являющихся облигатным признаком ДЭ. Для адекватной терапии необходима свое-

временная диагностика с применением комплексных оценочных шкал. Наиболее оправдано и удобно для применения практикующими врачами как минимум одной из комплексных шкал (MoCA-тест, КШОПС) и двух методик для оценки регуляторных функций (батарея тестов для оценки лобной дисфункции, теста слежения, вербальных ассоциаций, рисования часов, повторения цифр в прямом и обратном порядке или символично-цифрового теста).

Среди широко используемых средств для лечения сосудистых интеллектуально-мнестических нарушений многие не имеют подтвержденной эффективности. Существующие сегодня рекомендации по лечению КН применимы только к стадии деменции и включают использование антихолинэстеразных средств и антагонистов NMDA-рецепторов. Вместе с тем очевидно, что терапия КН с применением вазоактивных и нейропротективных средств должна начинаться уже на самых ранних стадиях ДЭ для предотвращения прогрессирования нарушений, социальной, бытовой и трудовой дезадаптации пациента.

ЛИТЕРАТУРА

- Захаров ВВ. Всероссийская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте ("Прометей"). Неврологический журнал. 2006;11(2):27–32. [Zakharov VV. All-Russia epidemiological and therapeutic investigation concerning cognitive impairment in the elderly ("Prometheus"). *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(2):27–32. (In Russ.)]
- Шмидт ЕВ. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985;85(9):1281–8. [Shmidt EV. Classification of vascular damages of a head and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1985;85(9):1281–8. (In Russ.)]
- Одинак ММ, Михайленко АА, Иванов ЮС, Семин ГФ. Сосудистые заболевания головного мозга. Санкт-Петербург: Гиппократ; 1997. 160 с. [Odinak MM, Mikhailenko AA, Ivanov YuS, Semin GF. *Sosudistye zabolovaniya golovnogo mozga* [Vascular diseases of a brain.]. St-Petersburg: Gippokrat; 1997. 160 p.]
- Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006;11(S1):4–13. [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(S1):4–13. (In Russ.)]
- Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Санкт-Петербург: ВМедА; 2006. 158 с. [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYu. *Narushenie kognitivnykh funktsii pri tserebrovaskulyarnoi patologii* [Violation of cognitive functions at tserebrovaskulyarny pathology]. St-Petersburg: VMedA; 2006. 158 p.]
- Одинак ММ, Емелин ПА, Коваленко ВЮ, Лобзин ВЮ. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога. Военно-медицинский журнал. 2009;330(4):32–40. [Odinak MM, Emelin PA, Kovalenko VYu, Lobzin VYu. Violation of cognitive functions at vascular damages of a brain in practice of the military neurologist. *Voенно-meditsinskii zhurnal*. 2009;330(4):32–40. (In Russ.)]
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013. 947 p.
- Лурья АР. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 2-е доп. изд. Москва: Изд-во МГУ; 1969. 504 с. [Luriya AR. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narusheniya pri lokal'nykh porazheniyakh mozga* [The highest cortical functions of the person and their violation at local damages of a brain]. 2nd add. ed. Moscow: Izd-vo MGU; 1969. 504 p.]
- Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(8):1431–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50367.x>.
- Емелин АЮ. Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;(4):5–8. [Emelin AYU. New criteria for diagnosing Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(4):5–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-337>.
- Snowdon D, Greiner L, Mortimer J, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA*. 1997;277(10):813–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03540340047031>.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bodirjan V, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):129–98. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.11.1621>.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>.
- Kazdin AE. Single-case research designs: methods for clinical and applied settings. New York, NY: Oxford University Press; 1982. 55 p.
- Sunderland T. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(8):725–9.
- Wechsler DA. Standardized memory scale for clinical use. *J Psychol*. 1945;19(1):87–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00223980.1945.9917223>.
- Smith A. Symbol-digit modalities test (SDMT) manual. Los Angeles: Western psychological services; 1982. 14 p.
- Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Колчева ЮА. Терапия сосудистых когнитивных расстройств. Русский медицинский журнал. 2009;17(20):1295–7. [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYu, Kolcheva YuA. Therapy of vascular cognitive frustration. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(20):1295–7.]
- Forette F, Seux ML, Staessen JA. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2003;163(2):241. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.2.241>.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.9.1069>.
- Bernick C, Katz R, Smith NL, et al. Statins and cognitive function in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2005;65(9):1388–94. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000182897.18229.ec>.
25. Freels S, Nyenhuis DL, Gorelick PB. Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia. *Neurology*. 2002;59(8):1146–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.59.8.1146>.
 26. Bowler JV. Vascular Cognitive Impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):35–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.082313>.
 27. Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, et al. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2004;21(7):453–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200421070-00004>.
 28. Парфенов ВА. Цитиколин в лечении инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;3(4):69–74. [Parfenov VA. Citicolin in the treatment of stroke and vascular cognitive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;3(4):69–74. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-59>.
 29. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1154–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.56.9.1154>.
 30. Сулина ЗА, Танащян ММ, Ионова ВГ и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения: новые аспекты действия. Русский медицинский журнал. 2002;10(25):1170–4. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG, et al. Kavinton in treatment of patients with ischemic violations of brain blood circulation: new aspects of action. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(25):1170–4. (In Russ.)]
 31. Танащян ММ, Лагода ОВ, Федин ПА и др. Применение кавинтона для лечения когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;107(10):41–3. [Tanashyan MM, Lagoda OV, Fedin PA, et al. The use of vinpocetine in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebrovascular diseases. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(10):41–3. (In Russ.)]
 32. Дадашева МН, Подрезова ЛА, Шучалин ОГ и др. Алгоритм терапии дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией в общей врачебной практике. Русский медицинский журнал. 2009;17(20):1320–4. [Dadasheva MN, Podrezova LA, Shuchalin OG, et al. Algorithm of therapy of distsirkulyatorny encephalopathy at patients with arterial hypertension in the general medical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(20):1320–4. (In Russ.)]
 33. Одинак ММ, Лобзин ВЮ. Применение кавинтона в терапии когнитивных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(10):63–4. [Odinak MM, Lobzin VYu. The use of kavinton in the therapy of cognitive disorders in patients with discirculatory encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(10):63–4. (In Russ.)]
 34. Чуканова ЕИ, Никонов АА, Никонова АА. Новые возможности использования препарата кавинтон в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения. Русский медицинский журнал. 2009;17(11):751–7. [Chukanova EI, Nikonov AA, Nikonova AA. New possibilities of use of a preparation kavinton in treatment of patients with insufficiency of brain blood circulation. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(11):751–7. (In Russ.)]
 35. Чуканова ЕИ. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа «КАЛИПСО». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(12):49–52. [Chukanova EI. Efficacy of kavinton in the treatment of patients with chronic blood flow insufficiency. Russian multicenter clinical-epidemiological program «CALIPSO». *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(12):49–52. (In Russ.)]
 36. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Инсульт. 2003;(8):4–9. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke epidemiology in Russia. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2003; Suppl Stroke:4–9. (In Russ.)]
 37. Янишевский СН, Гайкова ОН, Саруханов ТМ и др. Особенности ремоделирования сосудов при сахарном диабете 2 типа и церебральной дегенеративно-дilatационной артериопатии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2013;V(1):37–43. [Yanishvskii SN, Gaikova ON, Sarukhanov TM, et al. Features of remodeling of vessels at diabetes 2 types and cerebral degenerate dilatation arterialopatiya. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. prof. A.L. Polenova*. 2013;V(1):37–43. (In Russ.)]
 38. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение у больных артериальной гипертензией. Русский медицинский журнал. 2007;15(2):117–21. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive frustration and their treatment at patients with arterial hypertension. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;15(2):117–21. (In Russ.)]
 39. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):752–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70221-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70221-0).
 40. Breteler M, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ*. 1994;308(6944):1604–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.308.6944.1604>.
 41. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000;31(7):1494–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.7.1494>.
 42. Kovari E, Gold G, Herrmann FR, et al. Cortical microinfarcts and demyelination affect cognition in cases at high risk for dementia. *Neurology*. 2007;68(12):927–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000257094.10655.9a>.
 43. Roman GC. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. *J Neurol Sci*. 2002;203–4:7–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00252-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00252-6).
 44. Одинак ММ, Янишевский СН, Цыган НВ и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(12–2):55–60. [Odinak MM, Yanishvskiy SN, Tsygan NV, et al. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im S.S. Korsakova*. 2013;113(12–2):55–60. (In Russ.)]
 45. Живолупов СА, Самарцев ИН, Сыроежкин ФА. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;10:102–8. [Zhilolupov SA, Samartsev IN, Syroezhkin FA. Contemporary conception of neuroplasticity (theoretical aspects and practical significance). *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;10:102–8. (In Russ.)]
 46. Bonoczk P, Panczel G, Nagy Z. Vinpocetine increases blood flow and oxygenation in stroke patients: a near infrared spectroscopy and transcranial Doppler study. *Eur J Ultrasound*. 2002;15(1–2):85–91. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-8266\(02\)00006-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-8266(02)00006-X).
 47. Gulyas B, Toth M, Schain M, et al. Evolution of microglial activation in ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: a PET study with the TSPO molecular imaging biomarker. *J Neurol Sci*. 2012;320(1–2):110–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2012.06.026>.
 48. Табеева ГР, Азимова ЮЭ. Мультимодальная стратегия нейропротекции при инсульте: результаты российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы СОКОЛ (Сравнительная Оценка эффективности Кавинтона и Общепринятых схем Лечение пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12–2):20–30. [Tabeeva GR, Azimova YuE. The multimodal strategy for the neuroprotection in stroke: results of the Russian multicenter clinical-epidemiological program SOKOL. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12–2):20–30. (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.

Менделевич Е.Г., Менделевич С.В.

Кафедра неврологии и реабилитации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Казань, Россия
420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Постгерпетическая невралгия: лечебно-профилактические аспекты и терапия прегабалином

Постгерпетическая невралгия (ПГН) — один из наиболее распространенных и стойких хронических болевых синдромов, обусловленных поражением периферической нервной системы и ЦНС вирусом ветряной оспы.

ПГН — типичная невропатическая боль, возникающая в результате поражения или дисфункции соматосенсорной системы, в формировании которой участвует несколько механизмов. Пожилые люди в большей степени подвержены заболеванию ПГН, что связано с ослаблением иммунной системы. Лечение острого периода опоясывающего лишая не позволяет полностью предотвратить развитие последующей невралгии, однако можно уменьшить ее проявления с помощью ряда препаратов. Диагностика ПГН во многом основана на продолжительности боли после появления сыпи. Однако оценить реальную частоту формирования ПГН сложно, так как нет единой точки зрения по данному вопросу и нет единых критериев продолжительности боли (по разным данным, от 1 до 6 мес). Значимыми факторами в формировании ПГН являются пожилой возраст, женский пол, показатели течения острого Herpes zoster (интенсивность боли, выраженность герпетической сыпи и инфекционных проявлений). Выраженность болевого синдрома при ПГН может достигать высокой степени, сопровождаемая развитием хронической усталости, депрессии и утратой социальных функций. Существует несколько типов боли при ПГН: постоянная, пароксизмальная и аллодиния, которые обусловлены различными патофизиологическими механизмами. Вариативность клинических проявлений ПГН может лежать в основе недостаточной эффективности того или иного препарата. Лечение ПГН сопровождается определенными сложностями. Около 40–50% больных продолжают страдать от боли, несмотря на использование множества современных методов терапии. Одним из наиболее эффективных препаратов первой линии лечения ПГН является прегабалин, высокая эффективность которого и преимущества в лечении боли при ПГН показаны в многочисленных исследованиях. Углубленный анализ свидетельствует о том, что при лечении ПГН прегабалином часто применяются неадекватно низкие дозы, что может приводить к недостаточности противоболевого эффекта.

Ключевые слова: постгерпетическая невралгия; опоясывающий лишай (*Herpes zoster*); боль; прегабалин.

Контакты: Елена Геннадьевна Менделевич; emendel@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г., Менделевич С.В. Постгерпетическая невралгия: лечебно-профилактические аспекты и терапия прегабалином. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(2):57–61.

Postherpetic neuralgia: Therapeutic and prophylactic aspects and pregabalin therapy

Mendelevich E.G., Mendelevich S.V.

Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia
49, Butlerov St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

Postherpetic neuralgia (PHN) is one of the most common and persistent chronic pain syndromes caused by chickenpox virus affecting the peripheral and central nervous systems.

PHN is a typical neuropathic pain resulting from injury or dysfunction of the somatosensory system whose development involves a few mechanisms. Elderly people are more prone to PHN, which is associated with the weakened immune system. Treatment of shingles cannot completely prevent subsequent neuralgia; however, some drugs can reduce its manifestations. The diagnosis of PHN is largely based on the duration of pain after rash onset. However, it is difficult to estimate the real rate of PHN development because there is neither consensus of opinion on this issue nor common criteria for pat duration (1 to 6 months, as shown by different data). The significant factors that may predispose to PHN are older age, female gender, and acute herpes zoster indicators, such as pain intensity, the severity of herpetic rash and infectious manifestations. Pain syndrome in PHN can reach a high intensity level, accompanied by the development of chronic fatigue, depression, and loss of social skills. There are several types of pain in PHN: constant, paroxysmal and allodynia, which are due to different pathophysiological mechanisms. Variability in the clinical manifestations of PHN may underlie the inadequate efficacy of one or other drug. The treatment of PHN poses definite difficulties. About 40-50% of patients continue to suffer from pain despite the fact that the multitude of currently available therapies is performed. Pregabalin, whose high efficacy and advantages in the treatment of pain in PHN are demonstrated in numerous studies, is one of the most effective first-line drugs for PHN. In-depth analysis suggests that inadequately low doses of pregabalin are frequently used in the treatment of PHN, which may lead to an insufficient analgesic effect.

Key words: postherpetic neuralgia; shingles (*Herpes zoster*); pain; pregabalin.

Contact: Elena G. Mendelevich; emendel@mail.ru

Reference: Mendelevich E.G., Mendelevich S.V. Postherpetic neuralgia: Therapeutic and prophylactic aspects and pregabalin therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2):57–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-57-61>

Постгерпетическая невралгия (ПГН) — вариант невропатической боли, один из самых стойких хронических болевых синдромов, негативно влияющий на качество жизни и приводящий к бессоннице, усталости, депрессии, тревожности [1, 2]

ПГН является осложнением опоясывающего герпеса (опоясывающий лишай, *Herpes zoster*) — одной из клинических форм поражения вирусом ветряной оспы (*Varicella zoster*). После перенесенной в детском возрасте первичной инфекции (ветряной оспы) этот вирус может находиться в латентном состоянии многие десятилетия, локализуясь в чувствительных ганглиях спинномозговых нервов грудного, поясничного уровня или тройничного нерва. Опоясывающий герпес проявляется развитием сыпи в течение 2–3 нед и сопровождается умеренной или интенсивной болью. В большинстве случаев с течением времени боль проходит самостоятельно. В США отмечается примерно 1 млн случаев опоясывающего герпеса в год, предполагается возможный рост заболеваемости в связи с постарением населения и увеличением числа лиц старческого возраста [3].

У 10–20% больных в течение жизни наблюдаются повторные случаи опоясывающего лишая, что связано с ослаблением иммунной системы. Пол, раса или национальность не являются факторами риска *Herpes zoster*. Исследования показывают, что общая заболеваемость ПГН после острого периода опоясывающего лишая составляет примерно 20%. ПГН редко развивается у детей или молодых людей, но ее распространенность значительно увеличивается в пожилом возрасте [4].

Риск возникновения ПГН оценивается у лиц старших возрастных групп как высокий, достигая, по некоторым данным, 40% у пациентов старше 50 лет и 75% у пациентов 75 лет [5, 6]. Почти 50% больных старше 70 лет когда-либо перенесли ПГН [5].

Заболеваемость ПГН уменьшается на 66,5% в группе иммунокомпетентных лиц старше 60 лет, привитых живой аттенуированной вакциной против вируса *Varicella zoster* [7].

Однако истинная распространенность ПГН неизвестна. Это объясняется не только недостаточностью эпидемиологических данных, но и отсутствием консенсуса в отношении определения ПГН. Трудности дефиниции связаны с различными представлениями о длительности существования боли после разрешения сыпи, которая лежит в основе диагностики ПГН и может составлять от 4 до 24 нед. Некоторые авторы относят к ПГН боль, возникающую в любой период герпетической инфекции, другие считают, что ПГН — это боль, сохраняющаяся спустя 3 мес после заживления кожи. Реальная распространенность ПГН основывается на данных литературы: ПГН диагностируют в случаях, когда боль сохраняется в течение 1–6 мес после исчезновения сыпи [4]. Чаще используется следующее определение ПГН: «значимая боль или аномальные чувствительные ощущения спустя 120 дней и более после появления кожной сыпи» [8]. Несмотря на различные определения ПГН, в настоящее время выделяют три временные фазы болевого синдрома, связанного с *Herpes zoster*: 1) острая герпетическая невралгия, при которой боль длится до 30 дней с момента появления сыпи; 2) подострая герпетическая невралгия, продолжающаяся от 30–120 дней после возникновения сыпи; 3) ПГН, при которой боль сохраняется более 120 дней после появления сыпи [9]. Продолжительность ПГН варьирует:

у 50–75% больных боль сохраняется в течение 6 мес после заживления сыпи, но может продолжаться и от нескольких недель до нескольких лет [7]. Около 50% пациентов выздоравливают в течение 1 года после начала болевого синдрома [10]. У 6% лиц в возрасте 50 лет и старше длительность ПГН составляет 1 год и более [3].

Патофизиология

Патофизиология ПГН представляет собой комплекс механизмов с участием периферической нервной системы и ЦНС. Основные механизмы реализации ПГН следующие [11, 12]:

1) деафферентация боли вследствие вирусного нейронального повреждения и воспаления с нарушением передачи болевых сигналов, что приводит к усилению активности нейронов высшего порядка;

2) периферическая сенситизация, при которой повреждение нерва приводит к снижению порога чувствительности ноцицепторов в результате спонтанной разрядной активности;

3) центральная сенситизация как результат длительных ноцицептивных разрядов при изменении в периферических отделах соматосенсорной системы с формированием усиления активности центральных ноцицептивных нейронов [13].

В ряде исследований предпринимались попытки разграничить подтипы ПГН, основанные на виде повреждения нейронов, что может быть полезным для формирования терапевтических протоколов [14].

М.С. Rowbotham и соавт. [15] выделили три подтипа чувствительных расстройств при ПГН:

1) группа ноцицептивного раздражения, включающая такие проявления, как механическая аллодиния, нормальная или повышенная температурная чувствительность;

2) группа центральной реорганизации с механической аллодинией и нарушением температурной чувствительности;

3) группа деафферентации с постоянной болью, без аллодинии и без потери глубокой чувствительности.

Было установлено, что почти 50% больных имеют 2-й подтип боли, а 1-й и 3-й подтипы распределяются в равных пропорциях. В начальных стадиях ПГН участвуют в основном периферические звенья, а ЦНС задействована в большей степени в продвинутых стадиях болезни (примерно через 1 год). Хотя патофизиология ПГН нуждается в дальнейшем изучении, идентификация этих подтипов является перспективным подходом для выбора лечения [15]. В основе различных болевых ощущений при ПГН могут лежать различные патофизиологические процессы. Постоянная продолжительная боль может быть связана с сенситизацией ноцицепторов в ЦНС от повторяющихся болевых стимулов [16]. Пароксизмальная боль, вероятно, вызвана демиелинизацией волокон чувствительных нервов, дающих возможность двигательным потенциалам распространяться от одного аксона к другому. Электрическая нейротрансмиссия приводит к запуску многих ноцицепторов и сильным приступам боли. Демиелинизация преимущественно воздействует только на быстропроводящие афферентные волокна, вызывая аномально длительную и болевую сенситизацию при наличии минимальных стимулов, что также может объяснять аллодинию [17, 18].

Факторы риска ПГН

В ряде независимых исследований определены факторы риска развития ПГН: увеличение возраста, женский пол (примерно в 60% случаев ПГН развивается у женщин) [19]. Значимыми в формировании ПГН являются и показатели течения острого *Herpes zoster*: интенсивность острой боли, наличие продромальной боли до появления сыпи, выраженность герпетической сыпи и наличие общих симптомов воспаления и лихорадки [20].

Теоретически уменьшение боли в острой фазе герпетической инфекции может снизить вероятность запуска механизмов, приводящих к ПГН [21]. Исходя из этих данных, сформировалось представление о предотвращении ПГН с помощью раннего применения противовирусных препаратов, глюкокортикоидов (ГК), трициклических антидепрессантов, паравертебральных и симпатических невралгических блокад [1].

Клинические проявления

В клинической картине ПГН можно выделить три основных типа боли: 1) постоянная боль, которая может описываться как глубокая, тупая, давящая или жгучая; 2) пароксизмальная боль — внезапно возникающая пронзающая, острая, спонтанная; 3) аллодиния, когда боль провоцируется не болевыми стимулами, а например, легким прикосновением [22–24]. Боль может простираться за пределы первичной локализации высыпаний при *Herpes zoster*. Разнообразие болевых проявлений, вероятно, является результатом преимущественного поражения различных периферических образований — спинномозгового ганглия, корешка или периферического нерва. Некоторых пациентов может также беспокоить интенсивный зуд, известный как постгерпетический зуд, который локализуется преимущественно в области головы и шеи. Этот симптом может появиться в различные периоды поражения *Herpes zoster* — до, во время или после острого этапа. Зуд — пока недостаточно изученный тип кожного ощущения, который связан с болью и может быть особой ее формой, возникающей в определенных условиях стимуляции. Постгерпетический зуд может вызывать и стимуляция высокой интенсивности денервированных центральных «зуд-специфических» нейронов или сохранение периферических «зуд-специфических» нейронов в близлежащих незатронутых дерматомах [11, 17]. В других случаях возможна полная потеря тактильной и болевой чувствительности, что обусловлено снижением входящих сигналов на уровне пораженных афферентных нервов и приводит к повышенной электрической активности центральных нейронов и в итоге — к снижению или полной потере чувствительности [17].

Боль при ПГН может характеризоваться различной интенсивностью и частотой. Она бывает легкой или крайне мучительной, периодической (несколько минут) или постоянной (ежедневной) [25].

Выраженность боли при невралгии может оказать существенное негативное влияние на качество жизни и социальную активность пациента. Так, пациенты с аллодинией могут испытывать значительные ограничения в быту (возможность носить одежду, мыться, стричься и т. д.). [13]. Больные с ПГН часто жалуются на хроническую усталость, отсутствие аппетита, потерю массы тела, депрессию [25]. Установлено, что более 50% больных имеют нарушения сна, и около 25% сообщают о снижении социализации. ПГН —

одна из наиболее распространенных причин боли, провоцирующих самоубийство у пожилых людей [26].

Лечение и профилактика ПГН

Лечение ПГН в значительной мере связано с предупреждением ее развития на этапе *Herpes zoster*. До последнего времени существовало мнение, что незамедлительное противовирусное лечение может предотвратить развитие ПГН или уменьшить ее выраженность. Показано, что раннее использование ацикловира является значимым фактором снижения частоты и тяжести ПГН [1]. Во всех контролируемых клинических исследованиях, посвященных противовирусной терапии, рекомендуется начинать такую терапию в первые 72 ч после появления высыпаний [27]. Вместе с тем обсервационные исследования показывают, что лечение, начатое даже через 3 дня после возникновения высыпаний, может оказаться результативным. Это особенно важно для пациентов с высоким риском осложнений — при герпетическом поражении *nervus ophthalmicus* и ВИЧ. Среди вариантов эффективной противовирусной терапии, помимо ацикловира, — применение валацикловира и фамцикловира, терапевтическая эквивалентность которых показана при неосложненном герпесе [28–30].

Однако анализ ряда клинических исследований последних лет позволяют усомниться в значении противовирусной терапии для профилактики ПГН. Так, N. Chen и соавт. [31] представили результаты 6 клинических исследований, включавших 1319 пациентов. В 5 исследованиях с участием 900 больных противовирусную терапию осуществляли ацикловиrom, который в дальнейшем по эффективности в предотвращении ПГН не уступал плацебо. В другом исследовании (419 пациентов) использовался фамцикловир: не установлено достоверных различий по сравнению с плацебо в предотвращении развития ПГН. Авторы полагают, что ацикловир, назначаемый перорально, неэффективен в снижении частоты ПГН. В настоящее время недостаточно данных об эффективности остальных противовирусных препаратов в отношении ПГН, требуется проведение дополнительных исследований с большим количеством пациентов. В связи с медленным накоплением данных об эффективности противовирусной терапии ПГН следующее их обновление планируется в 2017 г. [31].

Интенсивность боли в остром периоде *Herpes zoster* — важный предиктор развития ПГН. Противоболевое лечение на этом этапе может влиять на дальнейшее течение и формирование ПГН. Легкая боль контролируется назначением аспирина, парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов либо краткого курса комбинированной терапии, включающей трамадол. При умеренной и тяжелой боли приоритетное значение имеют опиоиды [27]. При отсутствии или задержке противоболевого эффекта опиоидов дополнительно назначают антиконвульсанты (прегабалин, габапентин) [27].

В настоящее время в США делается акцент на профилактику герпетической инфекции. Живая аттенуированная вакцина (*Zostavax*) эффективно снижает заболеваемость опоясывающим лишаем путем увеличения клеточного иммунитета к вирусу у пожилых [7]. При использовании вакцины установлены снижение заболеваемости *Herpes zoster* на 51% и вероятное снижение заболеваемости ПГН на 67%.

На основании данных многочисленных клинических исследований в современные американские и другие клини-

ческие рекомендации по лечению пациентов с ПГН в качестве препаратов первой линии включены трициклические антидепрессанты, габапентин, прегабалин и 5% лидокаиновый пластырь. Опиоиды, трамадол, крем капсаицин и 8% капсаициновый пластырь рекомендованы только как препараты второй или третьей линии в разных руководствах. Также обсуждается лечение такими препаратами, как ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, карбамзепин, вальпроевая кислота и ботулотоксин. Кроме того, для уменьшения боли при ПГН, в основном у пациентов, у которых неэффективна консервативная терапия, исследовались такие инвазивные процедуры, как симпатические блокады, интратекальное введение ГК, имплантируемые стимуляторы спинного мозга. Изложенные принципы терапии ПГН в первую очередь учитывали рекомендации Американской академии неврологии по лечению ПГН (2004) и основные рекомендации по лечению невропатической боли, выпущенные Special Interest Group on Neuropathic Pain of the International Association for the Study of Pain (2007) и European Federation of Neurological Societies (2010) [32].

Габапентин и прегабалин — наиболее широко используемые антиконвульсанты со сходным механизмом действия для купирования невропатической боли, связанной с ПГН. Прегабалин, как и габапентин, связывается с α_2 - и δ_1 -субъединицами потенциал-зависимых кальциевых каналов, снижая приток кальция и ингибируя выброс возбуждающих нейротрансмиттеров [33]. Проведенные исследования показали, что габапентин и прегабалин уменьшают нейропатическую боль при ПГН примерно на 50% [4, 22, 34]. Оба препарата требуют титрации дозы. Однако прегабалин имеет ряд существенных преимуществ. Прегабалин обладает в 6 раз более высоким сродством к α_2 - и δ_1 -субъединицам, чем габапентин [35]. По сравнению с габапентином он характеризуется более высокой биодоступностью (90% против 33–66%) и более быстрой абсорбцией (пик концентрации наступает через 1 ч против 3–4 ч) [36].

По данным Американской национальной базы здравоохранения по уточнению дозы и исходов лечения, прегабалин отличается хорошей переносимостью и эффективностью у пациентов с невропатической болью, связанной с ПГН [37]. Данные исследования, проведенного в Греции и посвященного лечению ПГН, продемонстрировали сокращение дней с умеренной и сильной болью при терапии прегабалином по сравнению с применением габапентина в течение 12 нед. В этом исследовании показана также большая экономическая эффективность терапии прегабалином по сравнению с использованием габапентина, включая все социальные факторы и возможные потери [38].

Прегабалин в дозе 150–600 мг/сут снижал выраженность боли по сравнению с плацебо и улучшал качество сна, нарушенного в связи с болью, в трех двойных слепых контролируемых исследованиях, включавших 776 пациентов с ПГН [39].

Основными побочными эффектами, зафиксированными в ряде исследований, были головокружение, сонливость и периферические отеки [37, 39, 40]. Несколько более

высокая частота сонливости и головокружения, отмеченная в двух японских исследованиях, по сравнению с таковой в европейских исследованиях, может быть связана с меньшей массой тела у японцев по сравнению с европейцами.

Хотя оптимальный режим дозирования прегабалина, по-видимому, индивидуален у каждого пациента, большинство больных отмечают уменьшение боли даже после полного первого дня лечения [37, 39]. Кроме того, показано, что как фиксированная, так и непостоянная доза прегабалина являются эффективными при ПГН [37, 39].

В исследовании М. Goge и соавт. [41] также отмечено, что при лечении прегабалином терапевтическая доза достигалась быстрее, чем при использовании габапентина. Результаты сравнительного анализа применения габапентина и прегабалина при ПГН показали, что прегабалин в 6 раз более выраженно уменьшал боль у пациентов при пересчете на эффективную дозу. Уменьшения боли также можно ожидать при повышении дозы прегабалина с учетом появления побочных эффектов [42]. Результаты исследования, в котором участвовали 706 пациентов, принимавших прегабалин, показали, что нередко прегабалин неэффективно используется для лечения ПГН, что связано с неправильным выбором его дозы [20]. Авторы полагают, что у многих пациентов с ПГН не достигнута минимальная эффективная доза прегабалина, составляющая 300 мг/сут. Недостаточная доза препарата может привести к неадекватному ответу на терапию, самостоятельной отмене препарата или переходу на препарат второй линии лечения ПГН. Кроме того, недостаточная доза может спровоцировать неконтрольный прием опиоидных анальгетиков, которые в настоящее время находятся «в центре основного кризиса, связанного с зависимостью, передозировкой и смертью» [43, 44].

Рекомендуемая доза прегабалина для лечения ПГН составляет 150–300 мг/сут [32, 45]. Если доза 300 мг/сут недостаточно эффективна в течение 2–4 нед, целесообразно увеличить ее до 600 мг/сут [37].

Как уже указывалось, в патофизиологии ПГН играет роль комплекс механизмов, включающих периферические и центральные процессы. Это сочетание дает возможность для использования фармакотерапии с различными механизмами действия. Комбинированная фармакотерапия может быть более эффективной, чем монотерапия. М. Goge и соавт. [41] изучали дозы препаратов, используемых в клинической практике для лечения ПГН, а также включение в терапию других препаратов после начала терапии габапентином и прегабалином. Было показано, что после начала приема габапентина потребовалось увеличение дозы опиоидов, и напротив, после начала терапии прегабалином доза опиоидов была снижена. В другом исследовании комбинация amitriptилина и прегабалина более эффективно уменьшала боль у пациентов с ПГН [46].

Несмотря на успехи в лечении ПГН, терапия боли все еще недостаточно эффективна. Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся подбора оптимальных доз и комбинаций препаратов, для улучшения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saru S, Gupta R, Kaur S, Kaur J. Post-herpetic neuralgia: review of current management strategies. *Indian J Pain*. 2013;27(1):12–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0970-5333.114857>.

2. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*. 2002;18(6):350–4. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1097/00002508-200211000-00002>.

3. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A population-based study of the incidence and complication

- rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007 Nov;82(11):1341–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.4065/82.11.1341>.
4. Watson PN. Postherpetic neuralgia (updated). *Clin Evid (Online)*. 2010 Oct 8;2010. pii: 0905. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/ind/0905/0905>. Accessed February 7, 2011.
5. Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, et al. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J Med Virol.* 2003;70 Suppl 1:S24–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.10316>.
6. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med.* 1995;155(15):1605–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1995.00430150071008>.
7. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2271–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051016>.
8. Dworkin R, Gnann G, Oaklander A, et al. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain.* 2008;9 (1 Suppl 1):S37–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2007.10.008>.
9. Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis.* 2003;36(7):877–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/368196>. Epub 2003 Mar 13.
10. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: Prospective study with long term follow up. *BMJ.* 2000;321(7264):794–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7264.794>.
11. Opstelten W, McElhaney J, Weinberger B, et al. The impact of varicella zoster virus: chronic pain. *J Clin Virol.* 2010;48 Suppl 1:S8–13. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532\(10\)70003-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532(10)70003-2).
12. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2004;62(9):1545–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000123261.00004.29>.
13. Rowbotham MC, Fields HL. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in postherpetic neuralgia. *Brain.* 1996 Apr;119 (Pt 2):347–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/119.2.347>.
14. Panlilio LM, Christo PJ, Raja SN. Current management of Postherpetic Neuralgia. *Neurologist.* 2002;8(6):339–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00127893-200211000-00002>.
15. Rowbotham MC, Peterson KL, Fields HL. Is post herpetic neuralgia more than one disorder? *Pain Forum.* 1998;7:231–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1082-3174\(98\)70003-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1082-3174(98)70003-0).
16. Ji G, Niu J, Shi Y, et al. The effectiveness of repetitive paravertebral injections with local anesthetics and steroids for the prevention of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster. *Anesth Analg.* 2009;109(5):1651–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181b79075>.
17. Ruocco V, Sanguiliano S, Brunetti G, Ruocco E. Beyond zoster: sensory and immune changes in zoster-affected dermatomes: a review. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(4):378–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-1284>.
18. Argoff CE, Katz N, Backonja M. Treatment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(4):396–441. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.01.014>.
19. Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(10):1280–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/514342>. Epub 2007 Apr 3.
20. Johnson P, Becker L, Halpern R, Sweeney M. Real-World Treatment of Post-herpetic Neuralgia with Gabapentin or Pregabalin. *Clinical Drug Investigation.* 2013;33(1):35–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-012-0030-4>.
21. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2002;347(5):340–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc013211>.
22. Dubinsky RM, Kabban H, El-Chami Z, et al. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia. An evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004;63(6):959–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000140708.62856.72>.
23. Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(3):274–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.4065/84.3.274>.
24. Truini A, Galeotti F, Haanpaa M, et al. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain.* 2008;140(3):405–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2008.08.018>.
25. Katz J, Cooper EM, Walther RR. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug 1;39(3):342–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/421942>. Epub 2004 Jul 19.
26. Schmader K. Postherpetic neuralgia in immunocompetent elderly people. *Vaccine.* 1998;16(18):1768–70. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(98\)00137-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00137-6).
27. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 1:S1–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/510206>.
28. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis.* 1996 Feb;22(2):341–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/22.2.341>.
29. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(7):1546–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.39.7.1546>.
30. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med.* 2000 Sep-Oct;9(9):863–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archfam.9.9.863>.
31. Chen N, Li QQ, Yang J. Antiviral treatment for preventing nerve pain after shingles (postherpetic neuralgia). *Cochrane summaries*. Published Online: 6 February 2014.
32. Argoff CE. Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med.* 2011 Sep;123(5):134–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2011.09.2469>.
33. Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med.* 2004;18(1):5–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0269216304pm845ra>.
34. Garroway N, Chhabra S, Landis S, Skolnic DC. Clinical inquiries: what measures relieve postherpetic neuralgia? *J Fam Pract.* 2009;58(7):384d–f.
35. Cappuzzo KA. Treatment of postherpetic neuralgia: focus on pregabalin. *Clin Interv Aging.* 2009;4:17–23. Epub 2009 May 14.
36. Wesche D, Bockbrader H. A pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin. *J Pain.* 2005;6:S29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2005.01.114>.
37. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain.* 2005;115(3):254–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2005.02.032>. Epub 2005 Apr 18.
38. Athanasakis K, Petrakis I, Karampli E. Pregabalin versus gabapentin in the management of peripheral neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia and diabetic neuropathy: a cost effectiveness analysis for the Greek healthcare setting. *BMC Neurol.* 2013;13(1):56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-13-56>.
39. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003;60(8):1274–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000055433.55136.55>.
40. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs.* 2005;65(1):111–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200565010-00011>.
41. Gore M, Sadosky A, Tai KS, Stacey B. A retrospective evaluation of the use of gabapentin and pregabalin in patients with postherpetic neuralgia in usual-care settings. *Clin Ther.* 2007;29(8):1655–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.08.019>.
42. Ifuku M, Iseki M, Hidaka I. Replacement of gabapentin with pregabalin in postherpetic neuralgia therapy. *Pain Med.* 2011;12(7):1112–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01162.x>.
43. Arkinstall W, Sandler A, Goughnour B, et al. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain.* 1995;62(2):169–78. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00262-D](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(94)00262-D).
44. Moulin DE, Lezzi A, Amireh R. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet.* 1996;347(8995):143–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90339-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90339-6).
45. Dworkin RH, Malone DC, Panarites CJ. Impact of postherpetic neuralgia and painful diabetic peripheral neuropathy on health care costs. *J Pain.* 2010;11(4):360–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2009.08.005>.
46. Achar A, Chatterjee G, Guha Ray T, Naska R. Comparative study of clinical efficacy with amitriptyline, pregabalin, and amitriptyline plus pregabalin combination in postherpetic neuralgia. *Ind J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(1):63–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.58686>.

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

Пизова Н.В.

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000 Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5

Заболелания сердца и инсульты у лиц молодого возраста

Показана актуальность проблемы диагностики и лечения инсульта у пациентов молодого возраста (15–45 лет). Рассмотрены кардиальные причины развития острых нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте, в том числе у беременных. Подробно описаны такие заболевания, как открытое овальное окно, пролапс митрального клапана, инфекционный эндокардит и послеродовая кардиомиопатия. Представлены основные принципы диагностики и терапии ишемического инсульта в молодом возрасте. Указано, что основой терапии острого ишемического инсульта являются два направления: реперфузия и нейрональная протекция.

Ключевые слова: ишемический инсульт; молодой возраст; кардиальная патология.

Контакты: Наталия Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизова Н.В. Заболелания сердца и инсульты у лиц молодого возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):62–69.

Heart diseases and strokes in young people

Pizova N.V.

*Department of Neurology and Medical Genetics with Course of Neurosurgery, Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia*

The paper shows the relevance of the problem associated with the diagnosis and treatment of stroke in young patients aged 15–45 years. It considers the major causes of acute cerebrovascular accidents in young people, including pregnant women. Diseases, such as patent foramen ovale, mitral valve prolapse, infective endocarditis, and postpartum cardiomyopathy, are described in detail. The basic principles of the diagnosis and therapy of ischemic stroke at a young age are given. The mainstay of therapy for acute ischemic stroke is stated to include two procedures: reperfusion and neuronal protection.

Key words: ischemic stroke; young age; cardiac pathology.

Contact: Natalia V. Pizova; pizova@yandex.ru

Reference: Pizova N.V. Heart diseases and strokes in young people. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):62–69.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-62-69>

Актуальность и сложность проблемы ишемического инсульта (ИИ) у пациентов молодого возраста обусловлены недостаточной изученностью данного вопроса, сложностью медицинских и диагностических аспектов, отличием причин инсульта от таковых в старших возрастных группах, а также социально-экономическими факторами, обусловленными работоспособным возрастом пациентов [1]. Частота развития инсульта у лиц молодого возраста, по разным данным, варьирует от 3 до 23 на 100 тыс. и увеличивается в последние годы [2, 3]. Средняя ежегодная заболеваемость инсультом у лиц 15–49 лет составляет 11,4 на 100 тыс., а в возрасте 15–44 лет – 6,9 на 100 тыс. Отмечен широкий диапазон причин, вызывающих инсульт в молодом возрасте, которые различаются в разных странах и в разных центрах. Одно из крупнейших исследований недавнего времени проведено J. Putaala и соавт. [4] в Финляндии и включало 1008 пациентов молодого возраста с инсультом: представлена частота основных этиологических причин, согласно критериям TOAST. Так, атеротромботический подтип инсульта наблюдался в 7,5% случаев, кардиоэмболический подтип – в 19,6%, инсульт при заболеваниях мелких сосудов – в 13,8%, инсульт при других уточненных причинах – в 26,0%, множественные этиологические причины – в 2,1% случаев. Невыясненная причина при полном обследовании

отмечалась у 22,4% больных и невыясненная причина при неполном обследовании – у 8,5%. По данным других исследователей [5, 6], частота кардиоэмболического инсульта составляет около 20–30% среди ишемических нарушений мозгового кровообращения, а у больных молодого возраста может достигать 40%, что подчеркивает важное значение идентификации конкретной причины развития мозговой катастрофы для вторичной профилактики.

Показано, что практически все заболевания сердца могут способствовать развитию церебральной эмболии (табл. 1). Патологические изменения клапанов и врожденные пороки развития – две группы наиболее распространенных причин кардиоэмболического инсульта после нарушений сердечного ритма у молодых взрослых пациентов.

ООО выявляется примерно у 27% взрослых пациентов [7]. Хорошо известна связь между криптогенным инсультом у молодых и ООС, которое имеется у половины этих пациентов [8, 9]. Парадоксальные эмболии развиваются при наличии правого шунта, когда венозный эмбол попадает в артериальное русло. Тромб вследствие застоя кровообращения может формироваться и без ООС и быть чувствительным к аритмиям, которые являются потенциальными механизмами кардиоэмболий [10]. Пациенты с криптогенным

инсультом, обусловленным ООО, имеют риск его повторения, несмотря на лечение [11–13].

Прямая артериальная эмболия тромба из межпредсердной перегородки – еще один потенциальный механизм развития инсульта. В соответствии с концепцией «сосудистое ложе конкретного гемостаза», предложенной R.D. Rosenberg и W.C. Aird [14], J.P. Kistler и K.L. Furie [15] предположили, что скорость кардиоэмболического инсульта может быть результатом комбинации анатомических дефектов и дефектов гемостаза.

Описаны инсульты у беременных на фоне ООО [16, 17]. Беременность ассоциируется с гиперкоагуляционными нарушениями и повышением риска венозных тромбозов. Теоретически наличие ООО в течение беременности является дополнительным фактором риска ИИ, потому что возможна парадоксальная эмболия. Застой, связанный с родоразрешением, может инвертировать градиент давления в сердце, облегчающий эмболию при праволевом шунте. Во время гестационного и послеродового периода ИИ чаще всего обусловлен парадоксальной эмболией из вен таза, ног, правого предсердия [18]. При этом развивается острая окклюзия средней мозговой или другой крупной церебральной артерии с соответствующей неврологической симптоматикой. Перемещение эмболов из правой половины сердца в левую может быть вызвано незаращением овального отверстия, проведением трансэзофагеальной эхокардиографии (ЭхоКГ), дефектом межжелудочковой перегородки.

Послеродовая кардиомиопатия (ПКМ) также может быть фактором риска кардиоэмболического инсульта [19]. Заболевание развивается в послеродовой период, характеризуется симптомами сердечной недостаточности вследствие систолической дисфункции левого желудочка у женщин без уточненных заболеваний сердца [20]. Частота ПКМ неизвестна и широко варьирует в разных регионах, хотя предполагается 1 случай ПКМ на каждые 3000–4000 живорожденных [21]. Тромбы в левом желудочке часто определяется при ПКМ [22], возможна также периферическая эмболизация, приводящая к церебральным инфарктам [23, 24].

В крупном исследовании в США [25] среди 1 408 015 беременных зарегистрировано 183 случая инсульта и 170 случаев внутричерепных венозных тромбозов. Основные факторы риска представлены в табл. 2.

ПКМ как единственная детектируемая причина ИИ выявляется у 2–5% [26–29]. В возрасте до 40 лет ПКМ как причина инсульта чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:4) [30]. В более старшей возрастной группе это соотношение выравнивается. Риск развития инсульта при ПКМ с миксоматозным изменением створок определяется как умеренный (3–5% в год), при неизмененных створках клапанов наблюдается низкий риск (<1% в год). Выделяют три основных механизма развития ишемии мозга при ПКМ [26, 31, 32]:

1. Различные нарушения сердечного ритма (суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия, дисфункция синусового узла, атриовентрикулярные и внутрисердечные блокады).

2. Тромбоэмболии на фоне присоединившегося бактериального эндокардита, частота которого при ПКМ составляет 3%, а риск развития в 5 раз выше, чем в популяции. Бактериальный эндокардит у больных с ПКМ протекает тяжело, вегетации локализуются на предсердной поверхности

Таблица 1. *Заболевания сердца, которые могут вызвать церебральный инфаркт*

Заболевания, вызывающие церебральный инфаркт
Патологические изменения клапанов сердца: ревматические протезные ПМК ИЭ небактериальный тромботический марантический эндокардит эндокардит Либмана – Сакса кальцификация клапанов сердца врожденные пороки клапанов сердца аневризма синуса Вальсальвы
Другие врожденные пороки сердца: транспозиция основных сосудов дефект межжелудочковой перегородки дефект межпредсердной перегородки стеноз легочной артерии тетрада Фалло комплекс Эйзенменгера открытый артериальный проток дефект эндокардиального выроста гипоплазия левого желудочка аномалия Эпштейна атрезия легочной артерии коарктация аорты
Кардиальные нарушения ритма сердца: мерцательная аритмия синдром слабости синусового узла
Другие кардиальные болезни: кардиомиопатия ИМ аневризма левого желудочка
Внутрисердечные опухоли: предсердная миксома рабдомиома кардиальная папиллярная фиброэластома
Парадоксальный эмболизм: ООО дефект предсердной перегородки септальная аневризма предсердной перегородки
Операции и другие вмешательства на сердце, в том числе трансплантация сердца
Примечание. ПМК – пролапс митрального клапана; ИЭ – инфекционный эндокардит; ИМ – инфаркт миокарда; ООО – открытое овальное окно.

створок, а также на головках папиллярных мышц, хордах.

3. «Неинфекционные» тромбоэмболии, которые могут быть обусловлены повышенным тромбообразованием на измененном клапане. При ПКМ может образоваться своеобразный карман (cul-de-sac) между стенкой предсердия и выступающей створкой клапана, что способствует стазу крови и образованию тромба. Фибрино-тромбоцитарные тромбы обычно выявляются на предсердной поверхности задней створки митрального клапана.

Развитие церебральных тромбоэмболических осложнений при ПКМ, помимо миксоматозной дегенерации, связано со свойственным данной категории больных усилением агрегационной функции тромбоцитов [26]. Ишемия мозга на фоне ПКМ в основном является преходящей, чаще

Таблица 2. Клиническая характеристика 183 случаев инсульта и 170 случаев внутрисерпных венозных тромбозов у 1 408 015 беременных [25]

Факторы риска	Инсульт	Интракраниальный венозный тромбоз	Всего
Возраст, годы:			
15–24	59 (11,4)	43 (7,9)	102 (19,3)
25–34	85 (10,7)	85 (11,2)	170 (22,9)
35–44	39 (24,4)	42 (24,9)	81 (49,3)
Ревматизм и клапанные пороки сердца:			
нет	173 (12,4)	168 (11,6)	341 (24,0)
да	10 (98,3)	2 (12,7)	12 (111,0)
Кардиомиопатия:			
нет	217 (13,0)	170 (11,6)	352 (24,6)
да	1 (378,7)	0	1 (378,7)
Сердечная недостаточность:			
нет	180 (12,9)	170 (11,6)	280 (24,5)
да	3 (916,7)	0	3 (916,7)

Примечание. В скобках – процент больных.

встречается в вертебробазилярном бассейне. Тромбоэмболические осложнения могут также приводить к частичной или полной утрате зрения в связи с эмболией артерий сетчатки [33]. Течение заболевания, как правило, благоприятное. Более 2/3 больных, перенесших инсульт, связанный с ПМК, возвращаются к активной трудовой деятельности.

ИЭ – заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца, пристеночном эндокарде (реже – на эндотелии аорты и крупных артерий), протекающее с возможной генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических проявлений. ИЭ регистрируется во всех странах мира и в различных климато-географических зонах. По данным разных авторов, заболеваемость составляет от 1,7 до 11,6 случаев на 100 тыс. населения в год. Среди госпитализированных пациенты с ИЭ составляют 0,17–0,26%. Мужчины заболевают в 1,5–3 раза чаще женщин, а в возрастной группе старше 60 лет это соотношение достигает 8:1. Средний возраст заболевших – 40–50 лет.

ИИ возникает примерно у 20% больных с ИЭ и более чем у трети пациентов с небактериальным тромботическим эндокардитом [34–37]. Инсульт зачастую является одним из симптомов эндокардита и может быть его единственным проявлением. Инсульт как осложнение ИЭ – результат эмболизации эндокардиальных вегетаций с последовательной окклюзией внутримозговых артерий. Распространение эмболии в церебральных или оболочечных сосудах может привести к менингиту или формированию внутримозгового абсцесса [38, 39]. Спектр неврологических событий включает ишемический инфаркт с кровотечением или без него, транзиторные ишемические атаки (ТИА), менингит, энцефалопатию, мозговой абсцесс, периферическую невропатию, апоплексический удар и редкие грибковые аневризмы. Так, W. Lunardi и соавт. [40] включили в исследование 63 больных ИЭ с естественными клапанами и 24 пациентов с протезированными клапанами, средний возраст – 42 года, 45 (71,4%) – мужчины. Были сформированы две группы: группа А – 41 пациент без неврологических симптомов и группа В – 22 пациента, у которых было 28 неврологических осложнений до или во время госпитализации: ИИ – у 20, геморрагический инсульт – у 2, менингеальное кровоизлияние – у 2, абсцесс

головного мозга – у 1 и судороги – у 1. У 57 пациентов выполнена компьютерная томография (КТ) и у 28 – ангиография, у 32 исследован ликвор. Частота неврологических осложнений составила 34,92%. Смертность оказалась в 2,32 раза выше в группе В (22,73 и 9,76% соответственно) и не была связана со стафилококковой инфекцией. Неврологические осложнения не зависели от пола, возраста, наличия протезированных клапанов и чаще ($p=0,047$) имелись у пациентов с одновременным инфицированием 2 клапанов (митрального и аортального) и также ($p=0,00884$) у тех пациентов с ИЭ, у которых протезирование было проведено менее 3 мес назад. Церебральные эмболические события, связанные с ИЭ, более чем в 50% случаев носят рецидивирующий характер [41]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов с ИЭ обнаруживают множественные ишемические или геморрагические инсульты, абсцессы мозга, а также грибковые аневризмы [42, 43]. У пациентов с ИЭ МРТ головного мозга проводится неоднократно, чтобы оценить развитие микотических аневризм, появление новых инсультов и геморрагических изменений, а также эффективность лечения антибиотиками [43]. Прогноз при ИЭ благоприятный. Это объясняется тем, что, во-первых, инсульт развился вне связи с атеросклерозом сосудов. Во-вторых, пациенты с ИЭ гораздо моложе, чем пациенты с инсультом, возникшим вследствие других причин [44]. До сих пор лишь в исследовании Z. Zisbrod и соавт. [45], включавшем небольшое число больных, наблюдалось полное неврологическое восстановление в 57% случаев среди 13 выживших пациентов с ИЭ.

Развитие инсульта в молодом возрасте требует тщательного выяснения семейного анамнеза, проведения полного обследования пациентов с целью определения всех факторов риска и их коррекции. Ключевым методом выявления потенциального источника кардиогенной эмболии является ЭхоКГ. Она широко используется при эмболическом инсульте для обнаружения скрытых кардиальных источников эмболии у пациентов без явного заболевания сердца и для анатомической верификации источников эмболии у лиц с известным заболеванием сердца. Трансэзофагеальная ЭхоКГ является более чувствительной. Многие пациенты с аритмиями нуждаются также в проведении холтеровского ЭКГ-монито-

рирования. Раннее выявление причины инсульта у молодых пациентов позволяет выбрать тактику первичной и вторичной профилактики, что значительно улучшает прогноз.

Два основных направления терапии ИИ — реперфузия и нейрональная протекция. Реперфузия связана с восстановлением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция реализуется на клеточном уровне и направлена на предотвращение гибели слабо или почти нефункционирующих, но еще жизнеспособных нейронов, располагающихся вокруг очага инфаркта (зона «ишемической полутени»). Ведущий метод реперфузии — тромболизис. Основные методы нейрореперфузии включают восстановление и поддержание гомеостаза; медикаментозную защиту мозга и такие немедикаментозные методы, как гипербарическая оксигенация, церебральная гипотермия.

Антитромботическая терапия, включающая антикоагулянты и антитромбоцитарные средства, обязательна для всех пациентов, перенесших ИИ или ТИА [46]. В настоящее время ацетилсалициловая кислота (АСК) является «золотым стандартом» профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы после некардиоэмболического ИИ и ТИА [47]. АСК — самое широко используемое, и возможно, наиболее полно изученное лекарственное средство в мире. Основной механизм действия АСК связан с необратимой блокадой циклооксигеназы 1.

Одним из важнейших остается вопрос о дозе АСК. Так, по данным метаанализа Antithrombotic Trialists Collaboration, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения АСК в высоких дозах (500–1500 мг) составило 19%, в средних дозах (160–325 мг) — 26%, а в низких дозах (75–150 мг) — 32%. При этом низкие дозы более предпочтительны для длительной терапии из-за меньшего риска желудочно-кишечных осложнений. Поэтому в настоящее время рекомендуемая ежедневная доза АСК — от 75 до 150 мг.

Результаты проспективного наблюдения около 40 тыс. больных ИИ показали, что раннее (в первые 2 сут с момента развития инсульта) применение АСК предупреждает 9 повторных инсультов или смертельных исходов у 1000 больных в течение 1 мес лечения [48, 49].

Эффективность варфарина доказана при длительной первичной и вторичной профилактике тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. Метаанализ 5 исследований эффективности варфарина у пациентов с мерцательной аритмией, перенесших кардиоэмболический инсульт или ТИА, показал, что при регулярном приеме варфарина риск повторного ИИ снижается на 68% [50].

Во время беременности в связи с неблагоприятным влиянием на плод применение варфарина считается противопоказанным. У беременных рекомендуется заменять антагонисты витамина К нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином (уровень доказательности 1А), за исключением женщин с механическими протезами клапанов, у которых в связи с высоким риском тромбоза клапана при переходе на менее эффективную антикоагулянтную терапию и возникающей угрозой жизни современные международные руководства допускают продолжение лечения варфарином в течение II и III триместров беременности, до 36-й нед [51–53]. В I триместре беременности лечение варфарином особенно опасно для плода, но допустимо у больных с механическими протезами клапанов в дозе

≤5 мг/сут при полной информированности пациентки [52, 53]. При выборе антикоагулянтной терапии у беременных с механическими протезами следует учитывать дополнительные факторы риска тромбоза, в том числе тип протеза, его положение и перенесенные тромбоэмболии в анамнезе [51]. В зависимости от степени риска и желания больной, информированной о возможных последствиях, может быть выбрана терапия увеличенной дозой низкомолекулярного гепарина 2 раза в день на протяжении всей беременности (уровень 1С), увеличенной дозой нефракционированного гепарина (уровень 1С) или один из этих режимов до 13-й недели беременности с последующей заменой на варфарин вплоть до отмены перед родами с переводом на низкомолекулярный гепарин или нефракционированный гепарин (уровень 1С). Если у женщины с механическим протезом клапана очень высокий риск тромбоэмболий и есть сомнения в эффективности указанных доз гепарина, рекомендуется вести всю беременность на антагонистах витамина К с переходом на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин непосредственно перед родами, после тщательного анализа пользы и вреда такого подхода (уровень 2С) [51].

Нейрореперфузивная терапия направлена на прерывание или замедление повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга [54]. Являясь эндогенным мононуклеотидом, цитиколин участвует в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран, восстанавливая их функцию в условиях ишемии. Цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) в норме присутствует во всех клетках человеческого организма. Он состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком, и является необходимым промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина, основного мозгового фосфолипида, в пути синтеза фосфолипидов (путь Кеннеди). Цитиколин при приеме внутрь хорошо всасывается, его содержание в плазме крови после перорального приема имеет два пика: один через 1 ч после приема, а второй — через 24 ч. После всасывания препарат распадается на холин и цитидин, которые проходят через гематоэнцефалический барьер и служат основой для образования цитиколина в веществе головного мозга. Цитиколин выделяется из организма с мочой и при дыхании вместе с углекислым газом [55]. Кроме того, цитиколин задействован в реакциях синтеза ацетилхолина, оказывает модулирующее влияние на глутаматергическую и дофаминергическую системы. Цитиколин — единственный нейрореперфузив, который упоминается в рекомендациях Европейской организации по ишемическому инсульту: «Метаанализ результатов исследований выявил эффективность цитиколина, клинические исследования этого препарата продолжаются». Метаанализ 4 исследований, проведенных в США и включавших 1652 пациентов, показал, что цитиколин превосходил плацебо в достижении практически полного восстановления повседневной активности (индекс Бартел ≥95) и степени функционального восстановления (показатель модифицированной шкалы Рэнкина ≤1 балла); $p=0,01$. При этом препарат продемонстрировал более высокую эффективность у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями: оценка по шкале тяжести инсульта Института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) ≥8. В клинических исследованиях показана эффективность цитиколина в дозе 750–1000 мг/сут внутривенно на

протяжении 10–14 дней у пациентов с ИИ [56]. Метаанализ, проведенный Кохрановской группой, включал данные 7 исследований, объединивших 1963 пациентов, которые получали цитиколин в дозе от 500 до 2000 мг/сут [57]. Суммарный показатель смертности и инвалидизации в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6 и 66,4% соответственно, $p < 0,00001$). Недавно завершилось международное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование «Цитиколин в остром периоде ишемического инсульта» (International citicolin trial on acute stroke – ICTUS) [58], в котором приняли участие 2298 пациентов с острым ИИ из Испании, Португалии и Германии (1148 пациентов получали цитиколин и 1150 – плацебо). Особенности исследования были: пожилой возраст пациентов (в среднем 73 года), тяжесть состояния (15 баллов по NIHSS), высокая частота тромболизиса (46,3%). В ходе исследования оценивали безопасность и эффективность цитиколина в дозе 2 г/сут внутривенно с последующим приемом внутрь в течение 6 нед у пациентов, которым лечение было начато в течение первых 24 ч после развития заболевания. Анализ по подгруппам показал, что цитиколин эффективен у пациентов старше 70 лет ($p = 0,001$), при инсульте умеренной степени тяжести (NIHSS < 14 баллов, $p = 0,021$), у пациентов, которым не проводился тромболизис ($p = 0,041$). Исследование ICTUS продемонстрировало эффективность и безопасность цитиколина, который не увеличивает частоту нежелательных явлений при одновременном назначении с тромболизисом, при лечении острого ИИ.

Был проведен ряд отечественных исследований эффективности нейропротективной терапии цитиколином у больных ИИ [59]. В открытом контролируемом проспективном исследовании принял участие 141 пациент с первичным ИИ, развившимся не позднее чем за 12 ч до включения в исследование. В схему лечения пациентов основной группы ($n = 89$) был включен цераксон внутривенно и внутрь. У пациентов исследовали динамику неврологических симптомов с использованием Скандинавской шкалы инсульта и функциональный исход заболевания по индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина. К моменту выписки из стационара (21–24-е сутки заболевания) достоверно более полное восстановление отмечено в основной группе ($p < 0,05$). Эффективность цитиколина была достоверно ($p < 0,05$) выше у пациентов моложе 70 лет, а также при назначении препарата в первые часы заболевания.

В другом исследовании у 24 больных ИИ (13 мужчин, 11 женщин, средний возраст $68,2 \pm 9,3$ года) изучали эффективность и безопасность цераксона 2000 мг/сут внутривенно в течение 10 сут, затем внутрь в течение 35 сут с оценкой его влияния на когнитивные функции. За время лечения никто из больных не умер, не развилось повторного инсульта, ИМ или других сосудистых событий. У большинства (18 из 24) больных наблюдались постепенный регресс неврологических нарушений, уменьшение степени инвалидности. Отмечено положительное влияние цитиколина на когнитивные функции, их улучшение к 45-му дню с момента развития заболевания [60].

М.А. Пирадов и соавт. [61] провели клиническое исследование с оценкой перфузии с помощью КТ для определения эффективности терапии цераксоном в остром периоде полушарного ИИ. В исследовании приняли участие 50 пациентов (средний возраст 60,9 года) с полушарным ИИ в первые 24 ч.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по клиническим характеристикам, степени тяжести инсульта. В 1-й группе ($n = 25$) пациентам была назначена стандартная терапия. Во 2-й группе ($n = 25$), помимо базисной терапии, пациенты получали цитиколин 1 г 2 раза в сутки. Применение цитиколина в течение первых 10 сут ИИ сопровождалось значимым уменьшением выраженности неврологического дефицита. В ходе исследования было установлено, что лечение цитиколином, начатое в первые 24 ч от начала заболевания, способствует восстановлению мозгового кровотока в зоне обратимых ишемических изменений (пенумбре) и его нормализации по сравнению с интактным полушарием. Было получено инструментальное количественное подтверждение нейропротекторного эффекта цитиколина в отношении потенциально жизнеспособной ткани головного мозга в условиях ишемии, а также его благоприятного влияния на перфузию в условиях ишемии. Это свидетельствует о том, что препарат способствует эффективной и безопасной спонтанной реперфузии за пределами «терапевтического окна» и улучшению клинического исхода заболевания.

Для коррекции гипоксии и ишемии уже длительное время используется актовегин, обладающий комплексным влиянием на многие виды нарушений тканевого метаболизма. Актовегин – высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Физиологические субстанции, входящие в актовегин, составляют основу плазмы крови. Помимо неорганических электролитов и других микроэлементов, он на треть состоит из органических веществ, таких как низкомолекулярные пептиды, аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, липиды, олигосахариды. Магний, входящий в состав актовегина, является каталитическим центром ряда ферментов. Под действием актовегина улучшаются окислительно-восстановительные процессы, увеличивается образование макрофагов, прежде всего АТФ, с одновременным снижением уровня менее энергоемкого АДФ, активируются ферменты окислительного фосфорилирования, такие как сукцинатдегидрогеназа, цитохром С-оксидаза, ускоряется процесс распада продуктов анаэробного гликолиза, прежде всего лактата и гидроксибутирата [62–66]. Инозитолфосфат-олигосахарид, выделенный из актовегина, оказывает инсулиноподобный эффект, активирует транспорт глюкозы внутрь клетки, не затрагивая рецепторы инсулина. Улучшение транспорта глюкозы сохраняется и в условиях инсулинорезистентности [67], при этом влияния актовегина на уровень глюкозы в крови не отмечено [65]. Показано, что препарат обладает и значимой супероксиддисмутазной активностью [64], т. е. является антиоксидантом. Весьма важно для процессов восстановления то, что актовегин относится к фармакотерапевтической группе стимуляторов регенерации тканей.

Целесообразность использования актовегина при острых нарушениях мозгового кровообращения связана с его способностью улучшать в условиях ишемии соотношение глутамата Ca^{2+} и аденозина с оптимизацией режима кровотока и устранением ишемии и постперфузионных синдромов, а также поддерживать нейрогуморальную регуляцию, обеспечиваемую сохранением соотношения микроциркуляторной вазодилатации и вазоконстрикции. Под влиянием актовегина происходят более быстрая активизация сознания, уменьшение выраженности общемозговых и менингеальных

синдромов, двигательных и вегетативных расстройств, а также снижение летальности в среднем на 7% [68]. В экспериментальных исследованиях показано, что актовегин не только помогает нейронам пережить период критический ишемии, но и уменьшает отрицательное действие постишемической рециркуляции, способствуя ликвидации отсроченного энергетического дефицита в церебральной коре и гиппокампе взрослых крыс [69]. Это делает обоснованным его применение в раннем восстановительном периоде.

По данным литературы, актовегин с успехом применяется на разных этапах оказания помощи больным с церебральным инсультом [62, 68, 70, 71]. Так, струйное внутривенное введение 10 мл раствора актовегина (400 мг вещества) бригадой «скорой помощи» на догоспитальном этапе с последующим 14-дневным курсом инфузионного введения 10% раствора препарата в 250 мл хлорида натрия (1000 мг вещества) 1 раз в сутки в условиях стационара способствовало значительному улучшению восстановления неврологических функций к концу 2-й недели заболевания [64]. У 45% больных, получавших актовегин, отмечено полное восстановление, достоверно опережавшее таковое в группе сравнения (25%; $p < 0,05$). В указанном исследовании представлен высокий процент ТИА и малых инсультов (как в основной, так и контрольной группе), что требует дополнительного анализа и уточнения. Эффективность применения актовегина в дозе 1000–2000 мг/сут в остром периоде инсульта, в том числе у пациентов с тяжелым течением заболевания, показана и в других исследованиях [62–65, 68, 71]. Причем более раннее начало лечения (до 6 ч с момента появления первых симптомов) позволяло в 2 раза снизить ле-

тальность по сравнению с отсроченным началом терапии (более 1 сут с момента развития инсульта).

Перспективным при ишемии мозга является комплексное назначение препаратов, оказывающих как энергокорректирующее, противогипоксическое, антиоксидантное, так и центральное холиномиметическое, т. е. нейротрансмиттерное, действие. Примером подобной комплексной терапии является одновременное назначение цитиколина и актовегина. Безопасность и эффективность такой комбинированной терапии в остром периоде ИИ подтверждены в отечественном исследовании [72]. К 10-м суткам с момента развития инсульта было выявлено достоверно более выраженное восстановление неврологических функций по шкале тяжести инсульта NIHSS ($p < 0,05$) в группе пациентов, получавших актовегин и цитиколин. Подобные различия сохранялись и на 30-е сутки заболевания. В этой же группе было выявлено наибольшее число пациентов с полной функциональной независимостью ($p = 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Средний балл по индексу Бартел на 30-е сутки был наиболее высоким в группе комбинированного лечения ($94,6 \pm 6,2$; $p = 0,007$) по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию, также наблюдалась тенденция к более значимому уменьшению объема ишемического повреждения головного мозга в динамике на 5-е сутки.

Таким образом, применение препаратов, влияющих на такие важные патологические звенья инсульта, как гипоксия, оксидантный стресс, энергетический дефицит, является патогенетически оправданным и клинически доказанным на разных этапах лечения этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пизова НВ. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(4):34–8. [Pizova NV. Subtypes of ischemic cerebral circulation disorders at young age: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(4):34–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-418>.
2. Naaraniemi H, Hillbom M, Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke*. 1997;28(1):26–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.1.26>.
3. Kittner SJ, McCarter RJ, Sherwin RW, et al. Black-white differences in stroke risk among young adults. *Stroke*. 1993;24(12 Suppl):I13–5.
4. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–203. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529883. Epub 2009 Feb 26.
5. Фоякин АВ, Суслина ЗА, Гераскина ЛА. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. Санкт-Петербург: ИНКАРТ; 2005. 224 с. [Fonyakin AV, Suslina ZA, Geraskina LA. *Kardiologicheskaya diagnostika pri ishemicheskom insul'te* [Cardiological diagnostics at an ischemic stroke]. St-Petersburg: INKART; 2005. 224 p.]
6. Cujec B, Manira R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol*. 1999;15(1):57–64.
7. Hagan PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59(1):17–20. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60336-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60336-X).
8. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.8.1172>.
9. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318(18):1148–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198805053181802>.
10. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke*. 2000;31(2):398–403. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.2.398>.
11. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Stroke*. 2002;105(22):2625–31.
12. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology*. 1996;46(5):1301–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.46.5.1301>.
13. Nedelchev K, Arnold M, Wahl A, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(3):347–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.72.3.347>.
14. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med*. 1999;340(20):1555–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199905203402007>.
15. Kistler JP, Furie KL. Patent foramen ovale diameter and embolic stroke: a part of the puzzle? *Am J Med*. 2000;109(6):506–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00599-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00599-4).
16. Giberti L, Bino G, Tanganelli P. Pregnancy, patent foramen ovale and stroke: a case of pseudoperipheral facial palsy. *Neurol Sci*. 2005;26(1):43–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00599-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00599-4).

- http://dx.doi.org/10.1007/s10072-005-0381-1.
17. Daehnert I, Ewert P, Berger F, Lange PE. Echocardiographically guided closure of patent foramen ovale during pregnancy after recurrent strokes. *J Interv Cardiol.* 2001;14(2):191–2. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8183.2001.tb00733.x.
18. Lui CY, Marcus FI, Sobonya RE. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia masquerading as peripartum cardiomyopathy with atrial flutter, advanced atrioventricular block and embolic stroke. *Cardiology.* 2002;97(1):49–50. DOI: http://dx.doi.org/10.1159/000047419.
19. Crawford TC, Smith WT 4th, Velazquez EJ, et al. Prognostic usefulness of left ventricular thrombus by echocardiography in dilated cardiomyopathy in predicting stroke, transient ischaemic attack, and death. *Am J Cardiol.* 2004;93(4):500–3. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.10.056.
20. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 1971;44(6):1053–61. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.44.6.1053.
21. Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001;3(6):469–80. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s11936-001-0021-x.
22. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):701–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00624-5.
23. Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. Stroke in Pregnancy Study Group. *Stroke.* 1995;26(6):930–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.26.6.930.
24. Dyken ME, Biller J. Peripartum cardiomyopathy and stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1994;4:325–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1159/000108502.
25. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk Factors for Peripartum and Postpartum Stroke and Intracranial Venous Thrombosis. *Stroke.* 2000;31(6):1274–82. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.6.1274.
26. Лунев ДК, Глазунова ТИ. О роли пролапса митрального клапана в патогенезе инфаркта мозга. Клиническая медицина. 1985;(9):1292–6. [Lunev DK, Glazunova TI. About a role of a prolapse of the mitral valve in pathogenesis a brain heart attack. *Klinicheskaya meditsina.* 1985;(9):1292–6. (In Russ.)].
27. Adams HP, Butler MJ, Biller J, Toffol GJ. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol.* 1986;43(8):793–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1986.00520080041017.
28. Banet GA. Stroke in young adults: a retrospective analysis. *J Vasc Nurs.* 1994;12(4):101–5.
29. Barletta GA, Gagliardi R, Benvenuti L, Fantini F. Cerebral ischemic attacks as a complication of aortic and mitral valve prolapse. *Stroke.* 1985;16(2):219–23. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.16.2.219.
30. Ковальчук ВВ, Скоромец АА. Этиология и патогенез, диагностика и лечение инсультов у женщин. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(Приложение Инсульт):10–7. [Koval'chuk VV, Skoromets AA. Etiology and pathogenesis, diagnostics and treatment of strokes at women. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2006;106(Suppl Stroke):10–7. (In Russ.)].
31. Шевченко ЮЛ, Одинак ММ, Кузнецов АН и др. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт. Москва; 2006. С. 130–1. [Shevchenko YuL, Odinak MM, Kuznetsov AN, et al. *Kardiogennyi i angiogennyi tserebralnyi embolicheskii insult'* [Cardiogenic and angiogenic cerebral embolicheskyy stroke]. Moscow; 2006. P. 130–1.]
32. Gerhard L, Schmitz-Bauer G. Hinbasiarterienveränderungen bei Marfan-syndrom und idiopathischer media- nekrose. *Acta Neuropathol (Berl).* 1973;26(2):179–84. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/BF00697753.
33. Строжаков ГИ, Верещагина ГС, Малышева НВ. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. Журнал сердечная недостаточность. 2001;2(6):3–11. [Strozhakov GI, Vereshchagina GS, Malysheva NV. Stratification of risk and choice of clinical tactics at patients with a prolapse of the mitral valve. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'.* 2001;2(6):3–11. (In Russ.)].
34. Jones HR Jr, Siekert RG, Geraci JE. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med.* 1969;71(1):21–8. DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-71-1-21.
35. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine.* 1978;57(4):329–43. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197807000-00004.
36. Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113(3):773–84. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(87)90719-8.
37. Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke.* 1990;21(5):695–700. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.21.5.695.
38. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2781–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.18.2781.
39. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology.* 1991;41(7):1015–20. DOI: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.41.7.1015.
40. Lunardi W, Grinberg M, Scaff M, et al. Neurological events in infective endocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 1993;61(6):349–55.
41. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, et al. Emergency heart valve replacement after acute cerebral embolism during florid endocarditis. *Med Klin (Munich).* 1998;93(5):284–93. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/BF03044863.
42. Kim SJ, Lee JY, Kim TH, et al. Imaging of the neurological complications of infective endocarditis. *Neuroradiology.* 1998;40(2):109–13. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s002340050549.
43. Bakshi R, Wright PD, Kinkel PR, et al. Cranial magnetic resonance imaging findings in bacterial endocarditis: the neuroimaging spectrum of septic brain embolization demonstrated in twelve patients. *J Neuroimaging.* 1999;9(2):78–84.
44. Lai SM, Perera S, Duncan PW, Bode R. Physical and social functioning after stroke: comparison of the stroke impact scale and short form-36. *Stroke.* 2003;34(2):488–93. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000054162.94998.C0.
45. Zisbrod Z, Jacobowitz IJ, Kramer M, et al. Results of open heart surgery in patients with recent cardiogenic embolic stroke and central nervous system dysfunction. *Circulation.* 1987;76(5 Pt 2):109–12.
46. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
47. Суслина ЗА, Танащян ММ. Антиромботическая терапия в ангионеврологии. Москва: Медицинская книга; 2004. [Suslina ZA, Tanashyan MM. *Antitromboticheskaya terapiya v angionevrologii* [Antitromboticheskyy therapy in an angionevrologiya]. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2004.]
48. Alberts MJ. Secondary prevention of stroke and the expanding role of the neurologist. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13 Suppl 1:12–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1159/000047784.
49. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7330):71–86. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71.
50. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I–III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke.* 1999;30(6):1223–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.6.1223.
51. Salem DN, OXGara PT, Madias C, et al. Valvular and structural heart disease: American

- College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):593S–629S. DOI: 10.1378/chest.08-0724.
52. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):e1–148.
53. Vahanian A1, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart J*. 2007;28(2):230–68. Epub 2007 Jan 26.
54. Парфенов ВА. Цитиколин при ишемическом инсульте: исследование ICTUS. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(4):71–6. [Parfenov VA. Citicoline for ischemic stroke: ICTUS trial. *Nevrologiya, neipsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(4):71–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-426>.
55. Парфенов ВА. Цитиколин в лечении инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;(3–4):69–74. [Parfenov VA. Citicoline in the treatment of stroke and vascular cognitive disorders. *Nevrologiya, neipsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(3–4):69–74. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-59>.
56. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 1988;19(2):211–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.19.2.211>.
57. Saver JL, Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2002;(33):353.
58. Davalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349–57. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60813-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60813-7).
59. Мартынов МЮ, Бойко АН, Камчатнов ПР и др. Нейропротективная терапия цитиколином (Цераксон) у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(3–2):21–6. [Martynov MIu, Boiko AN, Kamchatnov PR, et al. Neuroprotective treatment with citicoline (ceraxon) in patients with ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(3–2):21–6. (In Russ.)]
60. Парфенов ВА, Фатеева ТГ, Косивцова ОВ. Клинический опыт применения Цераксона при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(3):67–70. [Parfenov VA, Fateyeva TG, Kosivtsova OV. Clinical experience with ceraxon used in ischemic stroke. *Nevrologiya, neipsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(3):67–70. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-104>.
61. Пирадов МА, Сергеев ДВ, Кротенкова МВ. Применение Цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;6(3):31–7. [Piradov MA, Sergeev DV, Krotenkova MV. Ceraxon's application in the sharp period of a polusharny ischemic stroke: clinical and CT-perfuzionnaya assessment. *Annaly klinicheskoi i eksperimentalnoi nevrologii*. 2012;6(3):31–7. (In Russ.)]
62. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Платонова ИА. Терапия ишемического инсульта. Consilium medicum. Спец. выпуск. 2003;18–25. [Gusev EI, Skvortsova VI, Platonova IA. Therapy of an ischemic stroke. *Consilium medicum*. Special Issue. 2003;18–25. (In Russ.)]
63. Федин АИ, Румянцева СА. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. Методические указания. Москва: Интермедика; 2002. 256 с. [Fedin AI, Rumyantseva SA. Chosen questions of basic intensive therapy of violations of brain blood circulation. *Metodicheskie ukazaniya* [Methodical instructions]. Moscow: Intermedica; 2002. 256 p.]
64. Любшина ОВ, Талибов ОБ, Верткин АЛ. Алгоритм диагностики инсульта на догоспитальном этапе. Consilium medicum. 2004;6(8):606–9. [Lyubshina OV, Talibov OB, Vertkin AL. Algorithm of stroke diagnostics at a pre-hospital stage. *Consilium medicum*. 2004;6(8):606–9. (In Russ.)]
65. Чуканова ЕИ. Актотегин в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Фарматека. 2005;(17):71–6. [Chukanova EI. Aktovegin in treatment of patients with distsirkulyatorny encephalopathy. *Farmateka*. 2005;(17):71–6. (In Russ.)]
66. Kuninaka T, Senga Y, Senga H, Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract. *J Cell Physiol*. 1991;146(1):148–55.
67. Obermaier-Kusser B, Muhlbacher Ch, Mushack J, et al. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation. Inositol phosphate-oligosaccharides regulate glucose-carrier activity. *Biochem J*. 1989;261:699–705.
68. Румянцева СА. Актотегин в комплексной терапии критических состояний неврологического генеза. Неотложные состояния в неврологии. Орел; 2002. С. 376–83. [Rumyantseva SA. Aktovegin in complex therapy of critical conditions of neurologic genesis. *Neotlozhnye sostoyaniya v nevrologii* [Medical emergencies in neurology]. Orel; 2002. P. 376–83.]
69. Hoyer S, Betz K. Elimination of the delayed postischemic energy deficit in cerebral cortex and hippocampus of aged rats with a dried, depro-teinized blood extract (Actovegin). *Arch Gerontol Geriatr*. 1989;9(2):181–92.
70. Стаховская ЛВ, Квасова ОВ, Гудкова ВВ и др. Применение Актотегина на разных этапах лечения больных с ишемическим инсультом. Consilium medicum. 2007;9(8):22–5. [Stakhovskaya LV, Kvasova OV, Gudkova VV, et al. Aktovegin's application at different stages of treatment of patients with an ischemic stroke. *Consilium medicum*. 2007;9(8):22–5. (In Russ.)].
71. Федин АИ, Румянцева СА. Принципы антигипоксической терапии у больных с инсультом. Интенсивная терапия ишемического инсульта. Руководство для врачей. Москва; 2004. С. 251–60. [Fedin AI, Rumyantseva SA. The principles of anti-hypoxic therapy at patients with a stroke. *Rukovodstvo dlya vrachei* [Guide for doctors. Moscow; 2004. P. 251–60.]
72. Стаховская ЛВ, Ефремова НМ, Шамалов НА и др. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и актотегинном больных в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; Приложение Инсульт:13–7. [Stakhovskaya LV, Efremova NM, Shamalov NA, et al. Research of safety and efficiency of the combined therapy tsitikoliny and aktoveginny patients in the sharp period of an ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010; Issue Stroke:13–7. (In Russ.)]

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

Кутлубаев М.А.¹, Ахмадеева Л.Р.²¹ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа, Республика Башкортостан;²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан¹450005, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Достоевского, 132²450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

Стрессовое расстройство после инсульта: частота, факторы риска, подходы к профилактике и лечению

Частота посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) после инсульта составляет в среднем 23% в течение 1-го года и 11% – в последующие годы. Особенно высок риск развития ПТСР после субарахноидального кровоизлияния, повторных инсультов, у пациентов молодого возраста и пациентов с психическими заболеваниями в анамнезе. ПТСР снижает качество жизни пациентов после инсульта и их приверженность приему препаратов для вторичной профилактики сосудистых заболеваний. ПТСР предрасполагает к развитию постинсультных депрессивных расстройств. Лечение ПТСР после инсульта включает лекарственные методы и психотерапию.

Ключевые слова: инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; последствия инсульта; посттравматическое стрессовое расстройство.

Контакты: Мансур Амирович Кутлубаев; mansur.kutlubaev@yahoo.com

Для ссылки: Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Стрессовое расстройство после инсульта: частота, факторы риска, подходы к профилактике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(2):70–74.

Posttraumatic stress disorder after stroke: rate, risk factors, approaches to prevention and treatment

Kutlubaev M.A.¹, Akhmadeeva L.R.²

¹G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Republic of Bashkortostan;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Republic of Bashkortostan;

¹132, Dostoevsky St., Ufa 450005, Republic of Bashkortostan

²3, Lenin St., Ufa 450000, Republic of Bashkortostan

The rate of posttraumatic stress disorder (PTSD) averages 23% within the first year after stroke and 11% in succeeding years. Its risk is particularly high following subarachnoid hemorrhage or restroke in young patients and in patients with a history of mental illness. PTSD decreases quality of life in patients after stroke and their adherence to drugs for the secondary prevention of vascular diseases. PTSD patients are predisposed to post-stroke depressive disorders. PTSD treatment after stroke involves medication and psychotherapy.

Key words: stroke; subarachnoid hemorrhage; stroke sequels; posttraumatic stress disorder.

Contact: Mansur A. Kutlubaev; mansur.kutlubaev@yahoo.com

Reference: Kutlubaev M.A., Akhmadeeva L.R. Posttraumatic stress disorder after stroke: rate, risk factors, approaches to prevention and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2):70–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-70-74>

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) представляет собой комплекс психических и физических симптомов, которые развиваются в рамках реакции на травматическую ситуацию и сохраняются >1 мес [1]. ПТСР часто возникает у военнослужащих, ветеранов войн, у тех, кто пережил кратковременное или длительное экстремальное воздействие [2, 3]. Для развития ПТСР важен не столько тип стрессора, сколько его характеристики. Заболевание развивается после событий, которые носят экстремальный характер, выходят за пределы обычных человеческих переживаний и вызывают интенсивный страх за свою жизнь, ужас и ощущение беспомощности. Важными характеристиками тяжелого психотравмирующего фактора являются неожиданность, стремительное развитие катастрофического события и длительность воздействия [3]. Некоторые заболевания отвечают этим критериями и могут стать причиной ПТСР [2, 4]. Например, инсульт в большинстве случаев раз-

вивается остро, является жизнеугрожающим состоянием, а его симптомы не поддаются контролю [2].

По данным разных авторов, частота ПТСР после инсульта варьирует от 3 до 37% (см. таблицу). Такие значительные колебания могут быть связаны с рядом факторов. В частности, в работах, в которых для выявления ПТСР использовали опросники, а не критерии «Руководства по диагностике и статистике психических расстройств IV пересмотра» (DSM-IV), частота ПТСР была выше. В то же время исключение пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) из выборки и включение пациентов, у которых после инсульта прошло длительное время, снижало частоту выявления ПТСР. Частота ПТСР после САК выше, чем после других типов инсульта, и составляет 18–37% (см. таблицу). Это обусловлено тем, что САК чаще развивается у молодых трудоспособных людей и характеризуется острым началом с сильнейшей головной боли и нередко поте-

Частота ПТСР после инсульта, по данным разных исследований

Исследование	Особенности дизайна	Метод диагностики	Частота ПТСР
S. Sembi и соавт. [5]	61 пациент после первого ИИ или ТИА без дисфазии	ШОВТС – 30, Penn – 35, CAPS	21% – ШОВТС, 7% – Penn, 10% – CAPS
M.J. Sampson и соавт. [6]	54 пациента в среднем через 43,5 дня, без когнитивных нарушений, дисфазии, тяжелого общего состояния, нарушений слуха	PCL-S	6%
L. Bruggimann и соавт. [7]	49 пациентов через 1 год после первого нетяжелого инсульта с легким неврологическим дефицитом без хронического психического или неврологического заболевания в анамнезе	ШОВТС – 30	31%
C. Merriman и соавт. [8]	102 пациента через 123 дня после инсульта без дисфазии, острой соматической патологии	Шкала симптомов ПТСР	31%
M. Sharkey и соавт. [9]	34 пациента через 62 нед после инсульта без когнитивных нарушений, расстройств речи	ШОВТС, Penn, CAPS	3%
U. Sagen и соавт. [10, 11]	104 пациента через 4 мес после инсульта, без когнитивных нарушений, афазии	SCID	3%
X. Wang и соавт. [12]	90 пациентов через 47 дней после инсульта (1), из них 78 пациентов через 97 дней после инсульта (2), без речевых нарушений и психических расстройств	Шкала симптомов ПТСР	30% (1), 23,1% (2)
I.M. Kronish и соавт. [13]	535 пациентов 40 лет и старше, перенесших инсульт или ТИА в течение последних 5 лет, исключены пациенты: недееспособные, с афазией, тяжелым когнитивным дефицитом, беременные	PCL-S	18%
P. Favrole и соавт. [14]	40 пациентов через 1–6 мес после первого ишемического инсульта или ТИА, исключены пациенты со значительной инвалидностью (≥ 3 балла по шкале Ренкина), речевыми нарушениями, деменцией и психическими нарушениями в анамнезе	ШОВТС и DSM-IV	25% – ШОВТС, 10% – DSM-IV
R. Sheldrick и соавт. [15]	38 пациентов через 2 нед (1), из них 31 пациент через 6 нед (2) и 27 пациентов через 3 мес (3) после САК	Шкала травмы Дэвидсона	18% (1), 36% (2), 19% (3)
A.J. Noble и соавт. [16]	97 пациентов через 3 мес (1), из них 89 пациентов чрез 13 мес (2) после САК	Диагностическая шкала ПТСР	37% (1), 37% (2)
M. Hedlund и соавт. [17]	93 пациента 18–75 лет через 7 мес после САК, без дисфазии, трахеостомы и спутанности сознания	DSM-IV	18%
S.B. Baisch [18]	60 пациентов через 18 мес после САК*	DSM-IV	36,5%

Примечание. ИИ – ишемический инсульт; ШОВТС – шкала оценки влияния травматического события; CAPS – клиническая шкала для диагностики ПТСР; PCL-S – контрольный список симптомов ПТСР (специфическая версия); SCID – структурированное клиническое интервью для диагностики ПТСР. * – пациентов набирали из когорты, описанной в работе [15].

ри сознания. Также высока частота ПТСР после диссекции артерий шеи, которая является одной из частых причин инсульта у молодых (45% случаев) [19].

D. Edmondson и соавт. [20] провели метаанализ результатов 9 исследований и показали, что средневзвешенная частота ПТСР после инсульта/транзиторной ишемиче-

ской атаки (ТИА) составляет 13% (95% ДИ 11–16); в течение 1-го года – 23% (95% ДИ 16–33), а >1 года – 11% (95% ДИ 8–14). Авторы отмечают, что не смогли отдельно рассчитать среднюю частоту ПТСР после ТИА, так как такие пациенты были включены только в одно исследование, в котором составляли единую группу с пациентами, перенесшими инсульт [20]. В целом распространенность ПТСР у пациентов после инсульта выше, чем в популяции, и составляет менее 1% [3], но сопоставима с частотой после инфаркта миокарда – 0–38% [4].

Данные о течении ПТСР после инсульта противоречивы. Результаты двух долговременных исследований показали, что частота ПТСР снижается со временем [12, 15] (см. таблицу). Эти данные подтверждаются приведенными выше результатами метаанализа, согласно которым частота ПТСР уменьшается вдвое через 1 год после инсульта. С. Merriman и соавт. [8] показали, что чем раньше после инсульта оценивается состояние пациента, тем выше вероятность выявления ПТСР. Однако, по данным А.Н. Noble и соавт. [16], частота ПТСР после САК длительно остается на одном уровне.

ПТСР после инсульта чаще встречается у женщин [7, 14], у молодых людей [6, 9, 21], у пациентов с повторным инсультом [8], с психическими расстройствами в анамнезе [17]. Данные о роли неврологического дефицита в развитии ПТСР противоречивы [7, 12].

В настоящее время нет сведений о связи между локализацией очага инсульта и развитием ПТСР [7, 8]. Это, вероятно, указывает на то, что ПТСР является следствием инсульта как психотравмирующего события, а не результатом поражения определенной области головного мозга. В то же время могут иметь значение тип инсульта и его этиология. В частности, САК и диссекция артерий шеи, схожие тем, что развиваются резко у относительно молодых людей и проявляются в том числе выраженной болью, чаще сопровождаются возникновением ПТСР, чем другие типы инсульта [19].

С психологической точки зрения, одними из основных факторов развития ПТСР после инсульта являются страх повторения инсульта и выбор пациентом дезадаптивной (нерациональной) стратегии преодоления стресса (копинг-стратегии). Это особенно четко показано на примере больных, перенесших САК [22]. По наблюдению А.Н. Noble и Т. Schenk [23], 26% близких пациентов, перенесших САК, страдали от симптомов ПТСР, что, по мнению авторов, было связано с неправильно выбранной стратегией преодоления стресса. Как отметили S.V. Vaisch и соавт. [18], в случае ПТСР после САК особая роль отводится событиям, которые происходят с пациентом сразу после кровоизлияния: осознание того, что жизнь изменилась, что возможны долгосрочные последствия, что он мог умереть, плохое запоминание того, что происходило в момент развития САК, а также воспоминания о возвращении сознания (если оно было временно утрачено).

Развитие ПТСР после инсульта связано с рядом расстройств психической сферы, в частности с повышенным уровнем депрессии, тревоги [5, 7, 8, 21], низким уровнем психологического благополучия [5], негативным аффектом [8], эмоциональностью [20], алекситимией [12] и отрицательной когнитивной оценкой перенесенного инсульта [7–9, 21].

Тесная связь между развитием ПТСР и высоким уровнем тревоги объясняется тем, что ПТСР, по сути, – тревожное расстройство и критерии диагностики ПТСР и генерализованного тревожного расстройства по DSM-IV отчасти

совпадают. Связь между ПТСР и депрессией также предсказуема. ПТСР и депрессия часто являются коморбидными состояниями и развиваются по схожим механизмам – как реакция на стрессовую ситуацию [24–26], критерии диагностики ПТСР и депрессивного эпизода по DSM-IV во многом идентичны. Связь между отрицательной когнитивной оценкой инсульта и развитием симптомов ПТСР подчеркивает важную роль того, как пациент воспринимает и оценивает травматическое событие (в данном случае – инсульт).

Прослеживается тесная зависимость тяжести ПТСР от степени ухудшения качества жизни [9, 16] и функционального состояния [16] после инсульта. У пациентов с ПТСР, перенесших САК, часто развиваются такие расстройства, как патологическая усталость (59%), нарушения сна (45%) и снижение когнитивных функций (33%) [16].

У пациентов, переживших инсульт и имеющих симптомы ПТСР, частота низкой приверженности лечению по шкале Morisky составляла 67%, в то время как в группе пациентов без симптомов ПТСР – 35% ($p=0,001$). Наличие симптомов ПТСР повышало вероятность низкой приверженности приему препаратов для вторичной профилактики сосудистых заболеваний примерно в 3 раза [13]. С психологической точки зрения, в основе связи между симптомами ПТСР и низкой комплаентностью пациентов в отношении приема лекарств лежат сомнения в необходимости лечения [27]. D. Edmondson и соавт. [28] показали, что ПТСР, развивающееся после острого коронарного синдрома (ОКС), повышает риск повторного ОКС в 2 раза. Влияние ПТСР на риск повторного инсульта требует уточнения.

Для диагностики ПТСР используются специальные опросники и диагностическое интервью на основе критериев DSM-IV. Последнее является золотым стандартом диагностики ПТСР и проводится врачом-психиатром/психотерапевтом.

Наиболее популярные опросники – ШОВТС [29], пенсильванский опросник для ПТСР (Penn) [30]; контрольный список симптомов ПТСР (PCL) [31]. Использование опросников в отличие от критериев DSM-IV обычно не требует специальной подготовки. Однако они имеют ряд недостатков: многие из них не позволяют оценить длительность симптомов ПТСР, их влияние на повседневную жизнь пациента, а также наличие эмоциональной реакции. В связи с этим при использовании опросников относительно высока доля ложноположительных диагнозов ПТСР. Примечательно, что в исследованиях, в которых применяли критерии DSM-IV, частота ПТСР составила 3–10%, в то время как при использовании опросников она колебалась от 6 до 31% (см. таблицу) [2].

Лечение ПТСР включает в себя как лекарственные, так и психотерапевтические методы и проводится специалистами психотерапевтами/психиатрами. Применяется когнитивно-поведенческая терапия, которая предполагает информирование пациента о природе ПТСР, обучение приемам самоконтроля симптомов, коррекцию симптомов тревоги, использование таких приемов, как символ-драма, психотерапия с помощью движения глаз и психодинамическая терапия [32]. Оценка выбранной стратегии преодоления стресса и коррекция нерациональных стратегий должны занимать важное место в работе с пациентами с ПТСР после инсульта [18]. Наличие социальной поддержки со стороны близких снижает риск развития ПТСР у таких больных [33]. При этом, как уже указывалось, у близких па-

циентов, перенесших САК, также отмечается повышенная частота ПТСР, которая достигает 26% [29].

Особого внимания заслуживает опыт выявления и коррекции психических расстройств после САК в больнице Сэлфорда в Великобритании [34, 35]. Все пациенты, перенесшие САК, после выписки из стационара наблюдались медицинской сестрой в течение 1,5 мес, а при выявлении психических нарушений — дольше. Через 2 мес пациенты получали письмо из отдела нейропсихологии больницы с информацией о САК и его возможных психологических последствиях, при развитии которых предлагалось обратиться за помощью в отдел. Через 6 мес и 1 год сотрудники отдела связывались с пациентами по телефону, чтобы узнать, не требуется ли им помощь. При обращении за помощью пациенты проходили обучение, в ходе которого им объясняли, что такое САК и каковы его последствия, при выявлении симптомов ПТСР проводили когнитивно-поведенческую психотерапию. За 2008 г. в больнице Сэлфорда прошли лечение 120 пациентов с САК, из них треть обратилась к психологам. Основными жалобами были повышенная тревога, панические атаки и сниженный фон настроения. Комплексное психотерапевтическое лечение и когнитивная реабилитация позволили добиться значительного улучшения психологического состояния пациентов.

Для уменьшения симптомов тревоги, депрессии, гипертонии и нарушений сна таким больным назнача-

ют бензодиазепиновые транквилизаторы и антидепрессанты [32, 36]. Учитывая данные Г.Е. Меад и соавт. [37] о потенциальном положительном влиянии селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на восстановление моторного и когнитивного дефицита после инсульта, назначение последних, при наличии показаний, можно считать оправданным. При выраженной импульсивности могут использоваться антиконвульсанты, при психотической симптоматике и выраженной агрессии — нейролептики [32].

Таким образом, ПТСР — серьезное последствие инсульта. Особенно высок риск развития ПТСР после САК, повторного инсульта у пациентов молодого возраста и с психическими заболеваниями в анамнезе. ПТСР ухудшает качество жизни пациентов после инсульта и предрасполагает к развитию таких расстройств, как депрессия и патологическая усталость. Роль невролога заключается в том, чтобы заподозрить данное состояние у пациента, перенесшего инсульт, и своевременно направить его к психологу, врачу-психотерапевту. Также следует помнить о низкой приверженности лечению пациентов с ПТСР после инсульта. Хорошие результаты у таких пациентов дает комплексная терапия ПТСР. Уменьшение травматичности постиктальных (развивающихся непосредственно после инсульта) событий, а также обучение пациентов могут уменьшить частоту ПТСР после инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 4th ed. Washington DC: APA; 1994.
2. Norman P, O'Donnell ML, Creamer M, Barton J. Posttraumatic stress disorder after stroke: a review of quantitative studies, post traumatic stress disorders in a global context. Prof. Emilio Ovuga, MD, PhD (Ed.). 2012. Available from: <http://www.intechopen.com/books/post-traumatic-stress-disorders-in-a-globalcontext/post-traumatic-stressdisorder-after-stroke-a-review-of-quantitative-studies> (дата обращения: 15.11.2012).
3. Тарабрина НВ. Практикум по психологии посттравматического стресса. Санкт-Петербург: Питер, 2001. 272 с. [Tarabrina NV. *Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa* [Workshop on psychology of a post-traumatic stress]. St-Petersburg: Piter, 2001. 272 p.]
4. Spindler H, Pedersen SS. Posttraumatic stress disorder in the wake of heart disease: prevalence, risk factors, and future research directions. *Psychosom Med.* 2005;67(5):715–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.psy.0000174995.96183.9b>.
5. Sembi S, Tarrier N, O'Neill P, et al. Does post-traumatic stress disorder occur after stroke: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13(5):315–22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199805\)13:5%3C315::AID-GPS766%3E3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199805)13:5%3C315::AID-GPS766%3E3.0.CO;2-P).
6. Sampson MJ, Kiderman P, Watts S, Sembi S. Psychopathology and autobiographical memory in stroke and non-stroke hospitalized patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18(1):23–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/gps.763>.
7. Bruggemann L, Annoni JM, Staub F, et al. Chronic posttraumatic stress symptoms after nonsevere stroke. *Neurology.* 2006;66(4):513–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000194210.98757.49>.
8. Merriman C, Norman P, Barton J. Psychological correlates of PTSD symptoms following stroke. *Psychology, Health and Medicine.* 2007;12:592–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13548500601162747>.
9. Sharkey M. Post-traumatic stress symptomatology following stroke. *PSIGE Newsletter.* 2007;99:14–7.
10. Sagen U, Vik TG, Moum T, et al. Screening for anxiety and depression after stroke: comparison of the hospital anxiety and depression scale and the Montgomery and Asberg depression rating scale. *J Psychosom Res.* 2009;67(4):325–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.03.007>. Epub 2009 Apr 17.
11. Sagen U, Finset A, Moum T, et al. Early detection of patients at risk for anxiety, depression and apathy after stroke. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(1):80–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2009.10.001>. Epub 2009 Nov 12.
12. Wang X, Chung MC, Hyland ME, Bahkeit M. Posttraumatic stress disorder and psychiatric co-morbidity following stroke: the role of alexithymia. *Psychiatric Res.* 2011;188(1):51–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.10.002>. Epub 2010 Oct 30.
13. Kronish IM, Edmondson D, Goldfinger J, et al. Posttraumatic stress disorder and adherence to medications in survivors of strokes and transient ischemic attacks. *Stroke.* 2012;43(8):2192–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.655209>. Epub 2012 May 22.
14. Favrole P, Jehel L, Levy P, et al. Frequency and predictors of post-traumatic stress disorder after stroke: a pilot study. *J Neurol Sci.* 2013;327(1–2):35–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.02.001>. Epub 2013 Mar 5.
15. Sheldrick R, Tarrier N, Berry E, Kinsey J. Post-traumatic stress disorder and illness perceptions over time following myocardial infarction and subarachnoid hemorrhage. *Br J Health Psychol.* 2006;11(Pt 3):387–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1348/135910705X71434>.
16. Noble AJ, Baisch S, Mendelow AD, et al. Posttraumatic stress disorder explains reduced quality of life in subarachnoid hemorrhage patients in both the short and long term. *Neurosurgery.* 2008;63(6):1095–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000327580.91345.78>.
17. Hedlund M, Zetterling M, Ronne-Engström E, et al. Depression and post-traumatic stress disorder after aneurysmal subarachnoid haemorrhage in relation to lifetime psychiatric morbidity. *Br J Neurosurg.* 2011;25(6):693–700. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/02688697.2011.578769>. Epub 2011 May 18.
18. Baisch SB, Schenk T, Noble AJ. What is the cause of post-traumatic stress disorder following subarachnoid haemorrhage? Post-ictal events are key. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(4):913–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-010-0843-y>. Epub 2010 Oct 21.

19. Speck V, Noble A, Kollmar R, Schenk T. Diagnosis of spontaneous cervical artery dissection may be associated with increased prevalence of posttraumatic stress disorder. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Jul 10;23(2):335–42. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.033. Epub 2013 Jul 10.
20. Edmondson D, Richardson S, Fausett JK, et al. Prevalence of PTSD in Survivors of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Meta-Analytic Review. *PLoS One.* 2013 Jun 19;8(6):e66435. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066435>.
21. Field EL, Norman P, Barton J. Cross-sectional and prospective associations between cognitive appraisals and posttraumatic stress disorder symptoms following stroke. *Behav Res Therapy.* 2008;46(1):62–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2007.10.006>. Epub 2007 Oct 13.
22. Noble AJ, Baisch S, Covey J, et al. Subarachnoid hemorrhage patients' fears of recurrence are related to the presence of post-traumatic stress disorder. *Neurosurgery.* 2011;69(2):323–32. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318216047e.
23. Noble AJ, Schenk T. Posttraumatic stress disorder in the family and friends of patients who have suffered spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2008;109(6):1027–33. DOI: 10.3171/JNS.2008.109.12.1027.
24. Парфенов ВА. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;(4):84–7. [Parfenov VA. Poststroke depression: prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;(4):84–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-428>.
25. Вознесенская ТГ. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.* 2009;(2):9–13. [Voskresenskaya TA. Depression in cerebrovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2009;(2):9–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-31>.
26. Старчина ЮА. Постинсультная депрессия: научно обоснованные подходы к выбору терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;(1):116–20. [Starchina VA. Post-stroke depression: scientifically substantiated approaches to choosing therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;(1):116–20. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-374>.
27. Edmondson D, Horowitz CR, Goldfinger JZ, et al. Concerns about medications mediate the association of posttraumatic stress disorder with adherence to medication in stroke survivors. *Br J Health Psychol.* 2013 Nov;18(4):799–813. DOI: 10.1111/bjhp.12022. Epub 2013 Jan 7.
28. Edmondson D, Richardson S, Falzon L, et al. Posttraumatic stress disorder prevalence and risk of recurrence in acute coronary syndrome patients: A meta-analytic review. *PLoS One.* 2012;7(6):e38915. DOI: 10.1371/journal.pone.0038915. Epub 2012 Jun 20.
29. Horowitz M, Wilner NR, Alvarez W. Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med.* 1979;41(3):209–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00006842-197905000-00004>.
30. Hammarberg M. Penn inventory for PTSD: Psychometric properties. *Psychological Assessment.* 1992;4:67–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/1040-3590.4.1.67>.
31. Weathers F, Litz B, Herman D, et al. The PTSD Checklist (PCL): reliability, validity, and diagnostic utility. Annual convention of the international society for traumatic stress studies. San Antonio, Texas; 1993.
32. Javidi H, Yadollahie M. Post-traumatic Stress Disorder. *Int J Occup Environ Med.* 2012;3(1):2–9.
33. Goldfinger JZ, Edmondson D, Kronish IM, et al. Correlates of Post-traumatic Stress Disorder in Stroke Survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Oct 19. pii: S1052–3057(13)00393–5. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.019.
34. Jarvis A, Talbot L. Multiprofessional follow up of patients after subarachnoid haemorrhage. *Br J Nurs.* 2004;13(21):1262–7.
35. Thompson JN, Sheldrick R, Berry E. Cognitive and mental health difficulties following subarachnoid haemorrhage. *Neuropsychol Rehabil.* 2011;21(1):92–102. DOI: 10.1080/09602011.2010.529748. Epub 2010 Dec 1.
36. Хасанова ДР, Житкова ЮВ. Применение эсциталопрама для профилактики синдрома депрессии и когнитивных нарушений в остром периоде инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;(2S):16–22. [Khasanova DR, Zhitkova YuV. Use of escitalopram to prevent depression and cognitive impairments in the acute phase of stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;(2S):16–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2354>.
37. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013;44(3):844–50. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.673947. Epub 2013 Jan 29.

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.

Подчуфарова Е.В.
Великобритания

Боль в пояснично-крестцовой области: организация помощи пациентам в Великобритании

Скелетно-мышечные болевые синдромы — одна из самых распространенных причин нетрудоспособности и обращения за медицинской помощью. По поводу боли в пояснично-крестцовой области в Великобритании проводится 7 млн консультаций в год.

Обследование пациентов с болью в спине. Условно можно выделить три уровня оказания медицинской помощи пациентам с болью в спине в Великобритании. Первый уровень — амбулаторный: врач общей практики совместно с мануальным терапевтом, физиотерапевтом, специалистом по реабилитации, средним медицинским персоналом оказывают помощь пациентам с невыраженным и непродолжительным болевым синдромом; второй уровень — также амбулаторный, предполагает участие специалиста-консультанта госпиталя или мультидисциплинарной команды, например в рамках службы помощи пациентам со скелетно-мышечными болевыми синдромами либо в специализированном противоболевом центре; третий уровень — оказание помощи в нейрохирургическом или ортопедическом стационаре с применением инвазивных вмешательств. В подавляющем большинстве случаев острая боль в спине является «доброкачественным» состоянием, дополнительных инструментальных и лабораторных исследований не требуется, но рентгенография позвоночника, компьютерная или магнитно-резонансная томография (МРТ), общий анализ крови и мочи необходимы при выраженных неврологических и соматических расстройствах.

Ведение пациентов с острой болью в пояснично-крестцовой области включает: информирование пациента о доброкачественной природе заболевания; исключение постельного режима; разъяснение необходимости сохранять нормальную активность; обучение правильному подъему тяжестей и поддержанию осанки; направление на мануальную терапию и лечебную физкультуру для возвращения к нормальному уровню двигательной активности; назначение доказанного эффективного медикаментозного лечения. В большинстве случаев острая боль в спине самостоятельно проходит в течение короткого времени, оптимальным считается активный подход к лечению. При необходимости обезболивания используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол. Пациентам, у которых не отмечается улучшения в течение 4 нед лечения, необходимы повторный скрининг на маркеры «потенциально опасных» заболеваний позвоночника, а также определение признаков психосоциального неблагополучия и коррекция терапии с учетом выявленных нарушений.

Ведение пациентов с хронической болью (длительностью >6 нед, но <1 года) предполагает регулярное повторное рассмотрение правильности диагноза «неспецифическая боль в спине» с целью исключения возможных специфических причин. МРТ назначается при рассмотрении вопроса о направлении пациента на хирургическое лечение или в случаях предполагаемого опухолевого, инфекционного, воспалительного, травматического поражения позвоночника, синдроме поражения корешков конского хвоста. Оптимально начинать лечение с программы физических упражнений, мануальной терапии или акупунктуры. Лекарственная терапия включает назначение НПВП, парацетамола и опиоидов при интенсивном болевом синдроме.

Ключевые слова: боль в пояснично-крестцовой области; диагностика; лечение; организация помощи в Великобритании.

Контакты: Екатерина Владимировна Подчуфарова; neuro_kat@yahoo.co.uk

Для ссылки: Подчуфарова Е.В. Боль в пояснично-крестцовой области: организация помощи пациентам в Великобритании. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):75–80.

Lumbosacral pain: Delivery of care to patients in the United Kingdom

Podchufarova E.V.
United Kingdom

Musculoskeletal pain syndromes are one of the most common causes of disability and referral to a medical specialist. Seven million consultations for lumbosacral pain are annually carried out in the United Kingdom.

Examination of patients with back pain. Three levels of health care delivered to patients with back pain in the United Kingdom may be arbitrarily identified. Level 1 is outpatient: a general practitioner jointly with a manipulative therapist, a physiotherapist, a rehabilitation specialist, and mid-level health workers render care to patients with insignificant and mild pain syndrome; Level 2 is also outpatient, which involves the participation of a hospital or multidisciplinary team consultant, for example, in a musculoskeletal pain service or a specialized pain center; Level 3 is to deliver care at neurosurgical or orthopedic hospital, by applying invasive interventions. Acute back pain is a benign condition in the vast majority of cases; there is no need for additional instrumental and laboratory studies; but spinal X-ray study, computed tomography (CT scan), or magnetic resonance imaging (MRI), general blood and urine tests are required when marked neurological and somatic disorders are present.

Management of patients with acute lumbosacral pain is to inform a patient about the benign nature of the disease; to exclude bed rest; to explain the need to maintain normal activity; to train how to correctly lift weights and to maintain normal posture; to refer for manual and exercise therapy in order to return to normal motor activity; to use proven effective medication. In most cases, acute back pain goes away spontaneously for a short period of time; an active treatment approach is considered to be optimal. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acetaminophen are used for analgesia if required. Patients who show no improvement after 4 weeks of treatment need rescreening for markers of potentially dangerous spinal diseases, as well as determination of the signs of psychosocial ill-being and correction of therapy with consideration for identified disorders.

Management of patients with subacute and chronic pain (persisting for >6 weeks, but <1 year) involves the regular reconsideration of whether the diagnosis of nonspecific back pain is correct in order to rule out possible specific causes. MRI is indicated when a patient is decided to be referred for surgical treatment or there is presumptive evidence for spinal tumors, infectious, inflammatory, or traumatic injury, or cauda equina syndrome. It is optimal to start treatment with a program of therapeutic exercises, manual therapy, or acupuncture. Drug therapy encompasses NSAIDs, acetaminophen, and opioids to treat intensive pain syndrome.

Key words: *lumbosacral pain; diagnosis; treatment; care delivery in the United Kingdom.*

Contact: *Ekaterina V. Podchufarova; neuro_kat@yahoo.co.uk*

Reference: *Podchufarova E.V. Lumbosacral pain: Delivery of care to patients in the United Kingdom. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2):75–80.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-75-80>

Актуальность проблемы

Скелетно-мышечные болевые синдромы являются одной из самых распространенных причин нетрудоспособности и обращения за медицинской помощью. В Великобритании потери рабочего времени, связанные с этим состоянием, по данным за 2008–2009 гг., составили 9,3 млн рабочих дней. Наиболее часто скелетно-мышечные болевые синдромы включают боль в пояснично-крестцовой области, плечевых суставах, шейном отделе позвоночника и распространенный болевой синдром. Они составляют около 30% причин обращения к врачу общей практики, при этом на боль в пояснично-крестцовой области в Великобритании приходится 7 млн консультаций в течение года. 23% пациентов (около 1,6 млн консультаций) направляют к врачам других специальностей и около 6,7 млн ежегодно получают физиотерапевтическое лечение [1]. Примерно 3% пациентов с болью в спине посещают частнопрактикующих консультантов и 2–3% – врача или средний медицинский персонал по месту основной работы (обычно это пациенты, имеющие частный страховой полис).

При анализе стоимости лечения боли в пояснично-крестцовой области в 1998 г. примерно 35% затрат приходилось на частный сектор здравоохранения, 37% – на физиотерапевтическое лечение в рамках национальной системы здравоохранения (под «физиотерапией» обычно понимают комплекс физических упражнений), 31% – на госпитальный сектор, 14% – на первичное звено медицинской помощи, 7% – на медикаментозное лечение, 6% – на социальную помощь и 5% – на методы нейровизуализации. Прямые затраты, связанные с медицинской помощью (1632 млн фунтов стерлингов в год), были значительно меньше прямых затрат, обусловленных нетрудоспособностью, потерей прибыли, которые составили 10 668 млн фунтов стерлингов в год, что делает боль в спине одним из самых дорогих заболеваний с экономической точки зрения [2].

Обследование пациентов с болью в спине

В Великобритании первичное обращение за медицинской помощью к врачу общей практики более 100 лет является основой для направления на обследование и получение лечения при различных заболеваниях. Врач общей практики играет основную роль в направлении пациентов к другим специалистам (gate-keeping role), обеспечивая тесное взаимодействие врача и пациента на протяжении длительного времени независимо от заболевания, а также определенный доход для первичного звена медицинской помощи и экономическую эффективность всей национальной системы здравоохранения. Тем не менее указанная система имеет

определенные недостатки. В частности, пациенты со скелетно-мышечными болевыми синдромами часто отмечают, что врачи общей практики не относятся серьезно к их жалобам и нередко объясняют, что «больше, чем сделано, сделать нельзя». Поэтому обсуждается возможность первичного обследования пациентов при первом обращении другими специалистами – мануальными терапевтами и физиотерапевтами. Другая проблема – длительное ожидание консультации специалистов и жалобы последних на то, что нередко пациентов к ним направляют необоснованно [3]. Для улучшения этой ситуации развивается служба «врачей общей практики со специальными интересами» (general practitioner with special interests), что позволяет обеспечивать специализированную помощь ближе к дому и уменьшить нагрузку на консультантов в госпиталях. В 2011 г в Великобритании каждый из 152 трастов первичной медицинской помощи включал от 20 до 30 специалистов в различных клинических областях, в том числе специалистов, занимающихся болью и скелетно-мышечной патологией (обычно не более 2–3). Кроме того, в рамках национальной системы здравоохранения уже несколько лет функционирует система помощи пациентам со скелетно-мышечными болевыми синдромами (Musculoskeletal Integrated Care Service – MuSIC), в эту службу врач общей практики может направлять пациента при отсутствии эффекта от обычного лечения, чтобы ускорить оказание специализированной физиотерапевтической помощи. В Великобритании организация специализированной противоболевой помощи зависит от региона проживания. Условно можно выделить три уровня оказания медицинском помощи пациентам с болью в спине. Первый уровень – амбулаторный, на этом уровне врач общей практики совместно с мануальным терапевтом, физиотерапевтом, специалистом по реабилитации, средним медицинским персоналом оказывают помощь пациентам с невыраженным и непродолжительным болевым синдромом; второй уровень предполагает участие специалиста-консультанта госпиталя или мультидисциплинарной команды, например в рамках службы помощи пациентам со скелетно-мышечными болевыми синдромами (MuSIC) либо в специализированном противоболевом центре или обычном госпитале (здесь помощь оказывает специалист-консультант в области боли, часто – анестезиолог) – как правило, это также амбулаторный вариант помощи; третий уровень – оказание помощи с применением инвазивных вмешательств, например в нейрохирургическом или ортопедическом стационаре.

Врачи общей практики при ведении пациентов с болью в спине следуют клиническим рекомендациям Национального института повышения стандартов здравоохранения

Рекомендации по направлению пациента на обследование врачом общей практики

Рекомендуемое время обследования	Показание к обследованию
В течение 1 сут	Признаки поражения корешков конского хвоста («седловидная» анестезия, тазовые нарушения, признаки двустороннего поражения корешков, нарастающая слабость в ногах)
В течение 1 нед	Признаки потенциально опасных заболеваний позвоночника
В течение 1 нед	Прогрессирование неврологических нарушений (моторных и сенсорных)
В течение 3 нед	Боль, связанная с поражением корешка, которая сохраняется >6 нед
В ближайшее время (категория строго не оговорена)	Предположительно воспалительная природа поражения позвоночника, например анкилозирующий спондилит
В ближайшее время (категория строго не оговорена)	Неспецифическая боль в спине, которая не поддается терапии в течение 3 мес. Целесообразно мультидисциплинарное лечение

ния и социальной помощи (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) [4], клиническим рекомендациями по лечению боли в спине Королевского колледжа врачей общей практики, Европейского руководства по лечению неспецифической боли в спине [5], Руководства по направлению пациентов к врачам других специальностей и некоторым другим регуляторным документам [6, 7].

В подавляющем большинстве случаев острая боль в спине является доброкачественным состоянием и дополнительных инструментальных исследований не требуется. Однако при наличии выраженных неврологических и соматических расстройств может возникнуть необходимость в срочном инструментальном и лабораторном обследовании. Так, слабость в мышцах ног, снижение чувствительности в аногенитальной области («седловидная анестезия»), тазовые нарушения указывают на компрессию корешков конского хвоста и требуют незамедлительного проведения магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной (КТ) томографии позвоночника с последующим решением совместно с нейрохирургом вопроса о целесообразности срочной операции. Отсутствие связи боли с движением, сохранение ее в ночное время, наличие в анамнезе злокачественного новообразования, ВИЧ-инфекции, применения иммунодепрессантов, внутривенных введений, беспричинное снижение массы тела, лихорадка и ночной гипергидроз, возраст больного менее 20 и старше 50 лет требуют проведения дополнительных методов исследования уже при первом обращении с целью исключения прежде всего инфекционного и опухолевого поражения позвоночника. Во всех перечисленных случаях необходимо выполнить рентгенографию позвоночника в прямой и боковой проекциях, общий анализ крови и мочи, а при подозрении на остеомиелит, эпидуральный абсцесс и поражение корешков конского хвоста – дополнительно КТ или МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Компрессионный перелом позвоночника чаще отмечается при травмах, остеопорозе (длительном использовании глюкокортикоидов – ГК – и у пациентов старше 50 лет). В таблице приведены рекомендации по направлению пациента на обследование врачом общей практики [7].

Ведение пациентов с острой болью в пояснично-крестцовой области

Оптимальная тактика ведения пациента с острой болью в пояснично-крестцовой области, основанная на прин-

ципах доказательной медицины, сводится к нескольким положениям: 1) информирование пациента о доброкачественной природе заболевания; 2) исключение постельного режима; 3) разъяснение необходимости сохранять нормальную активность; 4) обучение правильному подъему тяжестей и поддержанию осанки; 5) направление на мануальную терапию и лечебную физкультуру для возвращения к нормальному уровню двигательной активности; 6) назначение доказанного эффективного медикаментозного лечения.

Информирование пациента заключается в 3–5 ключевых позициях: хороший прогноз; отсутствие необходимости в проведении рентгенографии, так как нет признаков потенциально опасной патологии; связь боли с мышцами, связками, диском и суставами; необходимость сохранять активность. Желательно снабдить пациента краткой памяткой, содержащей указанные утверждения.

Что касается использования нелекарственных методов лечения острой боли в спине, то мануальная терапия рекомендуется пациентам, не вернувшимся к нормальному уровню повседневной активности. При этом оптимальные сроки проведения мануальной терапии варьируют. В целом мануальная терапия при скелетно-мышечной боли в спине, проводимая квалифицированным специалистом, является безопасным методом. Мануальная терапия в Великобритании включает манипуляции на позвоночнике (пассивные движения в суставах в рамках предельной амплитуды), мобилизацию (движения в суставе в пределах нормальной амплитуды) и массаж. Мобилизация и массаж проводятся разными специалистами, манипуляции – хиропрактиками, остеопатами (эти специалисты не являются врачами и зарегистрированы в специализированной организации – General Osteopathic Council, или General Chiropractic Council). Манипуляции могут выполняться и врачами, прошедшими специальное обучение в рамках последипломного образования. Мануальная терапия в качестве бесплатного лечения в подразделениях Национальной системы здравоохранения широко не доступна. Большинство пациентов обращаются к специалистам по мануальной терапии частным образом. Стоимость лечения варьирует, составляя в среднем 35–50 фунтов стерлингов за 30–40-минутный сеанс у остеопата и 20–35 фунтов стерлингов за 30-минутный сеанс у хиропрактика. При этом направление от врача общей практики для посещения мануального терапевта необязательно. Часть пациентов с болью в спине обращаются к этим специалистам самостоятельно.

Специальные упражнения при острой боли в пояснично-крестцовой области не назначают. Мультидисциплинарные программы лечения применяются у работающих пациентов с подострой болью в спине и ограничением активности >4–8 нед. Обычно они включают образовательную программу («школа боли в спине»), лечебную физкультуру, адаптацию условий труда, поведенческую психотерапию [5].

При острой боли в спине не доказана эффективность вытяжения позвоночника, чрескожной электрической нейростимуляции. Из-за недостаточности доказательной базы в программу лечения пациента с острой болью в поясничной области нецелесообразно включать физиотерапию, ношение согревающего пояса, психотерапию, массаж. Имеется слабая доказательность эффективности акупунктуры при острой боли в пояснично-крестцовой области.

При необходимости в обезболивании при острой боли в спине в качестве средства первого выбора, согласно рекомендациям Национального института повышения стандартов здравоохранения и социальной помощи, назначается парацетамол [4]. При недостаточной эффективности регулярного приема парацетамола (а также принимая во внимание риск развития побочных явлений и предпочтения пациента) могут быть использованы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или слабые опиоиды. Если начато лечение НПВН, пациентам старше 45 лет необходимо дополнительно назначить ингибитор протонной помпы (выбор последнего определяется наименьшей стоимостью) [8].

Эффективным НПВП для лечения острой боли в спине является мелоксикам. Сравнительное исследование эффективности мелоксикама, назначаемого внутривенно в дозе 15 мг в течение 1-х суток с последующим пероральным приемом 15 мг в течение 1 нед, у пациентов с острой люмбагией показало его преимущество в отношении анальгетического эффекта и безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по сравнению с диклофенаком, назначаемым в дозе 100 мг внутримышечно в течение 1 сут с последующим пероральным приемом в течение 7 дней в дозе 100 мг [9]. Сравнительное рандомизированное мультицентровое исследование эффективности и безопасности 15 мг мелоксикама и 20 мг пироксикама (оба препарата назначали в 1-е сутки внутримышечно с последующим приемом перорально в течение 1 нед) выявило меньшую частоту нежелательных явлений со стороны ЖКТ в группе, получавшей мелоксикам, что, возможно, обусловлено селективностью ингибирования циклооксигеназы 2-го типа [10]. В ряде открытых российских исследований также показана хорошая эффективность и переносимость мелоксикама при лечении пациентов как с острой, так и с хронической болью в спине [11–13].

Мелоксикам (мовалис) обычно назначают внутрь, во время еды, в дозе 7,5–15 мг 1 раз в сутки. В первые несколько дней возможно внутримышечное введение препарата, в последующем обычно переходят на пероральный прием. В последнее время используется мовалис в виде суспензии по 5 мл внутрь (7,5 мг), при этом быстро достигается максимальная концентрация препарата в крови и наблюдается эффективное обезболивающее действие. Прием суспензии актуален в тех случаях, когда пациенты испытывают проблемы с употреблением твердых лекарственных форм (таблеток), не имеют возможности сделать инъекцию. Многие пациенты получают дополнительный эффект, потому что

страдают заболеваниями суставов (артрозом или другими болезнями).

Согласно современным клиническим рекомендациям, миорелаксанты, как бензодиазепиновые (диазепам, тетразепам), так и небензодиазепиновые (tizанидин, толперизон, баклофен, циклобензаприн, флупиртин и др.) производные, целесообразно назначать коротким курсом в виде монотерапии или в сочетании с парацетамолом и НПВП при недостаточной эффективности последних. Основными побочными эффектами, ограничивающими применение миорелаксантов, являются сонливость и головокружение [5].

Таким образом, в большинстве случаев острая боль в спине самостоятельно проходит в течение короткого времени, оптимальным считается активный подход к лечению. При необходимости обезболивания используют НПВП и парацетамол. Пациентам, у которых не отмечается улучшения состояния в течение 4 нед лечения, необходимы повторный скрининг на маркеры «потенциально опасных» заболеваний позвоночника, а также определение признаков психосоциального неблагополучия и коррекция терапии с учетом выявленных нарушений.

Ведение пациентов с подострой и хронической болью

Более подробно в клинических рекомендациях для врачей общей практики Национального института повышения стандартов здравоохранения и социальной помощи Великобритании обсуждается тактика ведения пациентов с болью в спине длительностью >6 нед, но <1 года [4]. Предлагается регулярное повторное рассмотрение правильности диагноза «неспецифическая боль в спине» для исключения возможных специфических причин. При этом рентгенография позвоночника не применяется, а МРТ назначается при рассмотрении вопроса о направлении пациента на стабилизирующее хирургическое вмешательство или в случаях предполагаемого опухолевого, инфекционного, воспалительного, травматического поражения позвоночника, синдроме поражения корешков конского хвоста. Информирование пациента, как и при острой неспецифической боли в спине, включает разъяснение доброкачественной природы заболевания, совет поддерживать, насколько это возможно, нормальную активность и выполнять комплекс упражнений. При определении оптимальной тактики лечения рекомендуется принимать во внимание индивидуальные предпочтения и ожидания пациента (однако нужно учитывать, что они не всегда могут обеспечить лучший результат). В рекомендациях Национального института повышения стандартов здравоохранения и социальной помощи имеются разъяснения основных положений для пациентов. При выборе оптимального немедикаментозного лечения рекомендуется начинать с одной из опций: со структурированной программы физических упражнений, мануальной терапии или акупунктуры. Программа физических упражнений (проводится бесплатно для пациентов Национальной системы здравоохранения) может включать до 8 сессий на протяжении до 12 нед. Занятия в группе до 10 человек под наблюдением инструктора с индивидуально подобранной для пациента программой более предпочтительны, чем индивидуальные занятия. Упражнения могут включать аэробную гимнастику, растяжение и укрепление мышц, увеличение амплитуды

ды движений и улучшение осанки. Мануальная терапия состоит минимум из 9 сеансов в течение не более 12 нед, а акупунктура – примерно из 10 сеансов на протяжении до 12 нед. Если выбранный метод нелекарственной терапии оказывается недостаточно эффективным, предлагается другой ее вариант. Необходимо отметить, что для пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами длительность ожидания физиотерапевтического лечения в рамках Национальной системы здравоохранения составляет 6–8 нед (наименьшая – 1 нед, наибольшая – от 30 до 40 нед) [14].

При подострой и хронической боли в спине рекомендуется регулярный прием парацетамола. Если у пациента сохраняется болевой синдром, добавляют НПВП (в сочетании с ингибиторами протонной помпы у лиц старше 45 лет) и/или слабые опиоиды (например, кодеин или дигидрокодеин), принимая во внимание риск развития зависимости от опиоидов и побочные эффекты. При неэффективности других лекарственных препаратов рекомендуется назначение трициклических антидепрессантов, начиная с низких доз, постепенно повышая их до достижения терапевтического эффекта или развития неприемлемых побочных явлений. При выраженной интенсивности болевого синдрома иногда назначают более сильные опиоиды (трамадол, бупренорфин, диаморфин, оксикодон), однако их применяют коротким курсом, чтобы избежать развития лекарственной зависимости и побочных эффектов.

Пациентам с неспецифической болью в спине, длительностью от 1,5 мес до 1 года, не рекомендуются вытяжение, ношение бандажа и корсета, физиотерапевтические воздействия (лазеротерапия, диатермия, лечение ультразвуком, термотерапия, чрескожная электрическая стимуляция), применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина для уменьшения интенсивности боли и инъекции лекарственных препаратов в пояснично-крестцовую область. При отсутствии положительного эффекта лечения, если пациент получил один курс нелекарственной терапии, рекомендуется направить его на комбинированную терапию, включающую методы немедикаментозного физического лечения и психотерапию. Программа состоит минимум из 100 ч занятий на протяжении до 8 нед и включает лечебную физкультуру и когнитивно-поведенческую психотерапию. Если комбинированная терапия также не приводит к положительному результату и пациент страдает от выраженного болевого синдрома, рассматривается вопрос о направлении его на стабилизирующую операцию на позвоночнике. При наличии у пациента выраженных эмоциональных нарушений проводится их лечение; пациент получает подробную информацию о рисках, связанных с операцией.

Стимуляция зоны иннервации периферического нерва (*peripheral nerve field stimulation – PNFS*) при неспецифической боли в спине из-за недостатка данных об ее эффективности и безопасности может выполняться только при соблюдении специальных процедур клинического контроля, информированном согласии пациента. Пациент может быть направлен на этот вид лечения по решению мультидисциплинарного консилиума, в состав которого входят специалист в области лечения хронической боли и нейрохирург. Пациента, как правило, заносят в национальную базу данных по нейромодуляции, и эти данные могут использоваться для дальнейшей оценки эффективности лечения [15].

Поскольку у пациентов с неспецифической болью в спине результаты чрескожной внутрискладовой электротермальной терапии и чрескожной дисковой декомпрессии с аблацией противоречивы, проведения этих процедур сопряжено с особыми юридическими условиями (аудит, оценка результатов и информирование пациента) [16, 17]. Чрескожная внутрискладовая лазерная абляция может проводиться при соблюдении процедур контроля ограниченной группе пациентов с выраженным болевым синдромом, рефрактерным к консервативному лечению, у которых нет неврологических нарушений, требующих проведения корешковой декомпрессии, а по данным МРТ выявляется выпячивание интактного диска [18]. Клинические рекомендации Национального института повышения стандартов здравоохранения и социальной помощи по тактике ведения пациентов с неспецифической болью в спине совершенствуются с учетом новых данных об эффективности лечения этого состояния, стратификации помощи пациентам с различным риском хронизации, а также критических замечаний, особенно со стороны ключевых британских профессиональных организаций, таких как Британское общество боли (*British Pain Society*) и факультет медицины боли Королевского колледжа анестезиологов (*Faculty of Pain Medicine of the Royal College of Anaesthetists*), призывавших даже к их отзыву [19]. В частности, на основании данных исследования, проведенного в университете Киль [20], рассматривается вопрос о включении стратифицированного подхода к лечению острой неспецифической боли в спине уже на этапе первичного обращения за медицинской помощью. Показано, что использование специального короткого опросника позволяет выявить пациентов с высоким риском хронизации болевого синдрома и уже на ранних этапах ведения успешно применять терапию, включающую комплексный мультидисциплинарный подход при наличии выраженных психосоциальных факторов риска и стандартную терапию (информирование и медикаментозная терапия) при низком риске хронизации боли. Англоязычная версия опросника и методы подсчета результата доступны на сайте университета: <http://www.keele.ac.uk/sbst/onlinetool>.

Тактика ведения пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией включает скрининг на признаки потенциально опасной патологии, как и в случае острой боли в спине, и дальнейшее обследование в соответствии с выявленными изменениями. Образовательная программа заключается в создании правильного представления о том, что радикулопатия связана с поражением корешка, обусловленным формированием грыжи диска, не является психологической проблемой и большинство пациентов поправляются в течение 6–12 нед. При длительном сохранении выраженных симптомов или при прогрессировании нарушений могут потребоваться консультация специалиста и проведение МРТ. Пациента также информируют о том, что при развитии симптомов поражения корешков конского хвоста требуется экстренная госпитализация. Большинство пациентов с радикулопатией лечатся амбулаторно. Они получают совет ограничить активность (но не прекращать ее полностью), выполнять движения более внимательно и медленно, чем обычно, быть максимально осторожными при подъеме тяжестей, избегать скручивающих движений. Рекомендуется применение локального воздействия холодом или теплом, использование небольших подушек для удобства сна – между коленями в положении

лежа на боку и под коленями в положении лежа на спине. Целесообразно возвращение к труду, не дожидаясь полного регресса болевого синдрома, однако нужно адаптировать условия труда к особенностям состояния пациента.

Лекарственная терапия включает назначение НПВП, парацетамола и опиоидов при интенсивном болевом синдроме. При наличии выраженного мышечного напряжения применяют бензодиазепины (диазепам) коротким (до 5 дней) курсом. Также назначают amitriptилин (при этом оформляется соответствующая документация, так как данное состояние не включено в показания по применению этого антидепрессанта) или прегабалин (габапентин – в зависимости от локального решения о выборе антиконвульсанта). Если в течение недели у пациента развивается или прогрессирует выраженный неврологический дефицит, его направляют на нейрохирургическое или ортопедическое (в зависимости от доступности) лечение в ближайшую неделю. При сохранении выраженного болевого синдрома и инвалидиза-

ции >1–2 нед пациенту предлагают физиотерапевтическое лечение и эпидуральные инъекции ГК (обычно их проводят в специализированных центрах). При сохранении выраженного болевого синдрома >6–8 нед, несмотря на медикаментозное и немедикаментозное лечение, пациента направляют на консультацию к специалисту по боли в спине или в службу помощи пациентам с радикулопатией (зависит от доступности) для решения вопроса о хирургическом лечении или эпидуральном введении ГК (если оно не выполнялось ранее). МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника проводится в случае рассмотрения вопроса о целесообразности операции. Рентгенография пациентам с радикулопатией не проводится. В идеале пациент должен быть осмотрен специалистом в течение 2 нед. Если хирургическое лечение оказалось недостаточно эффективным, пациента направляют на лечение с использованием мультидисциплинарного подхода или в специализированный противоболевой центр [21].

ЛИТЕРАТУРА

- Rivero-Arias O, Gray A, Frost H, et al. Cost-utility analysis of physiotherapy treatment compared with physiotherapy advice in low back pain. *Spine*. 2006;31(12):1381–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.brs.0000218486.13659.d5>.
- Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain*. 2000;84(1):95–103. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00187-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00187-6).
- Foster N, Hartvigsen J, Croft P. Taking responsibility for the early assessment and treatment of patients with musculoskeletal pain: a review and critical analysis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):205. DOI: [10.1186/ar3743](http://dx.doi.org/10.1186/ar3743).
- National Institute for Health and Care Excellence (2009). Low back pain: Early management of persistent non-specific low back pain. CG88 London: National Institute for Health and Care Excellence. Available from: <http://publications.nice.org.uk/low-back-pain-cg88>.
- Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *European Spine*. 2006;15 Suppl 2:169–91.
- Savigny P, Kuntze S, Watson P, et al. Low Back Pain: early management of persistent non-specific low back pain. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2009. 235 p.
- National Institute for Clinical Excellence. Acute low back pain referral advice A guide to appropriate referral from general to specialist services. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2001. 50 p.
- National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults' CG59, London: National Institute for Health and Care Excellence; 2009. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG59>
- Colberg K, Hettich M, Sigmund R, Degner FL. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group. *Curr Med Res Opin*. 1996;13(7):363–77. DOI: [10.1185/03007999609111556](http://dx.doi.org/10.1185/03007999609111556).
- Bosch HC, Sigmund R, Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr Med Res Opin*. 1997;14(1):29–38. DOI: [10.1185/03007999709113340](http://dx.doi.org/10.1185/03007999709113340).
- Шостак НА, Шеметов ДА. Эффективность и переносимость мелоксикама (мовалиса) при синдроме болей в нижней части спины в сравнении с диклофенаком. Научно-практическая ревматология. 2001;41(1):63–7. [Shostak NA, Shemetov DA. Efficiency and shipping meloxicam (movalis) at a syndrome of pains in the lower part of a back in comparison with diclofenac. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;41(1):63–7. (In Russ.)]
- Герасимова ОН, Парфенов ВА. Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис®) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2):68–73. [Gerasimova ON, Parfenov VA. Clinical experience with meloxicam (Movalis®) in nonspecific back pain and radiculopathy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2):68–73. (In Russ.)]. DOI: [10.14412/2074-2711-2012-387](http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-387).
- Алексеев ВВ, Подчуфарова ЕВ. Мелоксикам в лечении люмбоишиалгического синдрома. Боль. 2004;(2):49–53. [Alekseev VV, Podchufarova EV. Meloksikam in treatment of a lyumboishialgicheskyy syndrome. *Bol*. 2004;(2):49–53.]
- Chartered Society of Physiotherapy: a survey of NHS physiotherapy waiting times, workforce and caseloads in the UK. 2010–2011. Available from: <http://www.csp.org.uk/publications/survey-nhs-physiotherapy-waiting-times-workforce-caseloads-uk-2010-2011>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Peripheral nerve-field stimulation for chronic low back pain, Interventional procedure guidance 451. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Available from: <http://publications.nice.org.uk/peripheral-nerve-field-stimulation-for-chronic-low-back-pain-ipg451>
- National Institute for Health and Care Excellence. Percutaneous intradiscal electrothermal therapy for low back pain Interventional procedure guidance 319. 2009. Available from: <http://publications.nice.org.uk/percutaneous-intradiscal-electrothermal-therapy-for-low-back-pain-ipg319>
- National Institute for Health and Care Excellence. Percutaneous disc decompression using coblation for lower back pain. Interventional procedure guidance 173. 2006. Available from: <http://publications.nice.org.uk/percutaneous-disc-decompression-using-coblation-for-lower-back-pain-ipg173>
- National Institute for Health and Care Excellence. Percutaneous intradiscal laser ablation in the lumbar spine. Interventional procedure guidance 357. 2010. Available from: <http://publications.nice.org.uk/percutaneous-intradiscal-laser-ablation-in-the-lumbar-spine-ipg357>
- Wilson N, Pope C, Roberts L, et al. Governing healthcare: finding meaning in a clinical practice guideline for the management of non-specific low back pain. *Soc Sci Med*. 2014;(102):138–45. DOI: [10.1016/j.socscimed.2013.11.055](http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.11.055).
- Hill JC, Whitehurst DG, Lewis M, et al. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9802):1560–71. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)60937-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60937-9).
- National Institute for Health and Care Excellence. Sciatica (lumbar radiculopathy). 2009. Available from: <http://cks.nice.org.uk/sciatica-lumbar-radiculopathy>

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

Сулова Е.Ю., Черненко О.А.

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

Современные принципы ведения пациентов с хронической неспецифической люмбалгией

Ведение пациентов с болью в нижней части спины является актуальной проблемой современной медицины. В статье освещаются основные причины, принципы диагностики и лечения пациентов с хронической неспецифической люмбалгией с точки зрения доказательной медицины. Отмечается высокая эффективность мультидисциплинарного подхода, включающего медикаментозную терапию с использованием анальгетиков (нестероидных противовоспалительных препаратов), антидепрессантов, миорелаксантов, лечебной физкультуры, когнитивно-поведенческой терапии.

Ключевые слова: хроническая боль в нижней части спины; хроническая люмбалгия; лечение; нестероидные противовоспалительные препараты; эторикоксиб; когнитивно-поведенческая терапия; мультидисциплинарный подход.

Контакты: Сулова Елена Юрьевна; suslic@list.ru

Для ссылки: Сулова Е.Ю., Черненко О.А. Современные принципы ведения пациентов с хронической неспецифической люмбалгией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):81–85.

Current principles in the management of patients with chronic nonspecific lumbago

Suslova E. Yu., Chernenko O. A.

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

To manage patients with low back pain is an urgent problem of modern medicine. The paper covers the main causes of chronic nonspecific lumbago and the principles of its diagnosis and treatment in the context of evidence-based medicine. A multidisciplinary treatment approach involving drug therapy with analgesics (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), antidepressants, myorelaxants, therapeutic exercises, and cognitive-behavioral therapy is noted to be highly effective.

Key words: chronic low back pain; chronic lumbago; treatment; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; etoricoxib; cognitive-behavioral therapy; multidisciplinary approach.

Contact: Elena Yu. Suslova; suslic@list.ru

Reference: Suslova E. Yu., Chernenko O. A. Current principles in the management of patients with chronic nonspecific lumbago. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):81–85.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-81-85>

Терминология, принципы диагностики

Люмбалгия (пояснично-крестцовая боль, боль в нижней части спины) — одна из ведущих причин обращения за медицинской помощью пациентов разного возраста и пола и частая причина получения листа нетрудоспособности [1, 2]. Термином «люмбалгия» обозначают боль, которая локализуется между уровнем нижних ребер и уровнем ягодичных складок. По продолжительности выделяют острую (<6 нед), подострую (6–12 нед) и хроническую (>12 нед) боль.

К причинам возникновения люмбалгии относят:

– специфические болезни позвоночника (остеопороз, опухоли, компрессионные переломы, инфекционные заболевания, аутоиммунные воспалительные процессы, миеломную болезнь), которые особенно важно исключить у пожилых пациентов;

– невропатическую боль, в основе которой лежит компрессия спинномозгового корешка (радикулопатия). Болевой синдром при этом сопровождается неврологическими нарушениями — чувствительными расстройствами,

моторным дефектом, выпадением рефлексов в зоне пораженного корешка [2–4];

– неспецифическую люмбалгию, которая имеет скелетно-мышечное происхождение; на ее долю приходится более 85% случаев острой пояснично-крестцовой боли. Неспецифическая люмбалгия возникает вследствие мышечного повреждения, растяжения связочного аппарата позвоночника, дисфункции межпозвоночных (фасеточных) суставов или крестцово-подвздошных сочленений (КПС).

Диагностика хронической неспецифической люмбалгии (ХНЛ) основана на исключении специфических причин, поражения спинномозговых корешков и включает полный осмотр пациента (неврологический, невроортопедический и соматический). При подозрении на специфическую природу проводят лабораторное и инструментальное обследование (рентгенографию, рентгеновскую компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию — МРТ, электронейромиографию и др.). При исключении специфических причин и отсутствии признаков радикулопатии хронический болевой синдром

в нижней части спины расценивается как ХНЛ [2, 4, 5] и проводится соответствующее лечение.

Медикаментозное лечение

Терапия ХНЛ направлена на уменьшение интенсивности болевого синдрома, улучшение качества жизни пациента, на которое оказывают влияние не только наличие источника боли, но и ограничение активности, работоспособности, самообслуживания, изменение настроения, стереотипов поведения. С позиции доказательной медицины наиболее эффективным при лечении ХНЛ является мультидисциплинарный подход, который широко распространен в современных клиниках Западной Европы в рамках амбулаторной и стационарной помощи. При этом в процесс лечения могут быть вовлечены различные специалисты: невролог, психолог, физиотерапевт, социальный работник. Мультидисциплинарный подход подразумевает рационализацию медикаментозного лечения, комплекс лечебной гимнастики (ЛГ), коррекцию (при необходимости) рабочего места, а также когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) [6].

При лекарственной терапии ХНЛ важно учитывать не только положительные результаты назначения препаратов, но и спектр возможных побочных явлений. В настоящее время эффективным считается применение при ХНЛ нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антидепрессантов и миорелаксантов [6].

НПВП – одни из наиболее часто используемых лекарственных средств при обострении ХНЛ с целью воздействия на периферические механизмы формирования боли. Эффективность НПВП при хронической боли в пояснице имеет высокий уровень доказательности (А). Лечение НПВП сопряжено с рядом нежелательных явлений, поэтому их следует назначать на короткий срок – обычно на 7–14 дней. В некоторых случаях, согласно Европейским рекомендациям по лечению ХНЛ [6], максимальная продолжительность приема НПВП может достигать 3 мес (но не более).

Самыми частыми неблагоприятными эффектами НПВП являются желудочно-кишечные осложнения – раздражение, эрозии, язвы и кровотечение в любом из отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), частота этих осложнений увеличивается с возрастом [7]. Известно, что механизм действия НПВП заключается в ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), участвующей в метаболизме арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландина, простаглицина и тромбоксана. Выделяют две изоформы ЦОГ: ЦОГ1 и ЦОГ2. ЦОГ1 является структурным ферментом, который постоянно присутствует в большинстве тканей, участвуя в регуляции физиологических процессов. ЦОГ2 в норме не определяется в большинстве тканей, но образуется в воспалительном очаге. Противовоспалительный эффект НПВП в первую очередь направлен на ингибирование ЦОГ2, а развитие побочных эффектов связано почти исключительно с подавлением ЦОГ1. Следовательно, более безопасными являются те НПВП, которые в большей степени подавляют ЦОГ2 и в меньшей степени – ЦОГ1 [8]. Селективные ЦОГ2-ингибиторы, например мелоксикам, нимесулид, сохраняющие высокий аффинитет к ЦОГ2 в низких дозах, при повышении дозы утрачивают свою специфичность; специфические ЦОГ2-ингибиторы (коксибы) сохраняют специфичность в любых дозах.

Среди коксибов следует выделить эторикоксиб (аркоксиа), в отношении которого накоплен большой положительный клинический опыт. Действие препарата начинается через 20–30 мин после применения, он хорошо всасывается при пероральном приеме, абсолютная биодоступность – около 100%. Фармакокинетика препарата у лиц пожилого возраста (65 лет и старше) подобна таковой у пациентов более молодого возраста и не различается в зависимости от пола. Эторикоксиб имеет различные дозировки (60, 90 и 120 мг), что позволяет индивидуально подобрать схему лечения для каждого пациента.

В многочисленных исследованиях показано, что НПВП повышают риск поражения верхних отделов ЖКТ примерно в 2–4 раза, при этом коксибы продемонстрировали самый низкий риск таких осложнений. В нескольких клинических испытаниях показана превосходная переносимость эторикоксиба по сравнению с традиционными НПВП в отношении ЖКТ-осложнений, даже в подгруппах пациентов, подверженных риску таких осложнений, в том числе принимающих аспирин [9].

Другими серьезными побочными эффектами НПВП являются сердечно-сосудистые осложнения. Все селективные и неселективные НПВП ингибируют биосинтез простаноидов [10]. При селективном подавлении ЦОГ2 происходит ингибирование ЦОГ2-зависимого синтеза простаглицина, являющегося сосудорасширяющим фактором и ингибитором агрегации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, при этом не подавляется ЦОГ1-зависимый синтез тромбоксана, который оказывает сосудосуживающий эффект и является промотором агрегации тромбоцитов и пролиферации сосудов. В результате может возрасти риск сердечно-сосудистых побочных эффектов вследствие тромбоэмболии или повышения артериального давления [10, 11].

В исследовании [12] сравнивалась безопасность эторикоксиба в дозе 90 мг 1 раз в день, целекоксиба в дозе 200 мг 2 раза в день, ибупрофена в дозе 800 мг 2 раза в день и плацебо в течение 12 нед у 433 пациентов с остеоартритом. Параметры безопасности включали в себя определение таких биомаркеров, как СРБ, холестерин липопротеинов низкой плотности, гомоцистеин, фибриноген, которые могут быть ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что по влиянию на концентрацию указанных маркеров эторикоксиб был сопоставим с плацебо, целекоксибом и ибупрофеном. Тем не менее данные долгосрочных плацебоконтролируемых исследований показали повышенный риск тромбообразования и сердечно-сосудистых событий при использовании ингибиторов ЦОГ2. У пациентов, находящихся на постоянной терапии варфарином, прием эторикоксиба в дозе 120 мг/сут сопровождался повышением МНО (международное нормализованное отношение) приблизительно на 13%, поэтому необходимо контролировать эти показатели, особенно в первые дни приема препарата или при изменении его дозы.

НПВП могут снижать эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, при дегидратации или снижении функции почек в пожилом возрасте) одновременное применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или антагониста ангиотензина II и препаратов, ингибирующих ЦОГ, может приводить к дальнейшему ухудшению функции почек, включая вероятное развитие

острой почечной недостаточности, которая обычно имеет обратимый характер. Поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений может возрастать при повышении дозы и продолжительности применения эторикокисиба, препарат нужно назначать на возможно более короткий срок и в наиболее низких эффективных суточных дозах.

Таким образом, у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений лучше использовать менее селективные НПВП в течение непродолжительного времени.

Антидепрессанты блокируют обратный захват нейромедиаторов: норадреналина и серотонина и вследствие этого модулируют болевые ощущения. Согласно данным нескольких систематических обзоров, хорошие результаты при лечении ХНЛ отмечены при использовании трициклических и тетрациклических антидепрессантов, в то время как эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина не доказана [6]. Анальгетический эффект антидепрессантов не зависит от наличия или отсутствия сопутствующей депрессии [2].

Другие методы лечения

ЛГ – в многочисленных исследованиях, посвященных эффективности различных комплексов упражнений при боли в нижней части спины, отмечено значительное преимущество этого вида терапии по сравнению с физиотерапией, мануальной терапией, имитацией ЛГ. При этом указывается как на уменьшение выраженности болевого синдрома и количества дней нетрудоспособности, так и на улучшение функционального состояния пациентов. ЛГ рассматривается как один из основных методов лечения ХНЛ [2, 6]. Наилучшие результаты достигаются при сочетании ЛГ с КПТ в рамках мультидисциплинарного подхода.

КПТ при хронических болевых синдромах основана на том, что боль и болевая инвалидизация вызваны не только мышечной или другой патологией (если она имеется), но и психологическими и социальными факторами. Этими факторами могут быть неадаптивные (дисфункциональные) мысли – неправильные взгляды на природу и прогноз заболевания, сопутствующие психологические нарушения и как результат – «болевое» поведение. Особенно большое значение имеют психологические факторы при значительной давности хронического болевого синдрома.

КПТ включает методики, направленные на выявление и замену неадекватных мыслей, представлений и поведенческих навыков пациента на более адаптивные. Выявление неадаптивных мыслей заключается в определении того, о чем думает пациент в момент возникновения неприятных эмоций (грусть, тоска, злость и др.) или непосредственно перед этим. К таким мыслям могут относиться представления о собственной никчемности, неспособности что-либо сделать, бесполезности, глупости и др. Под руководством терапевта пациент обучается самостоятельному выявлению неадаптивных мыслей, проверке их на подлинность и замене на адаптивные утверждения, а также формированию новых поведенческих стереотипов.

Впервые понятие КПТ ввел А. Бек, который применял этот вид терапии при тревожных и депрессивных расстройствах. Позже когнитивно-поведенческие методики стали применяться при хронических болевых синдромах, таких как головная боль, боль в спине.

Использование КПТ в рамках мультидисциплинарного подхода позволяет значительно увеличить эффективность лечения.

Зачастую пациенты имеют неправильные представления о механизмах и прогнозе болевого синдрома. Одной из причин формирования таких представлений является направление пациентов без признаков радикулопатии или специфической причины люмбалгии на МРТ. При МРТ выявляются протрузии и грыжи межпозвоночных дисков, которые в части случаев не имеют клинического значения. Результаты исследования могут неправильно трактоваться пациентами, а иногда и рентгенологами или врачами других специальностей, что приводит к дезинформации пациента. Убеждение в том, что выявленные при МРТ грыжи дисков (даже при отсутствии клинических симптомов радикулопатии) и сдавление спинномозговых нервов являются причиной люмбалгии, способствует утяжелению заболевания. Распространено мнение, что при наличии боли любая физическая нагрузка приводит к значительному ухудшению состояния. Чтобы обезопасить себя пациенты значительно ограничивают двигательный режим, снижают профессиональную, социальную и бытовую активность. В результате уменьшения подвижности усугубляются дисфункция фасеточных суставов и КПС, мышечно-тонический синдром, что способствует ухудшению общего состояния, усилению и хронизации болевого синдрома. У многих таких пациентов вырабатывается негативный взгляд на возможность излечения, появляется страх инвалидизации, что также способствует ограничительному поведению и ухудшению состояния. При сопутствующих эмоциональных расстройствах (депрессии) КПТ может выходить на первый план в лечении.

КПТ проводится подготовленным специалистом и состоит из нескольких сеансов. На начальном этапе выясняют, каковы представления пациента о причинах и механизмах боли в спине и на основании чего они сложились (результаты обследований, высказывания врачей, родственников и знакомых, информация из интернета и др.). Оценивают эмоциональное состояние больного, связь развития или усиления симптомов со стрессовыми ситуациями, возможные рентные установки и другие социальные причины. Пациенту описывают возможные варианты развития ХНЛ и на основании имеющихся жалоб, данных анамнеза, осмотра, результатов исследований объясняют наиболее вероятные причины боли в его случае (мышечно-тонический синдром, поражение суставов, связок). Крайне важно указать на отсутствие прямой связи между болью во время движения и повреждением тканей. При этом желательно использовать демонстрационный материал. Также важно определить цели лечения у конкретного пациента (сохранение работы, увеличение расстояния, которое он может пройти, уменьшение интенсивности боли, улучшение качества жизни и др.). Исходя из диагноза и выбранных целей лечения ХНЛ, пациенту предлагают схему терапии: НПВП, антидепрессанты, миорелаксанты, объясняют необходимость ЛГ, сохранения активности и скорейшего возвращения к работе. Лечение также направлено на непосредственное изменение физиологических систем реагирования, например путем уменьшения мышечного напряжения: пациенты разъясняют взаимосвязь мышечного напряжения и болевого синдрома и показывают техники растяжения вовлеченных мышц. Для увеличения двигательной активности может быть полезным

составление плана тренировок с постепенным увеличением их длительности и интенсивности. На завершающих этапах терапии необходимо затронуть тему возможных повторных обострений боли в спине и совместно с пациентом разработать план выхода из этих обострений (НПВП на короткий срок и сохранение умеренной двигательной активности).

Таким образом, цель КПТ – выяснить представления пациента, научить его более адекватно относиться к своим ощущениям, преодолевать страх движений при возможных последующих обострениях.

В исследовании, проведенном в Голландии, показана высокая эффективность КПТ в рамках 2-недельного курса комплексной терапии у 85 пациентов с ХНЛ. Программа включала 100 ч занятий в течение 2 нед: около 50 ч КПТ, 35 ч дозированных физических нагрузок и 15 ч образовательной программы, при этом в образовательной программе и ЛГ использовались элементы КПТ. Пациенты были опрошены через 1 и 2 года после лечения: отмечались значительное уменьшение приема анальгетиков или переход на более слабые препараты, уменьшение интенсивности болевого синдрома, возвращение к работе во многих случаях, уменьшение частоты обращений за медицинской помощью [13].

С. Poulain и соавт. [14] изучали долгосрочную эффективность мультидисциплинарного подхода в отношении возвращения к работе, повышения физической активности, улучшения связанного со здоровьем качества жизни, психологических параметров в отсутствие уменьшения интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале. Исследование включало 105 пациентов трудоспособного возраста с ХНЛ, которые >1 мес в течение года не посещали работу в связи с этими жалобами. Мультидисциплинарная программа лечения была рассчитана на 4 нед – 5 дней в неделю по 6 ч. Лечебный комплекс состоял из ЛГ, методик расслабления, образовательных курсов и КПТ. Пациенты были разделены на группы по 4–5 человек, которые еженедельно встречались с командой специалистов (терапевт, психолог, физиотерапевт, социальный работник, диетолог, специалист по организации рабочего места), чтобы обсудить восприятие пациентами программы и проанализировать возникающие проблемы. Контроль проводился через 1, 6, 12 мес после начала лечения для всех пациентов и через 3,5 года для большей части из них. Результаты исследования позволили выявить три благоприятных прогностических фактора: молодой возраст в начале заболевания, меньшая продолжительность нетрудоспособности, занятия спортом в анамнезе.

В исследовании А. Froholdt и соавт. [15] показано отсутствие значимых различий в долгосрочной перспективе (9-летнее наблюдение) у пациентов с ХНЛ, которым проводилась КПТ (4 сеанса по 30 мин) в сочетании с обучением физическим упражнениям в сравнении с хирургическим лечением (спондилодез).

Существуют убедительные доказательства того, что КПТ более эффективна при лечении ХНЛ в отношении уменьшения болевого синдрома, улучшения функционального состояния и изменения поведения пациентов, чем ее имитация или отсутствие лечения. Также доказано, что использование КПТ уменьшает количество дней нетрудоспособности по сравнению с обычной медицинской помощью [16] (уровень доказательности А) [6, 17–19]. Необходимо учитывать и то, что при увеличении длительности ХНЛ уси-

ливается влияние психологических факторов на течение заболевания, боль выходит за рамки «просто физической боли» и начинает затрагивать другие сферы жизни человека (семью, работу) [19]. При интегрировании когнитивных методик в курс ЛГ ее эффективность может значительно повышаться.

Физиотерапевтические неинвазивные процедуры (лазерная, тепловая, ультразвуковая терапия, накожная электрическая стимуляция нервов) с позиции доказательной медицины не признаны достоверно эффективными [6]. Однако в нашей стране они имеют большую распространенность и личный опыт врачей (физиотерапевтов, неврологов, ортопедов-травматологов) указывает на уменьшение болевого синдрома у пациентов с ХНЛ при назначении таких процедур. Эффективность физиотерапии, вероятно, можно связать с комплексным характером лечения, необходимостью поддержания определенного уровня двигательной активности (чтобы посещать процедуры) и рядом психологических аспектов. Таким образом, в нашей стране физиотерапия в составе комплексного лечения может считаться в определенной степени эффективной.

В некоторых исследованиях показано, что мануальная терапия не уступает по эффективности лекарственной или физиотерапии либо кратким курсам обучения пациентов. Мануальная терапия должна исключать грубые манипуляции на позвоночнике, оправданы только мягкие мышечно-энергетические техники на связочно-мышечно-суставном аппарате [20]. Эффективность массажа имеет невысокий уровень доказательности при сопоставлении с его имитацией, техниками релаксации мышц, упражнениями по коррекции осанки и позы, иглоукалыванием. При сравнении манипуляций на позвоночнике и массажа разницы в воздействии на болевой синдром не выявлено, при этом функциональное состояние было лучше в группе больных, которым проводились манипуляции. Однако сочетание массажа с корригирующими упражнениями и обучением пациента может быть более результативным, чем изолированная методика [6]. Механическое вытяжение поясничного отдела позвоночника, как и использование ортопедических корсетов, не считается эффективным и может приводить к побочным эффектам.

Лекарственные блокады включают инъекции глюкокортикоидов (ГК) и/или местных анестетиков в область КПС, фасеточных суставов, эпидуральное пространство с целью местного уменьшения воспалительных реакций в тканях. Блокады в миофасциальные триггерные точки в мышцах или фасциях направлены на разрушение анестетиком, физиологическим раствором или иглой («сухая пункция») группы миоцитов, при раздражении которых возникает болевой синдром. Они оказывают положительное действие в виде уменьшения болевого синдрома преимущественно в остром периоде поясничной боли, при ХНЛ они менее эффективны. Блокады фасеточных суставов под рентгенологическим контролем могут использоваться также для диагностики фасеточного синдрома [21]. Радиочастотные методы лечения с целью термического разрушения нервных волокон КПС или фасеточных суставов (при положительном эффекте ранее проведенной блокады с местным анестетиком) являются сомнительно эффективными при ХНЛ [2, 21].

Хирургическое лечение показано в основном при специфических заболеваниях (опухоль, травма, миелопатический синдром) или дискогенной радикулопатии. Внутридиди-

сковое введение препаратов и радиочастотная внутриваггинальная термокоагуляция неэффективны.

Заключение

Таким образом, при ХНЛ наиболее успешен мультидисциплинарный подход, который должен включать фармакотерапию (НПВП, антидепрессанты, миорелаксанты, локальное введение лекарственных средств) и нелекарственные методы (ЛГ, КПТ, мягкие мануальные техники, при целесообразности — физиотерапия).

При лечении обострений показаны НПВП, в частности эторикокиб, который характеризуется высокой эффективностью и безопасностью у пациентов с ХНЛ и высоким

риском ЖКТ-осложнений. Однако при наличии факторов риска сердечно-сосудистых осложнений рекомендованы менее селективные НПВП.

К каждому пациенту требуется индивидуальный подход с участием невролога, специалиста по ЛГ, физиотерапевта и при необходимости психолога. Такое комплексное лечение целесообразно проводить в специализированном отделении. При лечении пациентов с ХНЛ желательно использовать элементы КПТ в сочетании с активными рекомендациями по сохранению двигательной активности и работы. Таким образом, развитие этого направления в лечении хронических скелетно-мышечных болевых синдромов во всех отделах позвоночника является перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

- Парфенов ВА. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;(1):19–22. [Parfenov VA. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(1):19–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-17>
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 368 p.]
- Алексеев ВВ, Яхно НН. Основные синдромы поражения нервной системы. В кн.: *Болезни нервной системы*. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. В 2 томах. Т. 1. Москва: Медицина; 2001. С. 106–24. [Aleksseev VV, Yakhno NN. Main syndromes of defeat of nervous system. In: *Bolezni nervnoi sistemy* [Diseases of nervous system]. Yakhno NN, Shtul'mana DR, editors. In 2 vol. Moscow: Meditsina; 2001. Vol. 1. P. 106–24.]
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боли в спине и конечностях. В кн.: *Болезни нервной системы*. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. В 2 томах. Т. 2. Москва: Медицина; 2005. С. 306–31. [Podchufarova EV, Yakhno NN. Back and extremities pains. In: *Bolezni nervnoi sistemy* [Diseases of nervous system]. Yakhno NN, Shtul'mana DR, editors. In 2 vol. Moscow: Meditsina; 2005. Vol. 2. P. 306–31.]
- Вахнина НВ. Хроническая пояснично-крестцовая боль: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(3):30–4. [Vakhnina NV. Chronic lumbosacral pain: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(3):30–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-97>
- Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15 Suppl 2:S192–300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-006-1072-1>.
- Ferrell B, Argoff CE, Eppllin J, et al. Pharmacological management of persistent pain in older persons. American geriatrics society panel on the pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1331–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x>. Epub 2009 Jul 2.
- Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability — a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain*. 2003;4(6):307–15. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00633-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00633-3).
- Van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1205–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20985>.
- Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004 May;18(7):790–804. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.03-0645rev>.
- Clark DW, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoevidence. *Drug Saf*. 2004;27(7):427–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200427070-00002>.
- Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al.; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769–79. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9). Epub 2013 May 30.
- Van Hooff ML, Ter Avest W, Horsting PP, et al. A short, intensive cognitive behavioral pain management program reduces health-care use in patients with chronic low back pain: two-year follow-up results of a prospective cohort. *Eur Spine J*. 2012 Jul;21(7):1257–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-011-2091-0>.
- Poulain C, KernOis S, Rozenberg S, et al. Long-term return to work after a functional restoration program for chronic low-back pain patients: a prospective study. *Eur Spine J*. 2010 Jul;19(7):1153–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-010-1361-6>.
- Froholdt A, Reikeraas O, Brox JI. No difference in 9-year outcome in CLBP patients randomized to lumbar fusion versus cognitive intervention and exercises. *Eur Spine J*. 2012 Dec;21(12):2531–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-012-2382-0>.
- Staal JB, Hlobil H, Twisk JW, et al. Graded activity for low back pain in occupational health care: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(2):77–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-140-2-200401200-00007>.
- Мелкумова КА. Когнитивно-поведенческая психотерапия при лечении хронической боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(1):9–13. [Melkumova KA. Cognitive behavioral psychotherapy in the treatment of chronic pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(1):9–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-63>.
- Gatchel RG, Rollings KH. Evidence informed management of chronic low back pain with cognitive behavioral therapy. *Spine J*. 2008;8(1):40–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2007.10.007>.
- Sveinsdottir V, Eriksen HR, Reme SE. Assessing the role of cognitive behavioral therapy in the management of chronic nonspecific back pain. *J Pain Res*. 2012;5:371–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S25330>. Epub 2012 Oct 11.
- Черненко ОА. Лечение болевых скелетно-мышечных поясничных синдромов. Русский медицинский журнал. 2000;8(10):408–10. [Chernenko OA. Treatment of pain skeletal and muscular lumbar syndromes. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;8(10):408–10. (In Russ.)]
- Aoki Y, Sugiura S, Nakagawa K, et al. Evaluation of nonspecific low back pain using a new detailed visual analogue scale for patients in motion, standing, and sitting: characterizing nonspecific low back pain in elderly patients. *Pain Res Treat*. 2012;2012:680496. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/680496>. Epub 2012 Nov 18.

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

Чурюканов М.В., Черненко О.А.

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

Об эпидуральном применении глюкокортикоидов при вертеброгенной боли

Обзор литературы посвящен применению глюкокортикоидов (ГК) при вертеброгенной боли неспецифического характера и радикулопатии. Обсуждаются вопросы патофизиологии радикулопатии, роли механического и химического компонентов в развитии болевого синдрома. Рассматриваются данные исследований, в которых проводился анализ эффективности эпидурального применения ГК, а также возможные показания к такой терапии и ее побочные реакции. Обсуждаются имеющиеся концепции обезболивающего эффекта ГК при эпидуральном введении.

Ключевые слова: глюкокортикоиды; эпидуральное введение; боль в спине; люмбоишалгия; радикулопатия.

Контакты: Максим Валерьевич Чурюканов; mchurukanov@gmail.com

Для ссылки: Чурюканов М.В., Черненко О.А. Об эпидуральном применении глюкокортикоидов при вертеброгенной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):86–89.

Epidural glucocorticoid use for vertebrogenic pain

Churyukanov M.V., Chernenko O.A.

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

The literature review deals with the use of glucocorticoids (GC) for nonspecific vertebrogenic pain and radiculopathy. The pathophysiology of radiculopathy and the role of mechanical and chemical components in the development of pain syndrome are discussed. The data of clinical trials analyzing the efficiency of epidural GC use, as well as possible indications for this therapy and its adverse reactions are under consideration. The available concepts of the analgesic effect of epidural CG are discussed.

Key words: glucocorticoids; epidural injection; back pain; lumbar ischialgia; radiculopathy.

Contact: Maksim V. Churyukanov; mchurukanov@gmail.com

Reference: Churyukanov M.V., Chernenko O.A. Epidural glucocorticoid use for vertebrogenic pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):86–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-86-89>

Длительное время грыжа межпозвоночного диска рассматривалась как одна из наиболее частых причин возникновения боли в пояснице (люмбалгии). В то же время многие пациенты с люмбалгией или болью в пояснице и ноге (люмбоишалгией) по данным нейровизуализации не имеют признаков межпозвоночной грыжи. Показано, что люмбоишалгия может быть результатом локального повреждения различных структур скелетно-мышечной системы, возникать при миофасциальном или спондилоартропатическом (фасеточном) синдроме. Также установлено, что 90% пациентов полностью восстанавливаются после первого эпизода люмбоишалгии, многие пациенты, испытывающие второе и третье обострение, также отмечают быстрый регресс симптомов и только 10–15% пациентов требуется хирургическое лечение [1]. В связи с этим в критериях, устанавливающих подходы к терапии боли в спине и не учитывающих патофизиологических механизмов развития болевого синдрома, имеются противоречия. Принципиально, что хирургическое лечение должно давать лучший результат, чем естественный регресс заболевания, а также не сопровождаться высокой частотой развития синдрома оперированного позвоночника [2].

С момента внедрения эпидурального введения глюкокортикоидов (ГК) при люмбоишалгии эффективность данного метода оценивается неоднозначно. Действительные

эффект и механизм действия эпидурального введения ГК у пациентов с болью в спине остаются неясными [3]. Отсутствуют хорошо спланированные рандомизированные исследования, посвященные оценке эффективности эпидурального введения ГК. При организации таких исследований важны правильный отбор пациентов для лечения, учет длительности симптомов, патофизиологических механизмов боли, профессионального, социального, экономического и психологического профиля больных. Показано, что у 90% пациентов с длительностью боли <3 мес отмечается положительный результат эпидурального введения ГК. При длительности радикулопатии <6 мес эффективность лечения составляет около 70%. Если болевой синдром сохраняется >12 мес, эффективность лечения не превышает таковую при использовании плацебо [4].

Многие исследователи в настоящее время сходятся во мнении, что боль в поясничной области не может быть объяснена ни генетическими, ни средовыми факторами. Некоторые формы хронической боли в пояснично-крестцовой области патогенетически близки к так называемым дисфункциональным болевым синдромам – фибромиалгии. В ряде случаев, кроме известных патофизиологических составляющих боли (невропатической, ноцицептивной и психогенной), при хронической боли возможно выделение нев-

рогенного дисфункционального механизма, отражающего ведущую роль центральных механизмов в формировании клинических симптомов, даже при наличии ноцицептивного или периферического невропатического компонента [5, 6]. Вероятно, выраженность дисфункционального механизма при хронической боли может являться одним из предикторов низкой эффективности эпидурального введения ГК.

Методика введения и механизмы анальгетического действия ГК

Начало эпидурального введения лекарственных средств при боли в спине относится к первой половине XX в. N. Vinet для лечения боли в пояснице и радикулопатии использовал большие объемы физиологического раствора и новокаина, которые вводил в эпидуральное пространство на поясничном уровне. В 1930 г. W. Evans опубликовал результаты такого введения, при этом успех наблюдался у 40 (14%) пациентов. Первое сообщение об эпидуральном введении ГК принадлежит J.H. Brown (1960 г.), который отметил полный кратковременный положительный эффект у 4 пациентов с хронической люмбагои при использовании метилпреднизолона [7].

Описаны три пути введения ГК в эпидуральное пространство: каудальный, интерламинарный и трансфораминальный. Выбор пути введения зависит от опыта и предпочтений специалиста. В литературе приводятся данные сравнительных исследований трех путей введения ГК, но не отмечено превосходства какого-либо из них [8, 9]. При интерламинарном введении используется меньшее количество препарата и ниже риск повреждения твердой мозговой оболочки, чем при каудальном. Трансфораминальный путь позволяет доставить лекарство непосредственно к поврежденному нервному корешку, что в свою очередь связано с риском повреждения корешка и развития острой радикулопатии [10]. Ряд авторов считает каудальный путь наиболее безопасным [7]. Для повышения безопасности и точности введения препарата предлагается использовать контрастирование и выполнять процедуру под контролем нейровизуализации.

Для эпидурального введения применяют анестетики (прокаин, лидокаин, бупивакаин и др.) и ГК (гидрокортизон, метилпреднизолон, триамцинолон и др.) как в виде монотерапии, так и в сочетании (анестетик + ГК) [3]. Одним из инъекционных ГК с благоприятным профилем безопасности является дипроспан – пролонгированный инъекционный двухкомпонентный ГК, обладающий наибольшей эффективностью и длительностью действия. Входящая в его состав быстрорастворимая соль бетаметазона натрия фосфат (2 мг) обеспечивает быстрое начало действия (через 20–40 мин после введения), а микрокристаллическая депо-фракция бетаметазона дипропионат (5 мг) – длительный (не менее 4 нед) противовоспалительный эффект. Особенностью препарата являются и малые размеры его кристаллов (5,3 мкм): они в 3 раза меньше, чем у кеналога, и в 5 раз меньше, чем у депомедрола. Дипроспан обладает наиболее мощным противовоспалительным эффектом по сравнению с другими ГК пролонгированного действия. В частности, он в 33 раза мощнее кортизона и в 5,33 раза – метилпреднизолона. Препарат характеризуется стойким и предсказуемым эффектом [11, 12]. В литературе описан случай массивного инфаркта мозжечка после селективной шейной трансфораминальной блокады. В развитии данного осложнения обсуждается роль

размера частиц в суспензиях ГК, в связи с чем рекомендуется применять только растворы ГК (т. е. дексаметазона натрия фосфат и бетаметазона натрия фосфат) [13].

Боль в спине – результат действия химических медиаторов и механического повреждения. Как показано в ряде исследований, механический фактор сам по себе не приводит к возникновению боли: большие грыжи дисков не всегда проявляются симптомами, хирургическое лечение не всегда обеспечивает регресс боли, тяжесть неврологического дефицита не всегда коррелирует с размером грыжи, а консервативная терапия часто эффективна. Более того, роль химического компонента при боли в спине подтверждается возможностью спонтанной резорбции грыжи диска, иммуногенностью и выявлением воспалительных медиаторов в веществе межпозвоночного диска [14].

Со времени начала эпидурального введения ГК наши знания о механизме их действия существенно расширились, как и понимание механизмов развития боли на анатомическом и молекулярном уровнях. Предложены многочисленные теории, объясняющие обезболивающее действие ГК при эпидуральном введении. Одна из наиболее изученных касается противовоспалительной роли ГК. Известно, что ГК, как эндогенные, так и экзогенные, действуют как модуляторы противовоспалительных реакций с реализацией химических веществ и цитокинов, вызывающих боль. В. Peng и соавт. [15] исследовали роль воспалительных цитокинов у 42 пациентов с радикулопатией. Было показано, что выход химических медиаторов из межпозвоночного диска в эпидуральное пространство вследствие нарушения целостности фиброзного кольца может вести к повреждению соседних корешков и быть составляющей патофизиологического механизма отраженной боли у пациентов без грыжи.

Воспаление играет существенную роль в эволюции симптомов компрессии нервного корешка. Пульпозное ядро содержит вещества (фосфолипазу А₂, цитокины, простагландин Е₂, окись азота, иммуноглобулины и др.), обладающие провоспалительными и проноцицептивными свойствами. В эксперименте аппликация этих веществ на дорзальный ганглий вызывает устойчивые изменения нерва, сопровождающиеся ноцицептивными проявлениями [16]. J.F. Howe и соавт. [17] показали, что в отсутствие воспалительного процесса нервный корешок не генерирует болевые импульсы. Однако при воспалении чувствительность нерва к давлению повышается, и он становится источником ноцицептивных сигналов [18]. Компоненты воспалительного каскада служат основными модуляторами, если не преципитаторами, корешковой боли. Спинномозговой ганглий может оказаться первичным источником боли в ответ на механическое давление, если оно действует непосредственно на узел. По сравнению с нервным корешком узел реагирует на механический стимул раньше и дольше, в то время как корешок – лишь в случае повреждения или воспаления. Это можно объяснить большей концентрацией натриевых каналов на теле нейрона [19]. Именно на воспалительный компонент болевой системы воздействуют ГК при введении в эпидуральное пространство.

Другая теория объясняет прямое влияние ГК на болевые волокна в качестве анальгетиков. Взаимодействие ГК с норадреналиновыми и 5-гидрокситриптаминами нейронами в заднем роге спинного мозга – еще одна теория их

обезболивающего действия. Рассматриваются также дилатационное влияние ГК и других веществ на воспалительные агенты в эпидуральном пространстве и на осмолярность жидкости [20].

W. Xie и соавт. [21] на модели невропатической боли у крыс оценивали эффективность местных инъекций бетаметазона в отношении купирования болевого синдрома. Было показано, что местные инъекции бетаметазона уменьшают выраженность невропатической боли. Действие бетаметазона может быть основано на регулировании экспрессии NF-κB, фактора некроза опухоли (ФНО) α, интерлейкина (ИЛ) 1β и 10 в ЦНС. Полученные данные представляют новое понимание механизмов влияния ГК на невропатическую боль.

Противовоспалительное действие ГК [22]:

- стабилизация лизосомальных мембран лейкоцитов и предотвращение выхода кислот и гидролаз из лейкоцитов;
- ингибирование аккумуляции макрофагов в зонах воспаления;
- снижение адгезии лейкоцитов к эндотелию капилляров;
- уменьшение проницаемости стенки капилляров и образования отека;
- снижение уровня компонентов комплемента;
- антагонизм по отношению к активности гистамина и высвобождению кинина из субстратов;
- снижение пролиферации фибробластов, отложения коллагена и формирования рубцовой ткани;
- подавление выработки ферментов деградации, в том числе коллагеназы и активатора плазминогена, нейтрофилами и синовиальной оболочкой клетки;
- подавление выработки воспалительных лимфокинов и монокинов, включая ИЛ1 и ФНО.

Эффективность и ограничения эпидурального введения ГК

Клинические исследования эффективности эпидурального введения ГК имеют ряд недостатков [23]:

- отсутствие соответствующего контроля;
- не отражающие уровень доказательной медицины протоколы лечения, в которых наряду с эпидуральным введением ГК используются другие терапевтические подходы;
- отсутствие стандартизации применения ГК в рамках отдельной группы — использование разных препаратов этой группы и доз, включение в схему лечения местных анестетиков;
- небольшое количество рандомизированных контролируемых слепых исследований.

К настоящему времени проведено недостаточно проспективных исследований с хорошим дизайном для оценки эффективности эпидурального введения ГК либо они содержат противоречивые сведения [24, 25]. Так, в неконтролируемом ретроспективном исследовании, в которое вошли пациенты с разными симптомами и диагнозами, метилпреднизолон, вводимый эпидурально, был наиболее эффективен при хроническом болевом синдроме в нижней части спины [26]. В другом исследовании, включавшем 161 пациента с грыжей диска, в 12% наблюдений отмечен «превосходный», а в 46% — «хороший» результат эпидурального введения 20 мг преднизолона (при оценке учитывали степень редукции симптомов и продолжительность ремиссии). Однако впоследствии 25% больным выполнена операция [27].

K.H. Andersen и C. Mosdal [28] установили, что у 10 из 17 пациентов, получавших метилпреднизолон совместно с лидокаином эпидурально, существенное улучшение наблюдалось в течение первых 4 нед и лишь в 1 случае отмечался долговременный (до 1 года) результат.

В специализированном отделении боли и заболеваний периферической нервной системы Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова эпидуральное введение ГК проведено более чем 400 пациентам с люмбоишалгией и компрессионной радикулопатией, при этом у большинства пациентов наблюдался полный регресс болевого синдрома.

В неконтролируемом ретроспективном исследовании 367 пациентов с ишиасом отмечено, что эффект эпидурального введения ГК через некоторое время (3–6 нед) уменьшался, однако в 60% случаев хорошие результаты регистрировались и через 1 год после лечения [29].

R.W. Watts и C.A. Silagy [30] провели метаанализ исследований (11 рандомизированных исследований, включавших 907 пациентов), посвященных использованию эпидурального введения ГК при радикулопатии: ранние результаты лечения оказались лучше, чем отдаленные.

T.F. Dilke и соавт. [31] опубликовали результаты двойного слепого рандомизированного исследования, включавшего 100 пациентов с односторонней люмбоишалгией, которым проводили эпидуральное введение ГК. Исследуемая группа получала 80 мг метилпреднизолона эпидурально, группа контроля — физиологический раствор. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, профессиональной занятости и длительности симптомов. У пациентов, получавших метилпреднизолон, отмечался больший регресс болевого синдрома в первые 3 мес, они принимали меньшее количество анальгетиков, раньше возвращались к труду и им реже требовалось хирургическое лечение. В то же время W. Snoek и соавт. [32] не отметили различий в результатах лечения основной и контрольной групп в двойном слепом исследовании, в котором участвовал 51 пациент с компрессионной радикулопатией.

J. Cervera-Irimia, F. Tome-Bermejob [7] провели проспективное рандомизированное исследование, включившее 46 пациентов с хронической дискогенной болью в нижней части спины, которых разделили на две группы: получавшие эпидуральное введение ГК и леченные нестероидными противовоспалительными препаратами. После лечения было показано отсутствие различий между группами по данным визуальной аналоговой шкалы и опросника Освестри [7].

Как известно, при эпидуральном введении ГК проникают в системный кровоток и могут вызывать ряд таких же побочных эффектов, как и при внутривенном и парентеральном введении. При длительном применении ГК может страдать любая система организма. Наиболее частые побочные эффекты ГК — сахарный диабет, артериальная гипертензия и остеопороз. Хотя противовоспалительное действие ГК опосредовано репрессией генов транскрипции, побочные эффекты могут быть связаны с трансактивацией и трансрепрессией генов транскрипции [22].

Таким образом, большинство исследователей отмечают необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований, направленных на уточнение критериев отбора пациентов для эпидурального введения ГК. При этом необходимо учитывать длительность

симптомов, патофизиологические механизмы боли, профессиональные, социальные, экономические и психологические особенности больного. В настоящее время эпидуральное введение ГК является разумной альтернативой

другим методам лечения у определенной группы пациентов с люмбоишалгией, у которых, как полагают, в патогенезе болевого синдрома доминирует воспалительный компонент [33].

ЛИТЕРАТУРА

- Bush K, Cowan N, Katz DE, Gishen P. The natural history of sciatica associated with disc pathology. A prospective study with clinical and independent radiologic follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17(10):1205–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199210000-00013>.
- Gomez Castresana F, Rodriguez Merchan EC. Patología del disco intervertebral. Forriol Campos F (coord.). In: *Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2nd ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2009. P. 613–20.
- McLain RF, Kapural L, Mekhail NA. Epidural steroid therapy for back and leg pain: mechanisms of action and efficacy. *Spine J*. 2005;5(2):191–202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2004.10.046>.
- Doshi PP. Practice of epidural steroid injections outside of the United States. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2009;13(4):258–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.trap.2009.06.006>.
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Патофизиологические и терапевтические аспекты хронических болевых синдромов пояснично-крестцовых локализаций. *Боль*. 2011;2(31):76. [Podchufarova EV, Yakhno NN. Pathophysiological and therapeutic aspects of chronic pain syndromes of lumbar and sacral localization. *Bol'*. 2011;2(31):76. (In Russ.)]
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. *Боль в спине*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 356 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 356 p.]
- Cervera-Irimia J, Tome-Bermejob F. Caudal epidural steroid injection in the treatment of chronic discogenic low back pain. Comparative, prospective and randomized study. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2013;57(5):324–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2013.05.005>. Epub 2013 Jul 10.
- Schaufele MK, Hatch L, Jones W. Interlaminar versus transforaminal epidural injections for the treatment of symptomatic lumbar intervertebral disc herniations. *Pain Physician*. 2006;9(4):361–6.
- Mendoza-Lattes S, Weiss A, Found E, et al. Comparable effectiveness of caudal vs. transforaminal epidural steroid injections. *Iowa Orthop J*. 2009;29:91–6.
- Smuck M, Fuller BJ, Yoder B, Huerta J. Incidence of simultaneous epidural and vascular injection during lumbosacral transforaminal epidural injections. *Spine J*. 2007;7(1):79–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2006.06.380>. Epub 2006 Nov 28.
- Бадочкин ВВ. Терапия пролонгированными кристаллическими глюкокортикоидами заболеланий опорно-двигательного аппарата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(2):88–92. [Badokin VV. Locomotor therapy with extended-release crystalline glucocorticoids. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(2):88–92. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2420>.
- Баринов АН, Мозолевский ЮВ. Комплексное лечение тоннельных невропатий нижних конечностей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(4):10–20. [Barinov AN, Mozolevsky YV. Combination treatment for tunnel neuropathies of the lower extremities. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):10–20. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2449>.
- Tiso RL, Cutler T, Catania JA, Whalen K. Adverse central nervous system sequelae after selective transforaminal block: the role of corticosteroids. *Spine J*. 2004;4(4):468–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2003.10.007>.
- Mulleman D, Mammou S, Griffoul I, et al. Pathophysiology of disk-related sciatica. I. Evidence supporting a chemical component. *Joint Bone Spine*. 2006;73(2):151–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2005.03.003>. Epub 2005 Jun 22.
- Peng B, Wu W, Li Z, et al. Chemical radiculitis. *Pain*. 2007;127(1–2):11–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.06.034>. Epub 2006 Sep 8.
- Takebayashi T, Cavanaugh JM, Ozaktay A, et al. Effect of nucleus pulposus on the activity of dorsal root ganglion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(8):940–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-200104150-00018>.
- Howe JF, Loeser JD, Calvin WH. Mechanosensitivity of dorsal root ganglia and chronically injured axons: a physiological basis for the radicular pain of nerve root compression. *Pain*. 1977;3(1):25–41. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(77\)90033-1](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(77)90033-1).
- Murphy RW. Nerve roots and spinal nerves in degenerative disc disease. *Clin Orthop Relat Res*. 1977;(129):46–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00003086-197711000-00005>.
- Devor M, Obermeyer M. Membrane differentiation in rat dorsal root ganglia and possible consequences for back pain. *Neurosci Lett*. 1984;51(3):341–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(84\)90400-2](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(84)90400-2).
- Manchikanti L, Singh V. *Interventional Techniques in Chronic Spinal Pain*. Chapter 23: Lumbar Interlaminar Epidural Steroid Injections. Paducah: KY, ASIPP Publishing; 2007.
- Xie W, Luo S, Xuan H, et al. Betamethasone affects cerebral expressions of NF- κ B and cytokines that correlate with pain behavior in a rat model of neuropathy. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36(1):39–46.
- Baqai A, Bal R. The mechanism of action and side effects of epidural steroids. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2009;13(4):205–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.trap.2009.06.009>.
- Benzon HT. Epidural injections for low back pain and lumbosacral radiculopathy. *Pain*. 1986;24(3):277–95. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90115-6](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(86)90115-6).
- Bush K, Hillier S. A controlled study of caudal epidural injections of triamcinolone plus procaine for the management of intractable sciatica. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991;16(5):572–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199105000-00015>.
- Cuckler JM, Bernini PA, Wiesel SW, et al. The use of epidural steroid in the treatment of radicular pain. *J Bone Joint Surg Am*. 1985;67(1):63–6.
- Swerdlow M, Sayle-Creer W. A study of extradural medication in the relief of the lumbosacral syndrome. *Anaesthesia*. 1970;25(3):341–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1970.tb00218.x>.
- Ito R. The treatment of low back pain and sciatica with epidural corticosteroids injection and its pathophysiological basis. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1971;45(9):769–77.
- Andersen KH, Mosdal C. Epidural application of corticosteroids in low back pain and sciatica. *Acta Neurochir (Wien)*. 1987;87(1–2):52–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02076016>.
- Berman AT, Garbarino JL, Fischer SM, Bosacco SJ. The effects of epidural injection of local anesthetics and corticosteroids on patients with lumbosacral pain. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;(188):144–51.
- Watts RW, Silagy CA. A meta-analysis of the efficacy of epidural corticosteroids in the treatment of sciatica. *Anaesthesia Intensive Care*. 1995;23(5):564–9.
- Dilke TF, Burry HC, Grahame R. Extradural corticosteroid injection in management of lumbar nerve root compression. *Br Med J*. 1973;16(5867):635–737. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5867.635>.
- Snoek W, Weber H, Jorgensen B. Double blind evaluation of extradural methyl prednisolone for herniated lumbar discs. *Acta Orthop Scand*. 1977;48(6):635–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/17453677708994810>.
- Чурыканов МВ, Черненко ОА. Эпидуральное введение ГК при люмбоишалгии: механизмы действия, оценка эффективности. *Российский журнал боли*. 2007;(1):46–52. [Churyukanov MV, Chernenko OA. Epidural introduction of group of companies at a lumboishialgiya: action mechanisms, efficiency assessment. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2007;(1):46–52. (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.

Табеева Г.Р.

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии, кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, Россолимо, 11

Цервикалгии, цервикокраниалгии и цервикогенные головные боли

В клинической практике одними из самых сложных для трактовки являются болевые синдромы в области шеи и головы. Анатомо-физиологические особенности краниоцервикальной области являются базой для формирования сочетанных болевых синдромов, проявляющихся полиморфной клинической картиной с участием не только болевых, но и мышечно-тонических, вегетативных, позных, вестибулярных и других нарушений. Современная концепция цервикокраниалгии базируется на данных о наличии конвергенции между краниальными (тригеминальными) и верхнешейными афферентами, что подтверждается клинико-экспериментальными исследованиями. Эти механизмы лежат в основе формирования феноменов отраженной боли, столь характерных для миофасциальных болевых синдромов в области шеи, головы и лица. Миофасциальная боль может иметь как самостоятельное значение, так и встречаться при других видах первичной головной боли, в частности при мигрени и головной боли напряжения. Клиническая симптоматика в этих случаях приобретает весьма характерные для миофасциальной боли черты: наличие отраженной боли с характерным «рисунком» распространения, а также триггерных точек, зависимость боли от позных нагрузок и других физических факторов. Эти особенности необходимо учитывать при диагностике болевых синдромов краниоцервикальной области. Современные подходы к ведению больных с цервикокраниалгиями включают: устранение боли, мышечно-тонических расстройств, а также компенсацию позных нарушений. С этой целью традиционно используют фармакотерапию антидепрессантами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), миорелаксантами. Эффективное обезболивание у таких пациентов остается не до конца решенной проблемой. Анализ клинических исследований позволяет выделить наиболее эффективные с анальгетической точки зрения и безопасные средства фармакотерапии. Наличие миофасциальной боли обуславливает целесообразность применения мышечных релаксантов, которые наряду с редукцией мышечно-тонических проявлений оказывают и собственное анальгетическое действие.

Ключевые слова: цервикалгия; краниалгия; миофасциальная боль; нестероидные противовоспалительные препараты; миорелаксанты.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева Г.Р. Цервикалгии, цервикокраниалгии и цервикогенные головные боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):90–96.

Cervicalgia, cervicocranialgia, and cervicogenic headache

Tabeeva G.R.

*Division of Neurology and Clinical Neurophysiology, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

Pain syndromes in the neck and head regions are one of the most difficult conditions to be interpreted in clinical practice. Craniocervical anatomical and physiological features are a basis for development of mixed pain syndromes showing as a polymorphic clinical picture in the presence of not only painful, but also tonic muscle, autonomic, postural, vestibular, and other disorders. The current concept of cervicocranialgia is based on the views and convergence between cranial (trigeminal) and upper cervical afferents, as supported by clinical and experimental data. These mechanisms are responsible for referred pain phenomena that are so characteristic of myofascial pain syndromes in the neck, head, and face. Myofascial pain may both be independent and occur in other types of primary headaches, specifically in migraine and tension headache. In these cases, the clinical symptomatology takes the features that are highly characteristic of myofascial pain: referred pain with a typical pattern of its spread, as well as trigger points and pain associated with postural loads and other physical factors. These peculiarities should be kept in mind when diagnosing pain syndromes in the craniocervical region. Current approaches to managing patients with cervicocranialgias encompass relief of pain and tonic muscle disorders and compensation for postural disturbances. For this, it is customary to use pharmacotherapy with antidepressants, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and myorelaxants. Effective analgesia in these patients still remains an unsolved problem. Analysis of clinical trials can identify the most effective analgesic and safe agents for pharmacotherapy. The phenomena of myofascial pain determine the expediency of using myorelaxants that exert an intrinsic analgesic effect and reduce tonic muscle phenomena.

Key words: cervicalgia; cranialgia; myofascial pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; myorelaxants.

Contact: Gyuzel R. Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

Reference: Tabeeva G.R. Cervicalgia, cervicocranialgia, and cervicogenic headache. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2):90–96.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-90-96>

Один из самых распространенных болевых синдромов — боль в шее и связанные с ней расстройства. Боль, напряжение и дискомфорт в шейном отделе часто сопровождаются головной, а иногда и лицевой болью. Между тем взаимоотношения этих болевых синдромов с собственно патологией цервикальных структур весьма неоднозначны. Около 70% людей, страдающих частой головной болью (цефалгия), одновременно испытывают боль и напряжение мышц в шее, четко ассоциированные с головной болью, но только 18% этих случаев рассматриваются как боль, исходящая из цервикальных структур [1]. Частота собственно цервикогенной головной боли (ЦГБ) еще ниже и колеблется от 0,4 до 2,5%. Между тем среди пациентов с хронической головной болью доля лиц с ЦГБ составляет от 15 до 20% [2].

Боль в шее (цервикалгия) — относительно частая жалоба, периодически ее испытывают почти 70% людей. Данные эпидемиологических исследований показывают, что в течение года она отмечается у 40% в популяции [3]. Боль в шее — вторая после боли в нижней части спины причина компенсационных выплат среди рабочих профессий. Цервикалгия имеет тенденцию к персистированию и рекуррентному течению на протяжении многих лет после первого эпизода более чем в 60% случаев [4], что определяет ее ощутимое влияние на качество жизни пациентов.

Болью в шее могут проявляться воспалительные артропатии (ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), но несопоставимо чаще причиной цервикалгии являются доброкачественные состояния, связанные с заболеваниями шейных мышечно-скелетных структур. В некоторых случаях источник боли в шее может быть выявлен с помощью радиологического исследования. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев не удается установить морфологические причины и боль рассматривается как неспецифическая, не связанная с анатомическими изменениями в шейном отделе позвоночника и спинного мозга. Это в полной мере относится и ко многим случаям последствий травматических повреждений, прежде всего хлыстовой травмы [5].

Для лечения боли в шее и связанных с ней расстройств существует множество методов. С одной стороны, в систематических обзорах указывается на преимущество мульти-модальных подходов к ведению пациентов, предусматривающих физическую активность, мануальную терапию и специальные упражнения, которые являются ключевым элементом любого комбинированного лечения [6]. С другой стороны, фармакотерапевтические стратегии носят скорее симптоматический характер, не имея четких патофизиологических мишеней. Между тем клинические исследования показывают, что у пациентов с цервикалгией могут быть весьма разные ответы на терапию: у одних наступает явное облегчение, у других эффекта не наблюдается. Гетерогенность жалоб пациентов и эффектов фармакотерапии характерны для боли в шее. Эти особенности обусловлены множественностью клинических проявлений и связаны не только с болевыми, но и с мышечно-тоническими, вегетативными, диссомническими, позными, вестибулярными, зрительными, а также в большой степени стрессогенными психическими феноменами. Мультифакторность клинических проявлений требует, таким образом, применения разнообразных стратегий лечения, имеющих разнообразные терапевтические мишени.

Функциональная нейроанатомия цервикокраниалгии

Долгое время все виды затылочной головной боли рассматривались как проявления подагры, травмы, сифилиса, малярии, фиброзита и артрита шейных позвонков. В 1964 г. R. Trevor-Jones [7] в хирургических экспериментах продемонстрировал связь между головной болью затылочной локализации и поражением фасеточного сустава $C_{II}-C_{III}$ и третьего затылочного нерва (задняя ветвь третьего шейного нерва). Интраоперационные исследования пациентов с затылочной болью, напряжением мышц в верхнем шейном отделе и радиологическими признаками остеоартроза $C_{II}-C_{III}$ выявили компрессию остеофитами третьего затылочного нерва, а после проведения декомпрессии отмечалось полное облегчение головной боли. В последующие десятилетия эти экспериментальные данные неоднократно подтверждались. Существенную помощь в установлении этих анатомо-функциональных взаимоотношений оказало внедрение диагностических блокад нервов. В более ранних неконтролируемых исследованиях головная боль, рефрактерная к блокадам тройничного нерва, полностью облегчалась селективным анестезированием верхних шейных спинальных нервов [8]. В последующем N. Bogduk и A. Marsland [9] впервые описали технику, которая позволяла уменьшить головную боль, исходящую из фасеточных суставов $C_{II}-C_{III}$, с помощью блокады третьего затылочного нерва. Подтверждением этих экспериментальных данных явилось контролируемое исследование S.M. Lord и соавт. [10], в котором было проанализировано 100 пациентов с жалобами на головную боль после хлыстовой травмы. В этой когорте распространенность головной боли в целом была 27%, при этом в 53% случаев головная боль была ведущим симптомом. Анализ анатомо-морфологических особенностей показал, что источником по крайней мере 50% всех случаев головной боли являлись структуры, иннервируемые третьим затылочным нервом, в частности дугоотростчатый сустав $C_{II}-C_{III}$ рассматривался как самый частый источник затылочной и головной боли. Эти находки были воспроизведены в последующем исследовании [11], в котором также было показано, что, кроме третьего затылочного нерва, у 6% пациентов дополнительным источником боли явилось вовлечение атлантаксиального сустава ($C_{I}-C_{II}$). Синовиальные суставы, расположенные ниже, участвуют в генерации затылочной боли несопоставимо реже.

Основной нейроанатомической системой, обеспечивающей релейные функции афферентов из задней черепной ямки и верхних шейных структур, в результате чего боль может ощущаться как головная, является тригеминоцервикальное ядро. Оно представлено протяженным скоплением серого вещества, содержащего каудальную часть спинального ядра тригеминального нерва и апикальную часть серого вещества заднего рога трех верхних шейных сегментов. Конвергенция афферентов из трех верхних шейных спинальных нервов и из тригеминального спинального тракта происходит в структурах тригеминоцервикального комплекса. Собственно тригеминальные афференты разветвляются главным образом в пределах верхних трех шейных сегментов, но они могут спускаться практически до уровня C_{IV} . В пределах тригеминального ядра центральные терминалы верхних трех цервикальных нервов интенсивно перекрываются. У экспериментальных животных спинальный нерв C_{II}

посылает ветви к сегментам C_1 и C_{III} . Спинальный нерв C_{III} имеет схожее распределение, в то время как спинальный нерв C_1 ограничивается собственным сегментом [12]. Эта мощная релейная система способствует конвергенции не только между цервикальными и тригеминальными афферентами. Это означает, что боль может отражаться в пределах различных цервикальных полей, а также локализоваться между цервикальными и тригеминальными полями. Эти процессы конвергенции обеспечивают нейрофизиологическую основу, посредством которой боль, исходящая из структуры шейного отдела, может ощущаться как головная.

С неврологической точки зрения, цервикогенная крауниалгия — это боль, которая ощущается как возникающая в области, иннервируемой иными нервами, чем афференты, иннервирующие фактический источник боли (Международная ассоциация по исследованию боли, 1994) [13]. В этом отношении головная боль является сенсорной иллюзией и не подразумевает никакой нервной компрессии. Более того, в пределах каудальной части тригеминоцервикального комплекса офтальмическая ветвь тригеминального нерва распространяется более каудально и представлена более плотной сетью нейронов, поэтому цервикогенная отраженная боль чаще ощущается как лобная головная боль, но боль также может ощущаться как исходящая из кожного распределения верхнечелюстной и нижнечелюстной ветвей тригеминального нерва.

Многочисленные экспериментальные нейрофизиологические исследования подтверждают эти представления. Так, у лабораторных животных стимуляция большого затылочного нерва сопровождалась увеличением метаболической активности в ипсилатеральном каудальном отделе ствола мозга и в заднем роге верхнего шейного отдела спинного мозга на уровне C_1 и C_{II} [14]. Такая же нейрональная активация наблюдалась при стимуляции тригеминальных структур [14]. У здоровых волонтеров ипсилатеральная головная боль в теменной и фронтальной области вызывалась стимуляцией большого затылочного нерва [15]. Эти нейроны второго порядка также получают афферентацию из контралатерального большого затылочного нерва, поэтому первичная головная боль ощущается как двусторонняя. Растяжение капсулы фасеточного сустава C_{II} — C_{III} с помощью контрастного вещества вызывает головную боль в затылочной области [15]. Между тем стимуляция как тригеминальных, так и цервикальных структур может приводить к центральной сенситизации тригеминоцервикального комплекса, и этим можно объяснить общие клинические характеристики мигрени и ЦГБ.

ЦГБ

ЦГБ — это вторичная головная боль, связанная с различной патологией шейных структур. До 2004 г. диагностика ЦГБ осуществлялась эмпирически, в зависимости от клинических характеристик и не отвечала требованиям эпидемиологических исследований. Впервые концепция ЦГБ была сформулирована в 1983 г. [16]. Согласно определению, приведенному в Международной классификации головной боли (МКГБ), ЦГБ — боль, которая ощущается в области головы, но обусловлена патологией шейного отдела позвоночника. В соответствии с экспериментальными данными источниками такой боли могут быть верхние шейные синовиальные суставы (атлantoокипитальные, латеральные атлantoаксиальные и дугоот-

ростчатые C_{II} — C_{III}). Раздражение этих структур вызывает характерные симптомы цефалгии и цервикалгии, и напротив, внутрисуставное введение локальных анестетиков в латеральный атлantoаксиальный сустав, блокада третьего затылочного нерва или фасеточного сустава C_{II} — C_{III} приводят к их облегчению.

Диагностические критерии ЦГБ (МКГБ-3)

А. Боль, исходящая из области шеи и ощущаемая в одной или нескольких зонах головы и/или лица, отвечающая критериям С и D.

В. Клинические, лабораторные и/или нейровизуализационные признаки нарушения или повреждения в области шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи, которые являются достоверной или возможной причиной головной боли.

С. Причинная связь головной боли с патологией шейной области основывается по меньшей мере на одном из следующих симптомов:

1) клинические признаки подтверждают, что источник боли располагается в области шеи;

2) прекращение боли после диагностической блокады структур шеи или нервных образований (при адекватном сравнительном исследовании с плацебо).

D. Головная боль прекращается в течение 3 мес после успешного лечения нарушения или повреждения, вызвавшего болевой синдром.

Боль в шее нередкая жалоба при любом типе головной боли, включая мигрень и головную боль напряжения (ГБН). Установлено, что до 60–80% пациентов с головной болью жалуются также на боль в шее, часто связывая ее с головной болью [17]. Примечательно, что частота ЦГБ у пациентов с хронической головной болью составляет 15–20% [1], что существенно ниже частоты сочетания боли в шее и головной боли. Очень важно понимать наличие двунаправленных взаимоотношений тригеминальных афферентов и афферентов из трех верхних шейных нервов в тригеминоцервикальном комплексе [18]. Поэтому активация ноцицепторов в цервикальных афферентах может быть причиной отраженной боли в голове, а ноцицептивная активация тригеминальных афферентов — боли в области шеи. Другими словами, боль в шее может быть просто отраженной болью, обусловленной причинами, лежащими за пределами ее структур.

Травма головы и шеи часто описывается как причина ЦГБ. Специальный опрос установил, что лица, перенесшие травму шейного отдела позвоночника, жаловались на головную боль в 2,09 раза чаще, чем опрошенные в популяции [19]. Поэтому существует весьма распространенное мнение, что в этих случаях наиболее вероятна ЦГБ. Между тем наличие причинной связи между хлыстовой травмой и хронической болью в шее и головной болью не доказано. Более того, существуют данные, свидетельствующие об обратном. Например, В.Р. Radanov и соавт. [20] исследовали 112 пациентов с хронической посттравматической головной болью в течение 2,5 года после перенесенной травмы. Боль в шее отмечали 93% пациентов. Наблюдение за пациентами в течение 2,5 года после травмы и тщательный анализ клинических проявлений позволили выявить у 37% пациентов ГБН, у 27% мигрень, у 18% ЦГБ и у 18% боль недифференцированного характера. При этом большинство пациентов отмечали, что головная боль впервые появилась непосредственно после травмы.

Такая относительно низкая частота ЦГБ при хлыстовой травме может показаться удивительной, учитывая очевидную прямую ассоциацию между травмой шеи, болью в шее и головной болью. Необходимо принимать во внимание роль не только физического стресса вследствие хлыстовой травмы, но и психологического дистресса, который испытывают пациенты с соответствующей предрасположенностью. Эти психологические стрессовые факторы могут провоцировать дебют или усиление первичной головной боли.

Боль в шее — ключевой, но не строго специфический признак ЦГБ. Травма шеи может провоцировать ЦГБ, но не всякая головная боль в результате хлыстовой травмы — это ЦГБ. Важно очень аккуратно использовать классификационные критерии ЦГБ в клинической практике. Наибольшую диагностическую ценность имеет характерный паттерн головной боли. Кроме того, часто требуются дополнительное нейрортопедическое исследование, а также другие дополнительные методы для идентификации цервикальной причины головной боли.

Анестезирующие блокады и диагностика ЦГБ

Как и при многих формах первичной головной боли, ЦГБ не имеет специфических биологических маркеров, включая данные нейровизуализации или электрофизиологических тестов. Убедительным может быть только исчезновение или облегчение болевого синдрома после устранения цервикального источника боли, который чаще всего включает структуры, иннервируемые верхними тремя шейными нервами, в том числе содержимое задней черепной ямки. Анестезирующие блокады в этих случаях рассматриваются как диагностические, а не терапевтические. Блокада нерва позволяет определить, обусловлена ли боль активацией невральная структуры, т. е. одним из медиальных ответвлений задних ветвей спинальных нервов, которые иннервируют задние структуры шейного отдела позвоночника, включая межпозвоночные диски, фасеточные суставы и задние шейные мышцы. Такие блокады имеют значительную диагностическую ценность. Следует, однако, иметь в виду, что применение диагностических блокад часто сопровождается эффектом плацебо, связанным с ожиданиями пациента; в целом ложноположительный ответ наблюдается в 27% случаев [21]. Эти трудности интерпретации эффекта могут быть преодолены с помощью сравнительных блокад, когда применяются по крайней мере два различных типа локальных анестетиков. При этом длительность облегчения боли соизмерима с фармакологическими характеристиками анестетиков. Пациент будет ощущать краткосрочное облегчение боли, если используется короткодействующий анестетик (например, лидокаин), и более продолжительное при применении длительно действующего агента (например, бупивакаина) [13].

Диагностические блокады медиальных ветвей нервов имеют явные преимущества перед внутрисуставными. Они технически более просты и безопасны. Нет необходимости пунктировать стерильные суставы, что увеличивает риск инфицирования и повреждает суставную капсулу. Блокады нервов и внутрисуставные инъекции требуют специальных навыков и использования технического пособия при флюороскопическом контроле. При подозрении на боль, исходящую из латерального атлантоаксиального сустава (C₁–C₂), выполняют внутрисуставные блокады. В отличие от блокад

третьего затылочного нерва блокады нервов, иннервирующих медиальные или латеральные атлантоаксиальные суставы, технически не разработаны. Блокады большого затылочного нерва в этих случаях неэффективны. Из всех потенциальных источников ЦГБ и головной боли блокады фасеточных суставов являются наиболее изученными. Фасеточный сустав C₁–C₂ бывает причиной головной боли в 50–70% случаев [11].

Мышечно-скелетные цервикальные синдромы и особенности их лечения

Цервикальный двигательный сегмент имеет уникальные характеристики, которые отличают его от других спинальных сегментов. В пределах цервикальной мышечной системы существует анатомо-функциональное подразделение между мышцами: а) мышцы краниоцервикальной области; б) мышцы цервикальной области и в) мышцы обеих областей. Различия краниоцервикальных и типичных цервикальных мышц наиболее очевидны в глубоких мышечных слоях. Трапециевидная мышца и мышца, поднимающая лопатку, также имеют прикрепление в черепу и шейному скелету, но прежде всего считаются мышцами плечевого пояса. К мышцам краниоцервикальной области относят расположенные сзади мышцы глубокой субоципитальной группы, включая задние длинные (большие и малые) мышцы головы, нижнюю косую и верхнюю мышцы головы. Эти мышцы очень важны для координации и связи между вестибулярной и зрительной системами. Длинные мышцы, передняя прямая и латеральная прямая мышцы головы формируют переднелатеральную группу. Длинные мышцы имеют прикрепления большой протяженности (до уровня C₆), при этом они охватывают цервикальный отдел позвоночника. Мышцы типично цервикальной области включают сзади полуостистую мышцу и многораздельные мышцы шеи. Спереди длинные мышцы имеют прикрепления к костным образованиям на протяжении всего шейного отдела до уровня C₁. Латерально их покрывают три порции лестничных мышц. Мышцы, относящиеся как к краниоцервикальным, так и к цервикальным областям, — это поверхностные шейные мышцы, такие как ременная мышца головы и шеи, полуостистая мышца головы и длиннейшие мышцы головы, охватывающие обе области сзади. Последняя группа наиболее часто вовлекается в формирование скелетно-мышечных синдромов [22].

Боль в шее нередко ассоциирована со специфическими позными нагрузками, которые рассматриваются как следствие интенсивной механической перегрузки цервикального отдела. С клинической точки зрения, сочетание цервикальной скелетно-мышечной боли и головной боли — не редкость. К. Hagen и соавт. [23] опросили 51 050 взрослых жителей Норвегии и выявили строгую ассоциацию между скелетно-мышечной болью и мигренозной и немигренозной головной болью. Распространенность частой головной боли (свыше 14 дней в месяц) была в 4 раза выше у лиц со скелетно-мышечной болью. При этом имеющие боль в шее чаще жаловались на головную боль, чем страдающие скелетно-мышечной болью другой локализации. Для этой категории пациентов весьма характерно наличие всех признаков болевого синдрома скелетно-мышечной системы: частые жалобы на скованность в мышцах шеи и спины и значительное снижение объема произвольных движений в них;

терапевтическая и диагностическая эффективность анестезирующих блокад (супраорбитальные, корешков С_{II}, С_{III}, фасеточные), радиочастотной нейротомии; отчетливые признаки миофасциальной дисфункции при мануальном исследовании; более высокая электромиографическая активность трапециевидных мышц у пациентов с ЦГБ на стороне боли по сравнению с бессимптомной стороной и показателями у лиц контрольной группы; отраженные феномены при пальпации триггерных точек (ТТ) в зоне болезненных мышечных уплотнений в шее у пациентов с ЦГБ, которые по характеру и локализации полностью соответствуют типичным проявлениям спонтанных цервикалгий [24].

Миофасциальные ТТ часто выявляются при многих распространенных формах первичной головной боли. В этих случаях ТТ играют двойную роль: либо инициируют отраженную боль из болезненных мышечных уплотнений в области плеча, шеи и головы, распространяющуюся на различные краниальные зоны, либо активируют тригеминоваскулярную систему и запускают «мигренозную» цефалгию.

Пациенты с головной болью часто обращаются к мануальным терапевтам и прибегают к специфическим упражнениям для облегчения боли. Естественно предположить, что если головная боль поддается лечению манипуляциями в области шеи и специальными упражнениями, то нарушения в цервикальной скелетно-мышечной системе являются важнейшей характеристикой синдрома головной боли. Хотя мигрень и ГБН относятся к первичной, а не скелетно-мышечной головной боли, в некоторых случаях у пациентов с мигренью и ГБН эффективны физические методы манипуляционной терапии. Клинический анализ показывает, что это именно те случаи, когда имеется патология скелетно-мышечных структур шейного отдела [25]. Поэтому необходима дифференциальная диагностика с наиболее распространенными формами головной боли: мигренью без ауры, ГБН и ЦГБ, поскольку их симптомы перекрываются и возможно наличие смешанных форм цефалгии (см. таблицу).

Мигрень и ЦГБ представляют собой типичную одностороннюю головную боль, но при мигрени в отличие от ЦГБ сторона боли может меняться от одного приступа к

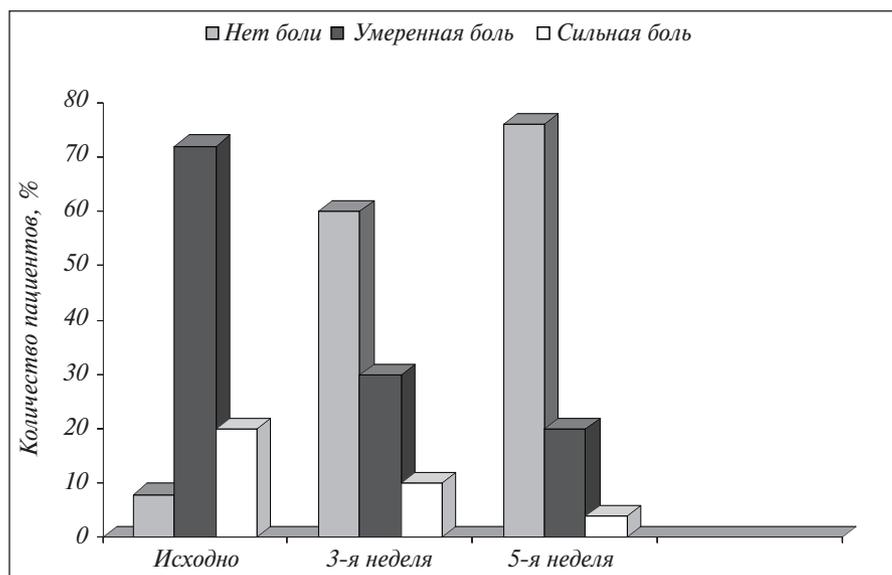
другому или в пределах одной атаки. Типичные при мигрени эффекты эрготамина и триптанов нехарактерны для ГБН и ЦГБ. Более того, течение ЦГБ не меняется при беременности и лактации. В то же время возникновение головной боли после продолжительных позных нагрузок неспецифично для какого-либо вида головной боли и наблюдается при многих типах цефалгии. Хотя патофизиологические процессы при этих формах головной боли различны, у них есть очевидные общие клинические черты. Это связано с участием тригеминоваскулярной системы и делает затруднительной дифференциальную диагностику данных форм головной боли, особенно смешанных.

Типичные для миофасциальной боли паттерны отраженной боли часто выявляются, в частности при мигрени. Активация ТТ в трапециевидной мышце вызывает отраженную боль в шее, темени и виске. Активация ТТ в грудинно-ключично-сосцевидной мышце сопровождается отраженной болью в затылке, макушке, сосцевидном отростке и передней части головы. ТТ в подзатылочной и нижней косой мышцах могут вызывать боль по типу повязки вокруг головы и боль в области глаза. Поэтому отраженные паттерны в этих и других мышцах головы, шеи и плеч могут продуцировать часто наблюдаемые типы боли при ГБН, мигрени без ауры и ЦГБ. Положение головы с наклоном вперед часто ассоциировано с ТТ в субокципитальных мышцах. У отдельных пациентов с хронической ГБН и наличием активных ТТ в ряде случаев обнаруживается гипотрофия задней прямой мышцы головы. Кроме того, у пациентов с хронической ГБН часто имеются активные ТТ в височных и других мышцах, что позволяет относить их к подгруппе «ГБН с перенапряжением перикраниальных мышц» (МКГБ-3).

Устранение болевых проявлений — основная цель лечения цервикокраниалгии. Для терапии миофасциальной боли используют различные фармакологические агенты, в том числе трициклические антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и мышечные релаксанты. Между тем обеспечение полного обезболивания остается нерешенной задачей. НПВП оказывают отчетливый анальгетический эффект при скелетно-мышечной боли. Наряду с традиционными средствами в кли-

Общие черты и различия ЦГБ, мигрени без ауры и ГБН

Клинические признаки	ЦГБ	Мигрень без ауры	ГБН
Ж:М	50:50	75:25	60:40
Латерализация боли	Односторонняя без смены сторон	В 60% случаев односторонняя со сменой сторон	Диффузная двусторонняя
Локализация боли	От затылочной области к лобно-теменной и орбитальной	Лобная, периорбитальная, височная области	Диффузная
Интенсивность	Умеренная/сильная	Умеренная/сильная	Легкая/умеренная
Длительность	От 1 ч до 1 нед	4–72 ч	Дни, недели
Характер боли	Непульсирующая, распространяющаяся от затылка	Ппульсирующая, распирающая	Тупая
Триггерные факторы	Движения в шее, постуральные нагрузки, давление С _{II} –С _{III}	Полимодальные, движения в шее нетипичны	Полимодальные, движения в шее нетипичны
Ассоциированные симптомы	Редко неустойчивость, головокружение	Тошнота, рвота, зрительные нарушения, фото- и фонофобия	Редко снижение аппетита, фото- и фонофобия



Динамика ($p < 0,001$) боли различной интенсивности (краткая форма опросника боли Мак-Гилла) у пациентов с миофасциальным болевым синдромом [35]

нической практике все большее значение приобретают препараты, имеющие лучшие показатели безопасности. Так, привлекательным в этом плане является применение амтолметина гуацила (АМГ, найзилат), обладающего гастропротективными свойствами [26]. В клиническом сравнительном исследовании [27], включавшем 50 пациентов с остеоартритом, АМГ в дозе 1200 мг/сут по сравнению с диклофенаком 150 мг/сут продемонстрировал сопоставимый, а по ряду параметров и более выраженный эффект при купировании болевого синдрома.

При болевом синдроме несомненное преимущество дает использование препаратов, имеющих разные формы. Так, для симптоматического лечения мышечно-скелетной боли различной интенсивности показано использование кеторолака (кеторол), который выпускается в трех формах: таблетки для приема внутрь, раствор для парентерального введения в ампулах и 2% Кеторол-гель для местного применения. В двойном слепом проспективном исследовании пациентов с острым мышечно-скелетным болевым синдромом [28] сравнивали эффективность кеторолака и опиоидного анальгетика меперидина. По основным параметрам, характеризующим болевые проявления, кеторолак продемонстрировал сопоставимый с меперидином обезболивающий эффект и в то же время отличался более благоприятным профилем переносимости.

Роль миофасциальных ТТ в формировании болевых феноменов при первичных цефалгиях используется как ведущий фактор в выборе стратегий их лечения. Воздействие на основные ТТ в этих случаях приводит к редукции или устранению головной боли, что продемонстрировано в клинических исследованиях. Так, А.М. Giambardino и соавт. [29] показали, что инактивация ТТ, которые обуславливали отраженную боль в голове, приводила к уменьшению частоты и интенсивности эпизодов цефалгии и снижению электрического порога боли. Эти результаты были воспроизведены в других исследованиях [30]. Более чем у 80% пациентов показана эффективность такого лечения по основным параметрам (длительность головной боли, частота ее эпизодов и др.).

Тизанидин (сирдалуд) относится к центральным агонистам α_2 -адренергических рецепторов, которые предположительно снижают спастичность путем увеличения пресинаптической ингибиции моторных нейронов на уровне головного и спинного мозга. При этом тизанидин не оказывает влияния на мышечную силу. Уже более 30 лет он используется в Европе для эффективного лечения спастичности [31]. При болезненном мышечном спазме тизанидин воздействует на полисинаптические пути в спинном и головном мозге.

В клинических исследованиях тизанидин в дозе 2 мг 3 раза в день значительно снижал болезненный спазм в мышцах шеи и плечевого пояса уже на 3-й день лечения [32]. В исследовании D.R. Hutchinson и F. Daniels [33], включившем 2251 паци-

ента, продемонстрирована высокая эффективность тизанидина при болезненном мышечном спазме, при этом оценили результат лечения как хороший и отличный 89% больных. D. Manfredini и соавт. [34] изучали эффективность тизанидина при миофасциальной боли в области жевательных мышц. В исследование вошли 145 пациентов с диагностическими критериями миофасциальной боли. Тизанидин назначали в дозе 4 мг/сут. В результате у 42 (53%) из 78 пациентов симптомы были полностью купированы, у 18 (23,1%) наступило значительное улучшение, но клиника заболевания у них уже не отвечала диагностическим критериям миофасциальной боли, еще у 18 (23,1%) отмечен слабый эффект.

Проведено исследование тизанидина при подостром и хроническом миофасциальном болевом синдроме в области мышц шеи, длительностью более 2 нед [35]. Интенсивность боли и связанная с нею дезадаптация значительно уменьшились ($p < 0,001$) с 3-й по 5-ю неделю терапии (см. рисунок).

Это исследование продемонстрировало, что тизанидин эффективен при подостром и хроническом миофасциальном болевом синдроме. У пациентов уменьшились выраженность боли и уровень дезадаптации, а также мышечное напряжение, нормализовался сон. Это позволяет рассматривать тизанидин как препарат первой линии для лечения миофасциальной краниоцервикальной боли.

Таким образом, сложности терапии миофасциальной боли связаны с ее многокомпонентностью и участием в ее развитии как периферических, так и центральных механизмов. Последние в форме центральной сенситизации проявляются увеличением возбудимости и активацией спинальных и супраспинальных структур вследствие повреждения или воспаления периферических ноцицепторов [12]. Центральная сенситизация приводит к тому, что ноцицептивные импульсы усиливаются (гипералгезия), а неноцицептивные ощущаются как болевые (аллодиния). Учитывая участие феномена центральной сенситизации в формировании миофасциального синдрома,

можно считать клинически оправданным использование агентов, которые воздействуют как на центральные, так и на периферические компоненты боли. Тизанидин, агонист α_2 -адренергических рецепторов, действует на мишени как в головном, так и в спинном мозге, модулируя функциональную активность, в частности нейронов второго порядка заднего рога, вовлеченных в процесс центральной сенситизации. Наряду с этим тизанидин снижает спастичность, вызывая миорелаксирующий эффект, а также оказывает легкое седативное действие. Описанные механизмы подавления боли и ассоциированного с ней

мышечного тонуса являются важнейшими направлениями лечения миофасциальной боли. Эффективное лечение миофасциальной боли – самостоятельная задача в общей стратегии ведения пациентов с цервикокраниалгиями. Миофасциальная дисфункция – относительно универсальный феномен, роль которого не ограничивается болью в зоне вовлеченных мышц, а характеризуется более широким участием в патофизиологических механизмах формирования болевого синдрома при многих идиопатических состояниях, прежде всего первичной и вторичной головной боли.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Nilsson N. The prevalence of cervicogenic headache in a random population sample of 20–59 year olds. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(17):1884–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199509000-00008>.
2. Bogduk N. The Neck and Headaches. *Neurol Clin*. 2014 May;32(2):471–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2013.11.005>.
3. Fejer R, Kyvik K, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic review of literature. *Eur Spine J*. 2006;15(6):834–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-004-0864-4>. Epub 2005 Jul 6.
4. Core D, Sepic S, Gardner G, Murray MP. Neck pain: a long-term follow-up of 205 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1987;12(1):1–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-198701000-00001>.
5. Australian Acute Musculoskeletal Pain Guidelines Group. Evidence Based Management of Acute Musculoskeletal Pain. Brisbane: Australian Academic Press; 2004.
6. Gross A, Hoving J, Haines T, et al. A Cochrane review of manipulation and mobilization for mechanical neck disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(14):1541–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.BRS.0000131218.35875.ED>.
7. Trevor-Jones R. Osteoarthritis of the paravertebral joints of the second and third cervical vertebrae as a cause of occipital headaches. *S Afr Med J*. 1964;38:392–4.
8. Pentecost SP, Adriani J. The use of cervical plexus block in the diagnosis and management of atypical cephalalgia of cervical origin. *Anesthesiology*. 1955;16(5):726–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-195509000-00011>.
9. Bogduk N, Marsland A. On the concept of the third occipital nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(7):775–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.49.7.775>.
10. Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, Bogduk N. Third occipital headache: prevalence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(10):1187–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.57.10.1187>.
11. Govind J, King W, Giles P, et al. Headache and the cervical zygapophyseal joints (cervicogenic/cervical headache). *J Bone Joint Surg*. 2005;87-B Suppl III:399–440.
12. Giamberardino MA, Affaitati G, Fabrizio A, Costantini R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Apr;25(2):185–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2011.01.002>.
13. Govind J. Headache and the upper cervical zygapophyseal joints. In: Headache, orofacial pain and bruxism. Selvaratham P, Niele K, Zulnaga M, editors. Churchill Livingstone Elsevier. 2009. P. 43–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-443-10310-0.00005-8>.
14. Gadsby PJ, Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J Anat*. 1997;190(Pt 3):367–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-7580.1997.19030367.x>.
15. Dwyer A, Aprill C, Bogduk N. Cervical zygapophyseal joint pain patterns I. A study in normal volunteers. *Spine*. 1990;15(6):453–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199006000-00004>.
16. Sjaastad O, Saunte C, Hovdal H, et al. «Cervicogenic» headache. An hypothesis. *Cephalalgia*. 1983;3(4):249–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-2982.1983.0304249.x>.
17. Leone M, D'Amico D, Grazzi L, et al. Cervicogenic headache: a critical review of current diagnostic criteria. *Pain*. 1998;78(1):1–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00116-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00116-X).
18. Bartsch T, Goadsby P. Increased responses in in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003;126(Pt 8):1801–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg190>. Epub 2003 Jun 23.
19. Cote P, Cassidy J, Carroll L. Is a lifetime history of neck injury in a traffic collision associated with prevalent neck pain, headache and depressive symptomatology? *Accid Anal Prev*. 2000;32(2):151–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-4575\(99\)00117-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-4575(99)00117-7).
20. Radanov BP, Di-Stefano G, Augustiny KF. Symptomatic approach to posttraumatic headache and its possible implications for treatment. *Eur Spine J*. 2001;10(5):403–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s005860000227>.
21. Barnsley L, Lord S, Bogduk N, Bogduk N. False-positive rates of cervical zygapophyseal joint blocks. *Clin J Pain*. 1993;9(2):124–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002508-199306000-00007>.
22. Боренштейн ДГ, Визель С, Боден С. Боли в шейном отделе позвоночника. Диагностика и комплексное лечение. Москва: Медицина; 2005. 792 с. [Borenstein DG, Vize' S, Boden S. *Boli v sheinom otdel'e pozvonochnika. Diagnostika i kompleksnoe lechenie* [Pains in cervical department of a backbone. Diagnostics and complex treatment]. Moscow: Meditsina; 2005. 792 p.]
23. Hagen K, Einarsen C, Zwart J, et al. The cooccur-
- ance of headache and musculoskeletal symptoms among 51050 adults in Norway. *Eur J Neurol*. 2002;9(5):527–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00451.x>.
24. Табеева ГР. Цервикогенные головные боли: клинические и терапевтические аспекты. Русский медицинский журнал. 2013;20(29):1478–83. [Tabeeva GR. Cervicogenic headaches: clinical and therapeutic aspects. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;20(29):1478–83. (In Russ.)]
25. Hubka MJ. Cervicogenic dysfunction in muscle contraction headache and migraine: a descriptive study. *J Manipul Physiol Ther*. 1993;16(6):428–31.
26. Li YH, Li J, Huang Y, et al. Gastroprotective effect and mechanism of amtolmetin guacyl in mice. *World J Gastroenterol*. 2004 Dec 15;10(24):3616–20.
27. Tavella A, Ursini G. A clinical study on the anti-inflammatory activity and gastrointestinal tolerability of amtolmetin guacyl, a new NSAID, compared with diclofenac in aged patients with osteoarticular diseases. *Clin Ter*. 1997 Nov;148(11):543–8.
28. Veenema KR, Leahey N, Schneider S. Ketorolac versus meperidine: ED treatment of severe musculoskeletal low back pain. *Am J Emerg Med*. 2000 Jul;18(4):404–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajem.2000.7314>.
29. Giamberardino MA, Tafuri E, Savini A, et al. Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms. *J Pain*. 2007;8(11):869–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2007.06.002>. Epub 2007 Aug 9.
30. Gerwin R. Myofascial pain syndrome. In: Muscle pain. Diagnosis and treatment. Mense S, Gerwin R, editors. Springer; 2010. P. 17–83. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-05468-6_2.
31. Delwaide PJ, Pennisi G. Tizanidine and electrophysiologic analysis of spinal control mechanisms in humans with spasticity. *Neurology*. 1994;44(11 Suppl 9):21–7.
32. Mojica JAP, Mancao BD, Perez MLP, et al. A dose-finding therapeutic trial on tizanidine in Filipinos with acute muscle spasm. *Philipp J Intern Med*. 1994;32:141–5.
33. Hutchinson DR, Daniels F. A multinational study in general practice to evaluate the effectiveness and tolerability of tizanidine in the treatment of painful muscle spasms. *Br J Clin Res*. 1990;1:39–48.
34. Manfredini D, Romagnoli M, Bosco M. Efficacy of tizanidine hydrochloride in the treatment of myofascial face pain. *Minerva Med*. 2004 Apr;95(2):165–71.
35. Malanga GA, Gwynn MW, Smith R, Miller D. Tizanidine is effective in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain Physician*. 2002;5(4):422–32.

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

Михайленко А.А.¹, Одинак М.М.¹, Нечипоренко В.В.², Скулябин Д.И.¹

¹Кафедра и клиника нервных болезней им. М.И. Аствацатурова и

²кафедра и клиника психиатрии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

¹194044, Санкт-Петербург, Выборгский район, Лесной проспект, 2

²194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

Неврологические синдромы и психические расстройства у литературных персонажей романа Ф.М. Достоевского «Братья Карамазовы»

В романе Ф.М. Достоевского «Братья Карамазовы» представлена целая галерея литературных персонажей, нервно-психическое здоровье которых нельзя признать безукоризненным. С разной степенью убедительности и достоверности у многих действующих лиц романа ретроспективно можно распознать разнообразные болезненные проявления: неврастении, врожденного слабоумия, эпилепсии, обсессивно-компульсивного и конверсионно-диссоциативного синдромов. С литературно-художественной точки зрения описание поведения и внешних проявлений недуга отличаются красочностью, содержательностью, удивительной клинической точностью и скрупулезностью.

Ключевые слова: Ф.М. Достоевский; роман «Братья Карамазовы»; литературные персонажи; нервные и душевные болезни; ретроспективное распознавание.

Контакты: Дмитрий Игоревич Скулябин; dskulyabin@gmail.com

Для ссылки: Михайленко А.А., Одинак М.М., Нечипоренко В.В., Скулябин Д.И. Неврологические синдромы и психические расстройства у литературных персонажей романа Ф.М. Достоевского «Братья Карамазовы». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(2):97–104.

Neurological syndromes and mental disorders in the literary characters of the novel «Bratya Karamazovy» (The Brothers Karamazov) by F.M. Dostoevsky

Mikhailenko A.A.¹, Odinak M.M.¹, Nechiporenko V.V.², Skulyabin D.I.¹

¹Department of Nervous System Diseases and M.I. Astvatsaturov Clinic of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²Department of Psychiatry and Clinic of Psychiatry, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹2, Lesnoy Prospect, Vyborg District, Saint Petersburg 194044

²6, Acad. Lebedev St., Saint Petersburg 194044

The novel «Bratya Karamazovy» by F.M. Dostoevsky presents a whole series of literary characters whose neuropsychiatric health cannot be considered to be impeccable. Various clinical conditions, such as neurasthenia, mental retardation, epilepsy, obsessive-compulsive and conversion-and-dissociative syndromes, may be retrospectively recognized with varying degrees of credibility and validity in many characters of the novel. In terms of belletristic literature, the description of their behavior and external manifestations is notable for brilliance, richness of content, surprising clinical accuracy, and scrupulosity.

Key words: F.M. Dostoevsky; the novel «Bratya Karamazovy» (The Brothers Karamazov); literary characters; neurological and mental diseases; retrospective recognition.

Contact: Dmitry I. Skulyabin; dskulyabin@gmail.com

Reference: Mikhailenko A.A., Odinak M.M., Nechiporenko V.V., Skulyabin D.I. Neurological syndromes and mental disorders in the literary characters of the novel «Bratya Karamazovy» (The Brothers Karamazov) by F.M. Dostoevsky. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2):97–104.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-97-104>

В литературоведческих работах современников Ф.М. Достоевского роман «Братья Карамазовы», который фактически является итогом творческого пути писателя, характеризовался многообразием как отрицательных, так и положительных идейно-эстетических оценок [1]. Что же касается оценок отдельных персонажей романа, то в аттестациях многих литературоведов они отличались завидным единообразием [1–6]. Были и откровенно врачебные умозаключения [7], которые сводились к тому, что многие персонажи романа «обременены тяжелой дегенерацией».

Главу семейства Федора Павловича Ф.М. Достоевский представлял как «странного типа», «человека не только дрянно-

го...но... и бестолкового», — «бестолковейшего сумасброда», «ничтожного мозгляка» [8]. Однако вряд ли следует оценивать Федора Павловича так однозначно. К примеру, Старец Зосима говорил о нем иначе: «Ума у Вас довольно...». Прокурор среди прочих характеристик обращал внимание на то, что Федор Павлович с «зародышем умственных способностей довольно... не слабых». Ф. Кафка был еще более высокого мнения о его интеллектуальных способностях: «...отец братьев Карамазовых отнюдь не дурак, он очень умный, почти равный по уму Ивану» [3].

В представленных оценках нет принципиальных противоречий, так как личности с подобными психопатическими

особенностями обычно умственно развиты хорошо, но часто плохо используют возможности интеллекта. При высоком уровне абстрактного мышления преобладание аффективного компонента приводит к снижению критики, недостаточности прогноза и регуляторной функции интеллекта, непродуманности действий и утрате контроля над поведением. Это позволило А.М. Дубинину и В.В. Гульдону писать о «парциальном» (относительном) слабоумии психопатов [9, 10].

Но наряду с тем, что Федор Павлович «отнюдь не дурак», ряд качеств делают этот персонаж достаточно омерзительным. Прежде всего это крайняя полая распущенность и жестокое сладострастие: «сладострастнейший человек... в один миг готовый прильнуть к какой угодно юбке, только бы та его приманила». А он и сам говорил: «...для меня... даже во всю мою жизнь не было безобразной женщины...». Поэтому небезосновательно предположение, что он мог изнасиловать умалишенную.

Развратный старик и «старый потаскун», как только от него сбежала первая жена, Аделаида Ивановна, «мигом завел в доме целый гарем» и «дом свой обратил в развратный вертеп». «Порочный любитель лишь грубой женской ласки», при второй жене он так организовал жизненный уклад, что в дом «съезжались дурные женщины и устраивались оргии». Прокурор дал ему такое определение: «несчастный, разнузданный и развратный старик».

Федор Павлович всю жизнь посвятил погоне за наслаждениями, добываясь их даже ценой потери человеческого облика. В молодости — «мелкий плут и льстивый шут», позже приниженность и заискивание исчезают, но остается «насмешливый и злой циник...». Постепенно сформировалась душа трусливая и дерзкая, бесформенная и болезненно злая. Он не будет признавать никакого общественного долга, никаких моральных обязательств перед близкими. Развратник и сребролюбец, у которого «отеческих и духовных каких-нибудь обязанностей никаких». Деньги Федор Павлович копил с одной целью: когда состарится и «поган» станет, женщины своей волею к нему не пойдут, и «вот тут-то денежки мне и понадобятся».

Любвеобильным поползновениям Федора Павловича сопутствовал хронический алкоголизм: «кутил, и пил, и дебоширил», в доме завел «самое забубенное пьянство». Старец Зосима советовал ему: «не предавайтесь пьянству» и «закройте Ваши питейные дома».

Еще одно яркое качество было присуще Федору Павловичу: он был, по определению Дмитрия Федоровича, «подлейший комедиант». Он не просто часто рядился в шутовские одежды, но даже этим как будто гордился: «Я шут коренной, с рождения, все равно... что юродивый...», «Вы видите пред собой шута, шута выскочку ... А что некстати иногда вру, так это даже с намерением рассмеить и приятным быть».

Злой пакостник, он готов был находить поводы для шутовства и юродства даже в своем унижении. Когда его покинула первая жена, он разыгрывал смешную роль оскорбленного и обиженного супруга, был «рад явиться в подновленном виде шута». С годами сформировалась «наглая потребность» не только или не столько самому выступать в роли шута, сколько других «в шуты рядить».

Юродствуя и развлекая, он демонстрировал свои явные артистические способности. Федор Павлович «всю жизнь свою любил представляться, вдруг проиграть перед Вами какую-нибудь неожиданную роль...безо всякой иногда надобности, даже в прямой ущерб себе...». По мнению К. Леонгарда, он «всегда лишь играет некую роль» [11].

Оценка некоторых качеств Федора Павловича В.А. Муратовым как «резкий эгоизм» требует уточнения [7]. Стремление обратить на себя внимание любыми способами (свойственные Федору Павловичу театральность и лживость, готовность «представляться» даже, на первый взгляд, в ущерб себе, быть «комедиантом» и «юродивым») — это скорее эгоцентризм и желание

извлечь выгоду даже из унижительной ситуации или предосудительного и неблагоприятного поступка, что в клинике истерии нередкость. В рамках клинического паттерна истерии находится и способность Федора Павловича, с одной стороны, быть льстивым, приниженным и заискивающим шутком, ничтожным человеком, с другой — насмешливым, злым и очень умным циником. Сочетание у Федора Павловича бурного проявления чувств с отсутствием любых обязательств (отеческих, духовных, моральных) перед близкими — это свойственная истерии диссоциация между внешним эквивалентом чувств и их истинной глубиной.

К. Леонгард характеризовал отца семейства лаконично: «истеричен не только в своих реакциях, но и как личность в целом», «тяжелый истерический психопат»; «истерик, вытесняющий все то, что могло бы препятствовать осуществлению его эгоистических целей» [11].

В рамках критериев МКБ-10 у Федора Павловича могут быть распознаны тяжелая истерическая психопатия, запойное пьянство с явлениями деградации личности.

Разгульный образ жизни Федора Павловича явно негативно влиял на его жен. Первая жена просто сбежала с учителем-семинаристом: она не только оставила мужа, но и бросила на произвол судьбы трехлетнего сына Митю. У второй жены, Софьи Ивановны, после нескольких лет жизни в доме Федора Павловича «произошла нервная женская болезнь» — кликушество, протекавшая «со страшными истерическими припадками, больная временами даже теряла рассудок». Вот краткое описание одного из таких припадков: когда муж оскорбил ее религиозные чувства, она «вскочила, всплеснула руками, потом вдруг закрыла руками лицо, вся затряслась и пала на пол... так и опустилась». После шести лет такой замужней жизни она покончила с собой.

Таким образом, у отца семейства господствовали низменные инстинкты с недостатком этического начала, истерическое поведение и разгул похоти, одичание и моральная деградация, сочетавшиеся с обожанием денег, словесным невоздержанием, ложью самому себе, оскорблениями всех домашних и иными негативными и отталкивающими свойствами и качествами. Генеральный писатель Л.Н. Толстой по силе реалистического воплощения ставил в один ряд образы Федора Павловича Карамазова и Ивана Грозного на знаменитой картине И.Е. Репина «Иван Грозный и его сын Иван».

Уместно напомнить, что отец писателя Михаил Андреевич Достоевский, питомец Московской медико-хирургической академии и врач столичной бедноты, «отличался крайней скупостью и страдал тяжелой формой алкоголизма», был «человек чрезвычайно раздражительный, вспыльчивый и заносчивый» («вспышки гнева его были ужасны») и в конце концов удостоился трагического жизненного финала — был убит своими крепостными. Сообщается, что «когда весть о гибели отца дошла до его сына Федора, юношу постиг впервые тяжелый припадок с конвульсиями и потерей сознания...» [12].

Л. Гроссман так сопрягал образы отцов семейств Карамазовых и Достоевских: «создавая образ Федора Павловича, писатель в своем предсмертном романе ... развернул «некролог» своего отца в потрясающую эпопею греха, пороков и преступлений». Это соотносится с утверждением Ф.М. Достоевского о том, что есть дети, «с детства, оскорбленные неблагообразием отцов своих...» [13].

Юность и молодость разнузданного и буйного старшего сына, Дмитрия Федоровича, протекала беспорядочно: в гимназии недоучился, попал в военную школу, очутился на Кавказе, дрался на дуэли, был разжалован, выслужился, много кутил, за обольщение честных девиц щедро платил. В общем образовался молодой человек легкомысленный, буйный, со «зверским нравом», нетерпеливый, со страстями и кутила, «ума отрывистого и неправильного». По сравнению с братом Иваном был «почти вовсе необразованным». О его «чрезвычайно тревожной и кутиящей жизни», как и о «необычном

раздражении» в «ссорах со своим отцом из-за денег», знали многие. Сладострастник, «любил разврат, любил и срам разврата». На отца Митя был похож характером и особенно сексуальным поведением.

Митя сознавал, что низок желаниями («сам своей волей завяз в гнусном омуте»), но играл в благородство и бескорыстие, понимал, что подл, но гордился, что не бесчестен. Грушеньке раскрыл секрет Катерины Ивановны, которая, спасая честь отца, пришла в квартиру Мити предложить себя. При этом осознавал, что «несомненный подлец», но бесчестным свой низкий и подлый поступок почему-то не считал. Понимая, что подл, мучился этим, но оставался довольным собой: «Дмитрий Карамазов подлец, но не вор».

Митя считал себя «страдальцем благородства», а между тем «всю жизнь делал одни только пакости». Каждый день бил себя в грудь, обещая исправиться, и каждый день опять и опять творил пакости. Подчеркивалось наличие у Мити контраста между «неблагообразием» пьяных речей и высокими романтическими поступками: «Человек высоких взлетов души, он не в силах вырваться из омута опутавших его пороков» [13]. Многие его импульсивные и грубые поступки «диктуются не разумом, а настроениями, влечениями и даже капризами» [11].

Дмитрий Федорович — человек буйного и неукротимого нрава, чрезмерно ревнивый, иступленно мятущийся, унаследовавший от отца, к которому питал «личное омерзение», неспособность владеть своими чувствами, но не потерявший человеческого облика и остававшийся простодушным человеком. Прокурор отмечал в его поведении много картинности, романтического иступления, дикого безудержу и чувствительности. Иллюстрацией сказанного может служить следующее умозаключение Мити, касающееся Грушеньки: «Да неужели один час, одна минута ее любви не стоит всей остальной жизни, хотя бы и в муках позора?».

Приземленно аттестовал в газете Митю его земляк: «нахально пошиба» лентяй, занимающийся то и дело амурами. Исправник искренне сожалел: «С хорошею... душой был человек, а вот пропал...от пьянства и беспорядка».

В «поминутных и иступленных» мечтах Мити нетрудно усмотреть явную и убогую маниловщину, ярко характеризующую его личность. Мечтал о том, что как только Грушенька станет его женой, тотчас начнется «совсем новая жизнь», «начнется совсем новая, Грушенька» и «совсем новый Дмитрий Федорович, безо всяких уже пороков, а лишь с одними добродетелями...». В своих начинаниях и решениях «доходил до восторга», каждой своей новой мысли «отдавался до страсти». «В припадке какого-то истерического восторга» Грушенькой испытывал чувство нежное «до моления, до исчезновения пред ней». Жаждал воскресения и обновления для «добродетельной» жизни. Когда ехал в Мокрое, был «как бы в совершенной истерике». После разговора с госпожой Хохляковой «вдруг залился слезами, как малый ребенок». Одну из самокритичных оценок Митя сформулировал так: «Порядку во мне нет... Вся жизнь моя была беспорядок».

Дмитрий Федорович повторял своего отца: был разнузданным, безудержным, легкомысленным, «со страстями», буйного и неукротимого нрава, с жизнью беспорядочной. Личностная парадигма сопрягалась с двойственностью в мыслях, желаниях, поступках: низок желаниями, но бескорыстен; подл, но «страдалец благородства», всю жизнь делал пакости, но не вор, испытывал потребность в нравственной грязи, но рачительно культивировал представления о своей честной натуре. Что касается его фантазерства и элементов детскости в поведении, картинности (театральности) и припадков восторга, повышенной эмоциональности и романтического иступления, то все это достаточно заурядные (ординарные) атрибуты истерического характера.

Глубокий и содержательный анализ образа Дмитрия Федоровича был представлен в одной из газетных рецензий: «...соединение необузданной чувственности и честной натуры, по-

требности в нравственной грязи и потребности в анализе собственной души, задорной неуживчивости и нежной, любящей натуры, мнительного самолюбия и совершенно искреннего самобичевания — характер новый в русской литературе» [1].

Один из товарищей Ф.М. Достоевского по Омскому острогу, отставной подпоручик Ильинский, ошибочно осужденный за отцеубийство и приговоренный к двадцати годам каторжных работ, «возвещает личность и судьбу Дмитрия Карамазова». У Дмитрия также есть черты поэта и критика Аполлона Григорьева, которые нравились Ф.М. Достоевскому — характер широкий,вольный, разгульный, вдохновенный [13]. Тем неожиданнее творческая фантазия автора: Дмитрий, «чувственный и разгульный, невоздержанный», всегда готовый на «кутеж и погром», «человек порыва и восторга», в период катастрофы «проникается чувством скорби за нищету и страдания крестьянского мира» и «стремится стать... печальником их общего горя».

Анализ личности персонажа позволяет с известным основанием предполагать, что в стремительном изменении поведенческой парадигмы присутствовали элементы «игры», а «проникновение» носило формальный характер и осуществлялось главным образом на вербальном уровне.

Без врачебной оценки характеристика образа была бы неполной. В.А. Муратов у старшего сына Федора Карамазова усматривал «прирожденное слабоумие в легкой степени», «тяжелые аномалии чувствующей сферы», «аномалии любовных влечений» с жестоким сладострастием [7].

Еще более определенной была аттестация К. Леонгарда: «Дмитрий Карамазов, запальчивый, необузданный, отчаянный человек, раб минутных настроений ... Это возбудимая личность, доходящая до ступени «эпилептоидной психопатии» [11].

В современных классификациях психопатии «эпилептоидная психопатия» отсутствует. В МКБ-10 выделяют смешанный тип (при сочетании нескольких личностных радикалов). Скорее всего, у Дмитрия Федоровича следует распознавать сочетание возбудимого и истерического радикалов с бурными аффективными вспышками.

Средний сын, Иван Федорович, чуть не в младенчестве стал обнаруживать «необыкновенные и блестящие способности к учению», но рос угрюмым и «закрывшимся сам в себе отроком». Окончил Московскую гимназию и Московский университет («естественником»). Вырос осторожным, но не робким, гордым и молчаливым человеком («брат Иван сфинкс»), который, по замечанию отца, «никого не любит». Склонен к резонерству и разглагольствованию: живет «вопреки логике»; считает (в 23 года!) достаточным дожить до 30 лет, а там — «кубок об пол»; утверждает, что в каждом человеке живет зверь (зверь «гневлиности» или «сладострастной распалюемости», «нажитый в разврате болезней» и т. д.); не желает своей жизнью «унавозить кому-то будущую гармонию». Он склонен к философским и религиозным размышлениям, высказыванию собственных оригинальных идей, радикально отличающихся от распространенных и общепринятых [11]. Прокурор характеризовал Ивана как одного «из современных людей с блестящим образованием, с умом довольно сильным, уже не во что не верующим». К старшему брату он относился с «большим презрением, доходившем до гадливости», а об отношениях отца и брата заявлял, что если один гад съест другую гадину, обоим туда и дорога [14]. Вряд ли такую позицию можно интерпретировать как просто бессердечность. Нельзя признать приметой выдающегося ума пропагандируемую им теорию «все дозволено»: «Все... позволено, что ни есть в мире и ничего впредь не должно быть запрещено...». Поэтому-то Смердяков и убил своего благодетеля и возможного отца.

Высказывается предположение, что тема отцеубийства, воплощенная в трагедии Ивана Карамазова, возможно, предвосхищалась событиями 40-летней давности: автор обучался в стенах Михайловского замка, где все еще свидетельствовало о

событиях недавнего прошлого — убийстве Императора Павла I с согласия сына Александра [13].

В поведении Ивана прослеживаются вполне определенные обсессивно-компульсивные черты ананкастного расстройства личности. Каждый раз он вступал на неведомый путь «много надеясь, но, не зная на что, многого, слишком многого, ожидая от жизни, но ничего не умея сам определить, ни в ожиданиях, ни даже в желаниях своих». Это сродни беспомощности в повседневной жизни с элементами «умственной жвачки».

Кроме того, на него часто нападала «тоска нестерпимая». В современной психиатрии тоска трактуется в рамках психопатологического феномена [15]. Возможно, в этом кроется одна из причин трагического финала: эмоционально крайне напряженные события способствовали тому, что «бунт разума кончается безумием».

А. Камю о принципе «все дозволено» писал: «Иван представляет собой образ побежденного бунтаря» [3]. Представляет его уместным напомнить об одной глубоко символической сентенции Ф.М. Достоевского: «...все эти наши господа таланты средней руки, принимаемые, по обыкновению, при жизни, чуть не за гениев, — не только исчезают чуть не бесследно и как-то вдруг из памяти людей, когда умирают, но случается, что даже и при жизни их...» [16].

Иван — атеист и бездушный человек, обладавший холодным умом с эмоциональным оскудением («никого не любит») и элементами повышенной рассудочности и рассуждательства, ослаблением кровных уз (родственные чувства считал предрасудком), вольнодумец и скептик, сочетавший в своей философии рационализм с эгоизмом и индивидуализмом. Все это привело его к жизненному и духовному краху: «блестящий ум... вовлечен в грязь и кровь отвратительного преступления и низвергается... в безумие и смерть. Трагический разлад гениального сознания, расколотого преступным замыслом, приводит к гибели героя... Это искупление за непоправимую ошибку. Он соблазнил своего младшего брата Смердякова анархическим лозунгом «все дозволено» [13].

После заявления Ивана на суде о том, что старика убил Смердяков, а «я его научил убить», его «выносят из зала в припадке буйного помешательства». В.А. Муратов в этом «припадке» распознал «острый бредовый психоз».

В отечественной психиатрии выделялась психастеническая форма психопатии. В МКБ-10 она представлена в двух типах расстройства личности — ананкастного (обсессивно-компульсивного) и тревожного (избегающего). В первом случае преобладают проявления «умственной жвачки», пациенты терзают (изводят, «мордуют», «грызут») окружающих. Во втором случае доминируют проявления тревожно-мнительного характера, пациенты мучают («казнят», истязают, митарят) себя.

У Ивана Федоровича больше оснований говорить об ананкастном (обсессивно-компульсивном) расстройстве личности.

Нельзя признать лестными эпитеты, которыми Ф.М. Достоевский уже на первых страницах романа наградил младшего сына, Алексея Федоровича: «деятель неопределенный, невыяснившийся», «человек странный, даже чудак», из юношей, «вроде как бы юродивых» [14]. Приятель полагал его юродивым по матери. Следует напомнить, что на Руси всегда любили юродивых: «не принимает род людской пророков своих и избивает их, но любят люди мучеников своих и чтят тех, кого замучили», «любит человек падение праведного и позор его».

В детские и юношеские годы Алеша отличался малой экспансивностью и разговорчивостью, но не был «простячком» или «наивным человеком». В школе был «именно из таких детей, которые возбуждают к себе недоверие товарищей... насмешки... и ненависть». Гимназический курс ему не удалось окончить.

Главным образом юношу отличали незлобность, мягкость, приветливость; позже появились жажда подвига и готов-

ность всем жертвовать для подвига. В этом желании можно увидеть элементы стремления не быть «как все», желание выделиться и привлечь внимание. К индивидуальным особенностям в сфере направленности интересов и склонностей у Алеши К. Леонгард относил его готовность всегда всех прощать и каждого полюбить. Ему было «неведомо чувство вражды и тем более ненависти» [11]. В его лице Ф.М. Достоевский «создал нечто вроде фигуры Христа». Алеша — воплощенная «нравственная чистота», «ангел» [13].

На фоне недетской задумчивости, серьезности, поразительной стыдливости формировалась личность с иступленным целомудрием и непререваемым желанием уйти в монастырь. Он не был фанатиком, мистиком или избыточно простодушным человеком, но беспрекословно верил «в вылетающий из церкви гроб», святость старца Зосимы, уповал на чудеса, немедленно ожидаемые «от праха обожяемого им бывшего руководителя его», что может объясняться частичной интеллектуальной незрелостью.

Алексей видел все, что происходило в его семье, но «ничего не осуждал», «без малейшего вида презрения и осуждения кому бы то ни было» относился ко всему, что происходило «в вертепе грязного разврата». Ракитин остроумно и тонко подметил, что Алеша «всегда между двух стульев садится».

Наряду с отдельными своеобразными чертами характера у Алеши отмечался конверсионный синдром, который проявлялся в том числе и типичными судорожными припадками: «...вдруг вскочил из-за стола, точь-в-точь как мать его, всплеснул руками, потом закрыл ими лицо, упал, как подкошенный, на стул и так затрясся вдруг весь от истерического припадка внезапных, сотрясающих и неслышных слез». Известное возращение вызывает определение «упал, как подкошенный». Так падают, с нанесением себе телесных повреждений, при эпилептическом припадке. Следует согласиться с В.А. Муратовым, что Алексей не поражает избыточным интеллектуальным развитием, ему свойственны мистическая религиозность, недостаточная глубина чувств и другие очевидные болезненные проявления тревожного (избегающего) расстройства личности [7].

Характеристику ряда персонажей нельзя признать всесторонней. Дело в том, что «обширная эпопея... «Братья Карамазовы» была задумана Достоевским в двух романах» и по авторскому замыслу — «главный роман — второй» (!). Во втором романе предполагались радикальные и неожиданные трансформации сюжета и персонажей. В частности, «созерцательный инок становится активнейшим политическим деятелем». Автор хотел Алешу провести через монастырь и сделать революционером. Он совершил бы политическое преступление. Его бы казнили. Алеша должен был стать «жертвенным образом революционера-мученика», участником покушения на Александра II (созвучие фамилий «Карамазов» и «Каракозов» преднамеренное). Преждевременная смерть писателя не позволила ему реализовать грандиозные планы [13].

Старый купчишка, развратный мужик и городской голова Самсонов привез из губернского города «восемнадцатилетнюю девочку, робкую, застенчивую, тоненькую, худенькую, задумчивую и грустную» с детским и простодушным выражением в лице и сделал ее содержанкой.

Ходили слухи, что в 17 лет Грушенька, имевшая «своевольное, но гордое-прегордое сердечко», была обманута и брошена каким-то офицером. Через четыре года она стала «полноцелой русской красавицей», гордой и наглой, женщиной с характером смелым и решительным, скупой и осторожной приобретательницей, правдами и неправдами сколотившей собственный капитал. Вследствие раннего разочарования, раннего обмана и падения, измены жениха-обольстителя и проживания с покровительствующим богатым стариком в сердце Грушеньки «затаялся гнев», сформировался характер расчетливый и предначинанный «для злобной игры», «образовалась насмешли-

вость и мстительность обществу». В ней удивительным образом уживались жестокость и неожиданная доброта и прощение, лукавство и порывы самоотвержения, разгульный образ жизни и «простота и веселость сердца». Грушенька откровенно признавалась в том, что она «низкая», «неистовая», «скверная», «яростная». «Истерически кричала» и заявляла, что может физически себя изувечить («обожгу себе лицо и разрежу ножом»). Свои отношения с поляком-обольстителем определила вопрошительно: «любила его все пять лет... али только злобу мою?». Злобы у нее доставало. Митю она любила «часочек», а «мучила его, в то же время, ... действительно жестоко и беспощадно».

Эмоциональная лабильность и перепады настроения у нее были удивительными. Минувшим днем Алеша «страшно был потрясен ее злобною и коварною выходкой против Катерины Ивановны». А на следующий день он увидел «совсем... иное и неожиданное существо»: не было манерности и слащавости, «дурной привычки, дурного тона» (растягивать слова), все было простодушно, доверчиво. И вдруг «... простодушные сменялось» тем, что она, смеясь, прыгнула Алеше на колени, как «ласкающаяся кошечка». Чистосердечно признавалась Мите: «Я ведь со злобы всех Вас измучила...». А далее следовало примечательное признание и просьба: «Раба твоя теперь буду... сладко быть рабой! ... Целуй! Прибей меня, мучай меня, сделай, что надо со мной...».

Высказанное желание определенно сопрягается с проявлениями элементов мазохизма, болевого сладострастия, импульсивной эротомании у пациентки с истерическим неврозом.

Напомним близкие по содержанию строки К.Д. Бальмонта:

*«Возьми меня скорей, мой нектар пей,
Ласкай меня, люби меня, убей!»*

При обобщении результатов анализа этого персонажа В.А. Муратов был предельно аккуратен и немногословен: «при известной нравственной распушенности» Грушенька «имеет некоторые черты истерического характера» [7]. Последняя формулировка нам представляется излишне деликатной. По современным представлениям, у Грушеньки есть все основания распознать достаточно типичный истерический невроз.

На страницах романа представлена целая галерея персонажей с невротическими (истерическими) расстройствами, выраженными в разной степени: Алексей Федорович, Лиза Хохлякова, Грушенька, Смердяков, Анна Федоровна Красоткина, Софья Ивановна. Один из наиболее ярких образов в этом ряду — фигура Катерины Ивановны, дворянки, полковничьей дочери, богатой и красивой женщины, добродетельной особы с характером, умом и образованием. Этой личности были свойственны «властность, гордая развязность, самоуверенность надменной девушки». Дмитрий Федорович в определении предполагавшейся невесты был безжалостен: «Кошка! Жестокое сердце... великого гнева женщина!». В ее поведении прослеживалась удивительная амплитуда эмоционально-поведенческих реакций, мало свойственных здоровой личности: «в один миг произошла в ней удивительная перемена... вместо плакавшей сейчас в каком-то надрые своего чувства бедной оскорбленной девушки вдруг явилась женщина, совершенно владеющая собой и даже чем-то чрезвычайно довольная...» [8]. Она была «способна на восторг, быстро переходящий в отчаяние» [11].

В следующем эпизоде она ласково и «сердечно» уверяла Алешу, что полностью ему доверяет, но, когда он высказал мнение, не совпадавшее с ее точкой зрения, без должной доброжелательности, удостоился аттестации «маленького юридового». В другой ситуации с одним и тем же человеком с интервалом в несколько десятков минут она — то «слишком много восторга», то «наглая», «мерзавка», «продажная тварь». После подобных сцен обычно возникали «припадки»: рыдания, «спазмы душили ее», а все (!) «около нее суетились»; «... они плачут ... истерика, бьются»; «истерика ... кончилась обмороком», затем «ужасная,

страшная слабость ... легла, завела глаза и стала бредить»; хотела повиниться Алеше за свое «предательство» на суде «с слезами, с взвизгами, с истерикой, с битьем об пол»; «восклицала истерически», глаза сверкали зловещим огнем, в голове звучала «повелительная нотка» [14]. Что касается «стала бредить», это, вероятно, литературный прием. Также обращает на себя внимание то обстоятельство, что припадки у Катерины Ивановны всегда протекали в присутствии зрителей.

Отношение к предполагаемому жениху также не отличалось единой тональностью. Признавая у себя «ужасный, несчастный характер», обещала «вечно любить» Митю, в том числе за то, что он «сердцем великодушен», она фактически одновременно отзывалась о нем с чувством ненависти и гадливого презрения. Будучи Митей «обижена, оскорблена, унижена в своих чувствах», утверждала, что хочет «его спасти», готова обратиться «лишь в средство для его счастья...», и когда «он несчастный придет к ней, то встретит друга, сестру» [8, 14, 17].

Ивану Федоровичу, любившему Катерину Ивановну, не откажешь в тонкой наблюдательности. Любимой женщине он объяснял, почему она любит оскорбляющего ее Митю: «Вам он нужен, чтобы созерцать беспрерывно ваш подвиг верности и упрекать его в неверности». «Ваша жизнь будет проходить теперь в страдальческом созерцании собственных чувств, собственного подвига и собственного горя...». Достаточно типичные переживания у экзальтированной особы.

К. Леонгард усматривал известное сходство экзальтированного темперамента с «психозом счастья»: «такие больные, впадая в экстатическое состояние, чувствуют себя призванными к тому, чтобы принести счастье и освобождение другим людям» [11]. Пытаясь спасти Ивана, она решила пожертвовать Дмитрием: после «выступления обезумевшей женщины» в суде, ее «выносят в истерике» [13].

Алеша догадался: «такому характеру, как Катерина Ивановна, надо было властвовать, а властвовать она могла бы лишь над таким, как Дмитрий, и отнюдь не над таким, как Иван». Из гордости, однажды оскорбленная Митею, она привязалась к нему «любовью истерической и надорванной, из уязвленной гордости, и эта любовь походила не на любовь, а на мщение». Но одновременно не отпускала и любившего ее Ивана [9]. Иван Федорович распознал прихотливую и жестокую игру любимой женщины: «Она держала меня при себе для беспрерывного мщения. Она мстила мне и на мне за все оскорбления...» [8]. К точной характеристике Катерины Ивановны, данной В.А. Муратовым: «страдает истерией и ясно выраженными изменениями характера» — склонность к самовнушению, преобладание чувств над интеллектом, сильная душевная неуравновешенность (аффективность) [7], можно добавить определенную склонность к фантазиям и театральным сценам, очевидные проявления эгоцентризма. Диагностика истерического невроза и сегодня не вызывает возражений.

Удивительная семейка, мать и дочь Хохляковы, представлена на страницах романа. Госпожа Хохлякова — «вовсе не старая еще вдовица» 33 лет, «добрая, но бесхарактерная женщина». Пустая мечтательница и фантазерка, она к тому же страдала излишним любопытством. В проявлении своих чувств и их оценке была избыточна: «была в припадке самобичевания»; утверждала, что «одарена свойством» предчувствия, что два раза в жизни «сходила с ума». Вспоминая сцену разговора с Митей, положительно настаивала, что «близко была от смерти». Прогнозирив: «Ах, это ужасно, ужасно», — через мгновение заснула крепким сном ребенка. Эпизод изгнания из дома Ракитина преподносила как хорошую и «натуральную сцену», для убедительности расплакалась. Соглашаясь с В.А. Муратовым, что госпожа Хохлякова не демонстрирует мощного интеллектуального потенциала («представляет легкую форму природного слабоумия») [7], нельзя не обратить внимания на аттестацию К. Леонгарда: Катерину Осиповну он определял как «типично ги-

пертимическую и даже... гипоманиакальную личность» — веселую, живую, энергичную, деловитую, чрезвычайно многословную, со скачкообразными отклонениями в мыслях и речи [11].

Госпожа Хохлякова, несомненно, обнаруживает признаки истерического невроза, и ей свойственны быстрые смены настроения.

Значительно более ярким является образ Лизы Хохляковой: «страдает тяжелой формой истерического психоневроза...». В течение полугода у нее был «паралич ног» и ее возили в кресле. После косвенных психотерапевтических воздействий и внушения стала ходить [7]. Следовательно, истерический генез «паралича ног» не вызывает сомнения.

Довольно часто у Лизы возникали «истерички» с криками и визгами. В ее поведении и высказываниях прослеживались некие садистские наклонности. Поместила в дверной проем палец, с силой захлопнула дверь и стала наблюдать за почерневшим пальцем и истечением из-под ногтя крови. Высказывала желание сжечь дом, убить кого-нибудь; наблюдать, как висит и стонет распятый на стене маленький мальчик, и одновременно пить ананасовый компот.

Высказывала желание, чтобы кто-нибудь на ней женился, истерзал, обманул и уехал. Это уже похоже на мазохизм. Признавалась, что не хочет быть счастливой, предпочитает не жить, а мечтать, не хочет делать добро, а хочет творить зло: «... думаю наделать ужасно много зла и всего скверного ... и вдруг все узнают. Все меня обступят, и будут показывать на меня пальцем, а я буду на всех смотреть. Это очень приятно» [14]. Очевидно, что такие желания сродни стремлению «быть покойницей на всех похоронах». Некоторые приведенные особенности личности В.А. Муратов определял как «аномалии половых влечений в форме жестокого сладострастия» [7]. В целом у Лизы очевидные проявления истерического невроза со склонностью к фантазированию.

Ф.М. Достоевский многих своих персонажей — Мышкина («Идиот»), Мурина («Хозяйка»), Нелли («Униженные и оскорбленные») — наделил эпилептическими припадками. Среди них и слуга Смердяков. 24-летний Павел Федорович Смердяков — одна из самых омерзительных фигур в ряду литературных образов, созданных жестоким талантом Ф.М. Достоевского [4]. Давая оценку этому литературному персонажу, ни на минуту не следует забывать, что это был глубоко больной человек, многие особенности личности которого были следствием не только и не столько влияния окружающей среды, сколько тяжелого недуга — эпилепсии. В 12 лет «у него объявилась падучая болезнь в первый раз, не покидавшая его потом всю жизнь... Средним числом припадки приходили по разу в месяц...».

Рожден Смердяков от юродивой «с вполне идиотским лицом», биологическим отцом, возможно, был Федор Павлович. Рос мальчик страшно нелюдимым и молчаливым, диким и «безо всякой благодарности» к тем, кто его воспитал и вырастил, «со временем стал надменен и как будто всех презирал», отличался злопамятностью, злобностью и жестокостью.

Однажды слуга Григорий, уязвленный отсутствием элементарной признательности и благодарности приемным родителям-воспитателям, сказал ему: «Ты разве человек... ты не человек, ты из банной мокроты завелся...». Смердяков никогда не мог простить приемному отцу этих слов.

Смердяков еще в детстве проявлял жестокие наклонности: «очень любил вешать кошек и потом хоронить их с церемонией». Будучи взрослым, он научит школьников подлой шутке: скормить дворовой собаке кусок хлеба с булавкой внутри, который она с «голодухи» проглотит, не жуя, и наблюдать, как она будет мучиться и околевать. Такое поведение определенно укладывается в некогда широко известную крылатую дефиницию Sammt'a: «бедные эпилептики с молитвенником в кармане, с именем божьим на устах и с дьяволом в сердце». Можно иначе: с улыбкой на лице и камнем за пазухой.

Необразованный и недалекий, но чрезмерно самоуверенный человек, приобрел потребность к разглагольствованию и рассуждательству: «валаамовой ослицей оказался лакей Смердяков» [14, 18].

Первоначально нелюдимый и молчаливый мальчик и юноша вдруг заговорил и даже был готов обсуждать вопросы вселенского масштаба: был уверен, что стихи (поэзия) — «это существенный вздор-с»; весьма сожалел, что Наполеону не суждено было победить Россию: «умная нация покорила бы всю-ма глупую и присоединила к себе».

Но дело не только в том, что нелюдимый и молчаливый вдруг заговорил. Валаамова ослица упиралась, не хотела идти вперед и заговорила человеческим голосом не по своей злой и своенравной воле, а по Божьей воле [18]. В рамках этого мифа становится понятнее фраза Смердякова, убившего старика, сказанная позже в разговоре с Иваном Федоровичем: «...Вы главный убивец и есть, а я только Вашим приспешником был, слугою...» [14]. Иначе говоря, был лишь орудием убийства в руках сына, жаждавшего смерти отца, лишь выполнял волю сына, вдохновителя злодейства.

Окружающие не скупилась на отзывы о Смердякове: «страшный мерзавец», «человек нижней природы и трус», исключительно недоверчив, «труслив как курица», «лакей и хам» с умом, который способен «созерцать». Убийственную характеристику давал адвокат: «существо это решительно злобное, непомерно честолюбивое, мстительное и знойно завистливое... он ненавидел происхождение свое... никого не любил, кроме себя, уважал же себя до странности высоко. Просвещение видел в хорошем платье, в чистых манишках и в вычищенных сапогах» [14].

Нравственный урод, низкий и опустошенный, имел свою лакейскую логику и диалектику, циничную и гибкую, оправдывающую любую подлость и мерзость. Если добавить сюда его внешний вид («с зачесанными гребешком височками и со взбитым маленьким хохлом»), то предстанет яркая личность во всем многообразии проявлений эпилептических изменений: услужливость, раболепная покорность, елейная мягкость внешне, искусственная сердечность и искренность, злобность, педантичность, вязкость мышления, снижение интеллекта, «слова благочестия на устах и избыток подлости в душе» и прочие характеристики, свойственные пациентам с падучей болезнью.

Нельзя не обратить внимание на то, что Смердякову одновременно были свойственны жеманство и манерничанье и «отвратительная фамильярность», «необъятное и оскорбленное самолюбие», которое вместе с любовью и исключительным уважением к собственной персоне несколько сродни эгоцентризму, умение притворно «лежать в падучей» («крик эпилептика», корчи и судороги, пена у рта, но никаких (!) повреждений при падении в погреб — «сберег Господь»). Следовательно, у Смердякова, страдавшего эпилептическими припадками, внятно прослеживаются изменения личности по эпилептическому типу, а также отдельные черты демонстративной (истерической) личности.

Таким образом, в романе «Братья Карамазовы» гениальный писатель представил череду поразительно ярких, объемно-выразительных, правдиво-достоверных, клинически узнаваемых, порою неприятных и одиозных в многообразии болезненных проявлений литературных персонажей. Последние своим своеобразием и оригинальностью, наглядностью и красноречивостью, достоверностью и убедительностью обязаны как удивительной наблюдательности блестящего романиста, так и своеобразием его творческой фантазии и художественного почерка. Ф.М. Достоевский при изображении болезненного состояния не игнорировал и сведения медицинской науки. Поэтом врач А.Ф. Благодеров о галлюцинациях у И.Ф. Карамазова отзывался так: «естественно» и «поразительно верно», «натурально», «художественно» [2]. Л.П. Гроссман приводит воспо-

минания доктора С.Д. Яновского, у которого писатель лечился по поводу эпилепсии. Ф.М. Достоевский не только много беседовал с ним о нервных болезнях: «...Федор Михайлович часто брал у меня книги медицинские, особенно... о болезнях мозга и нервной системы, о болезнях душевных и развитии черепа, по старой, но в то время бывшей в ходу, системе Галля» [13].

Распознавание неврологической и психиатрической патологии у персонажей Ф.М. Достоевского по разным причинам часто сопряжено со значительными трудностями. С одной стороны, при описании значимых событий, подробностей быта, церковных обрядов, судебных заседаний, изображении болезненных состояний писатель учитывал мнение врачей, пользовался указаниями юристов А.Ф. Кони и А.А. Штакеншнейдера, представителей духовенства, справлялся с медицинской и психиатрической литературой. Но, с другой стороны, при создании каждого из своих персонажей Ф.М. Достоевский использовал не один, а множество прототипов, черты которых служили ему отправной точкой для дальнейшей причудливой творческой фантазии, нередко трудно предсказуемой. Кроме того, в последний период, к которому относится и создание романа «Братья Карамазовы», Ф.М. Достоевский «особенно любил противоречия» и даже «странности» в своих построениях, считая, что не все должно быть с первого взгляда общедоступным и удобопонятным и что автор имеет право недоговаривать и интриговать. «Пусть потрудятся сами читатели», — пишет он...» [13]. В связи с этим возникали дополнительные сложности при ретроспективном анализе характеров, персонажей и их типологии, запечатленной клинической патологии.

Вот почему значительные трудности могут представлять попытки сближения характера поведения, психологического облика литературных героев с современными представлениями о тех или иных нервных или душевных свойствах и качествах личности, особенностях неврологического и (или) психиатрического статуса.

К. Леонгарду принадлежит дискуссионное утверждение о том, что персонажи Достоевского не патологические, а нормальные, хотя и акцентированные: «поведение всех его героев есть поведение людей совершенно нормальных». По его мнению, «ананкастические, паранойяльные и истерические черты могут быть присущи, в какой-то мере, собственно, любому человеку, но проявления их так ничтожны, что они ускользают от наблюдения. При большей выраженности они накладывают отпечаток на личность как таковую и, наконец, могут приобретать патологический характер, разрушая структуру личности» [11].

Однако перечень акцентированных, по Леонгарду, личностей и диагнозов, которые он поставил персонажам романа «Братья Карамазовы», в известной степени напоминает оглавление из учебника по психиатрии: личности демонстративные (Федор Павлович, Смердяков, кликуши), возбудимые (Дмитрий Федорович), гипертимические (Катерина Осиповна, Хохлякова), экзальтированные (Катерина Ивановна), экзальтированно-демонстративные (штабс-капитан Снегирев), интравертированные (Иван Павлович). Он утверждал, что Иван Павлович «весьма близок к душевному заболеванию», а под конец становится «на самом деле психически больным» или дело ограничивается лишь «нервной горячкой». На страницах монографии фигурируют такие диагнозы, как «...тяжелый истерический психопат», «эпилептоидная психопатия», «эпилепсия» и др.

Правомерно ли пациентов с такими выраженными особенностями личности и поведения и такими диагнозами, способных на обман, предательство, подлые и низкие поступки, изнасилование умалишенной и убийство, полагать людьми совершенно здоровыми, у которых структура личности не подвергается разрушению?

Возможно, что причиной разночтений является то обстоятельство, что К. Леонгард главным образом рассматривал личности акцентированные (с усилением одной или нескольких

черт характера) как вариант нормы [11]. Ф.М. Достоевский же воссоздал и живописал выраженную патологию личности, которая сопутствовала всем или многим этапам онтогенеза, могла носить врожденный (конституциональный) характер, быть компенсированной или декомпенсированной. Поэтому П.Б. Ганнушкин настаивал: «не важно, какие черты личности имеются у индивида, а важно какие черты проявляются вовне» [12].

К. Леонгард утверждал, что, наделив многих своих персонажей эпилептическими припадками, Ф.М. Достоевский «не наделил их чертами эпилептических или эпилептоидных личностей» [11]. Трудно согласиться, что Смердяков, в частности, начисто лишен таких черт.

Чем может объясняться пристальное внимание и неподдельный интерес изрядного числа отечественных и зарубежных писателей к личностям с теми или иными особенностями нервно-психической деятельности, в разной степени интеллектуально и морально-этически деформированным, может быть, деградирующим?

Чем объяснить, что «любимые герои» у Ф.М. Достоевского те, которые, по утверждению Н.К. Михайловского, держатся «на грани ума и безумья»? Во-первых, это может объясняться особенностями личности. Ф.М. Достоевский признавался: «Везде-то и во всем я до последнего предела дохожу, всю жизнь за черту переходил». Во-вторых, он полагал, что основная мысль искусства XIX столетия — «восстановление погибшего человека, оправдание униженных и всеми отринутых парий общества». В его понимании прекрасный человек — это защитник больных, униженных, оскорбленных, покровитель «падших». «Отзывчивость» Ф.М. Достоевский считал «главнейшей способностью нашей национальности...». В-третьих, важнейшими темами у Ф.М. Достоевского были «право сильной личности переступить через кровь во имя всеобщего блага, возможность строить счастье масс на страдании замученного ребенка...», что уже «...на грани ума и безумья» [13].

Нельзя исключить, что все необычное и выходящее за рамки повседневно-будничных событий, порочное и запретное подчас вызывает непреодолимый и даже болезненный интерес, представляется более ярким и красочным, воспринимается как оригинальность, смелость, неординарность.

Пристальное внимание Ф.М. Достоевского, в частности к полиморфным клиническим проявлениям диссоциативно-конверсионного расстройства и психопатий, может находить объяснение в том, что любой человек при достаточной силе переживаний способен на истерическую реакцию [19]. А «достаточной силы переживаний» у литературных героев Достоевского было избыточно.

Одним из объяснений повышенного интереса Ф.М. Достоевского к проблеме душевного здоровья может быть его заболевание и сравнительно более глубокое знание этой проблемы.

Возможно, что неизъяснимая притягательность художественных образов у Ф.М. Достоевского кроется еще и в том, что автор через своих персонажей пытался постичь и познать «тайну бытия человеческого», которая «не в том, чтобы только жить, а в том, для чего жить».

Ретроспективное изучение неврологического и психического «здоровья» литературных персонажей многих произведений известных отечественных и зарубежных авторов позволяет лучше узнать историю становления клинической медицины и врачебного искусства, по достоинству оценить исключительную клиническую наблюдательность врачей и писателей прежних эпох. Несомненно, такой анализ всегда носит характер предположительной диагностики и может служить предметом научной дискуссии. Тем более что расстройства личности, по мнению многих психиатров, являются наименее изученной и спорной проблемой пограничной психиатрии и в настоящее время.

1. Батюто АИ. Послесловие. В кн.: Ф.М. Достоевский. Братья Карамазовы. Собрание сочинений в 15 томах. Т. 9. Ленинград: Наука; Ленинградское отделение; 1991. С. 618–27. [Batyuto AI. Epilogue. In: Dostoevskii FM. *Brat'ya Karamazovy* [Brothers Karamazov]. Collected works in 15 vol. Leningrad: Nauka; Leningradskoe otdelenie; 1991. Vol. 9. P. 618–27.]
2. Ветловский ВЕ. Послесловие. В кн.: Ф.М. Достоевский. Братья Карамазовы. Собрание сочинений в 15 томах. Т. 9. Ленинград: Наука; Ленинградское отделение; 1991. С. 607–18. [Vetlovskii VE. Epilogue. In: Dostoevskii FM. *Brat'ya Karamazovy* [Brothers Karamazov]. Collected works in 15 vol. Leningrad: Nauka; Leningradskoe otdelenie; 1991. Vol. 9. P. 607–18.]
3. Долинин АА. Послесловие. В кн.: Ф.М. Достоевский. Братья Карамазовы. Собрание сочинений в 15 томах. Т. 9. Ленинград: Наука; Ленинградское отделение; 1991. С. 627–30. [Dolinin AA. Epilogue. In: Dostoevskii FM. *Brat'ya Karamazovy* [Brothers Karamazov]. Collected works in 15 vol. Leningrad: Nauka; Leningradskoe otdelenie; 1991. Vol. 9. P. 627–30.]
4. Рюриков БС. Послесловие. В кн.: Ф.М. Достоевский. Братья Карамазовы. Москва: Современник; 1981. С. 512–39. [Ryurikov BS. Epilogue. In: Dostoevskii FM. *Brat'ya Karamazovy* [Brothers Karamazov]. Moscow: Sovremennik; 1981. P. 512–39.]
5. Фридлиндер ГМ. Послесловие. В кн.: Ф.М. Достоевский. Братья Карамазовы. Собрание сочинений в 15 томах. Т. 9. Ленинград: Наука; Ленинградское отделение; 1991. С. 574–589; 604–7. [Fridlender GM. Epilogue. In: Dostoevskii FM. *Brat'ya Karamazovy* [Brothers Karamazov]. Collected works in 15 vol. Leningrad: Nauka; Leningradskoe otdelenie; 1991. Vol. 9. P. 574–589; 604–7.]
6. Фридлиндер ГМ, Кипко ЕИ. Послесловие. В кн.: Ф.М. Достоевский. Братья Карамазовы. Собрание сочинений в 15 томах. Т. 9. Ленинград: Наука; Ленинградское отделение; 1991. С. 589–604. [Fridlender GM, Kipko EI. Epilogue. In: Dostoevskii FM. *Brat'ya Karamazovy* [Brothers Karamazov]. Collected works in 15 vol. Leningrad: Nauka; Leningradskoe otdelenie; 1991. Vol. 9. P. 589–604.]
7. Муратов ВА. Типы вырождения в «Братьях Карамазовых» Достоевского. Отчеты о заседаниях общества невропатологии и психиатрии при Московском университете за 1897–1898; 1898–1899; 1899–1900. Типоитография Г.И. Простакова; 1901. С. 210–211. [Muratov VA. Degeneration types in «Brothers Karamazov» of Dostoyevsky. *Otchet'y o zasedaniyakh obshchestva nevropatologii i psikhiiatrii pri Moskovskom universitete za 1897–1898; 1898–1899; 1899–1900* [Reports on meetings of society of neuropathology and psychiatry at the Moscow university for 1897–1898; 1898–1899; 1899–1900]. Tipolitografiya G.I. Prostakova; 1901. P. 210–211.]
8. Достоевский ФМ. Братья Карамазовы. Собрание сочинений в 15 томах. Т. 9. Ленинград: Наука; Ленинградское отделение; 1991. С. 570. [Dostoevskii FM. *Brat'ya Karamazovy* [Brothers Karamazov]. Collected works in 15 vol. Leningrad: Nauka; Leningradskoe otdelenie; 1991. Vol. 9. P. 570.]
9. Дубинин АМ. Об интеллектуальной недостаточности психопатов. Труды Института им. П.Б. Ганнушкина. Москва: Изд-во Науч.-исслед. невропсихиатрического ин-та им. Ганнушкина; 1939;(3):267–77. [Dubinin AM. *About intellectual insufficiency of psychopaths. Trudy Instituta im. P.B. Gannushkina* [Institute works of P. B. Gannushkin]. Moscow: Izd-vo nauch.-issled. nevropsikhiatricheskogo in-ta im. Gannushkina; 1939;(3):267–77.]
10. Гульдман ВВ. Вопросы мотивации общественно-опасных действий при психопатиях. В кн.: Психопатии и психопатоподобные состояния в судебно-психиатрической практике. Москва: Всесоюз. науч.-исслед. ин-т общей и судебной психиатрии им. В.П. Сербского; 1982. С. 23–9. [Gul'dan VV. Questions of motivation of public and dangerous actions at the psychopatiyakh. In: *Psikhopatii i psikhopatopodobnye sostoyaniya v sudebno-psikhiatricheskoi praktike* [Psychopatiya and psikhopatopodobny states in forensic-psychiatric practice]. Moscow: Vsesoyuz. nauch.-issled. in-t obshchei i sudebnoi psikhiiatrii im. V.P. Serbskogo; 1982. P. 23–9.]
11. Леонгард К. Акцентуированные личности. Киев: Высшая школа; 1981. 392 с. [Leongard K. *Aktsentuirovannyye lichnosti* [Aktsentuirovanny persons]. Kiev: Vysshaya shkola; 1981. 392 p.]
12. Ганнушкин ПБ. Избранные труды. Москва: Медицина; 1964. С. 170–1. [Gannushkin PB. *Izbrannyye Trudy* [Chosen works]. Moscow: Meditsina; 1964. P. 170–1.]
13. Гроссман ЛП. Достоевский. Изд. 2-е. Москва: Молодая гвардия; 1965. 606 с. [Grossman LP. *Dostoevskii*. 2nd ed. Moscow: Molodaya gvardiya; 1965. 606 p.]
14. Достоевский ФМ. Братья Карамазовы. Москва: Современник; 1981. 542 с. [Dostoevskii FM. *Brat'ya Karamazovy* [Brothers Karamazov]. Moscow: Sovremennik; 1981. 542 p.]
15. Нечипоренко ВВ, Шамрей ВК. Суицидология: вопросы клиники, диагностики и профилактики. Санкт-Петербург: ВМА им. С.М. Кирова; 2007. 528 с. [Nechiporenko VV, Shamrei VK. *Suitsidologiya: voprosy kliniki, diagnostiki i profilaktiki* [Suicidology: questions of clinic, diagnostics and prevention]. St-Petersburg: VMA im. S.M. Kirova; 2007. 528 p.]
16. Достоевский ФМ. Бесы. Ф.М. Достоевский. Собрание сочинений в 15 томах. Т. 7. Ленинград: Наука; Ленинградское отделение; 1990. 848 с. [Dostoevskii FM. *Besy* [Demons]. Dostoevskii FM. Collected works in 15 vol. Leningrad: Nauka; Leningradskoe otdelenie; 1991. Vol. 7. 848 p.]
17. Блуменау ЛВ. Истерия и ее патогенез. Ленинград: Изд-во П.П. Сойкина; 1926. 77 с. [Blumenau LV. *Isteriya i ee patogenez* [Hysteria and it patogenez]. Leningrad: Izd-vo P.P. Soikina; 1926. 77 p.]
18. Мифы народов мира. Энциклопедия. В 2 т. Т. 1. Москва: Советская энциклопедия; 1980. С. 210. [Mify narodov mira [Myths of people of the world]. Encyclopedia. In 2 vol. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1980. Vol. 1. P. 210.]
19. Кречмер Э. Об истерии. Пер. с нем. Санкт-Петербург; 1996. 130 с. [Krechmer E. *Ob isterii* [About hysteria]. Translation from German. St-Petersburg; 1996. 130 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.

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

в Научной электронной библиотеке «Киберленинка»: <http://cyberleninka.ru>

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