

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

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

EDITORIAL BOARD

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

2015, том 7, № 4

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

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

Неврология, психиатрия, психосоматика.
2015;7(4):1–121.

Отпечатано в типографии ООО «Деком».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

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

на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

Л Е К Ц И Я

Табеева Г.Р., Муранова А.В., Кострыгина Е.Н., Сергеев А.В.

Мигрень и артериальная гипертензия	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

Житкова Ю.В.

Клинико-этиологические ассоциации при хронической ишемии головного мозга	11
--	----

*Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М.,
Строцкая И.Г., Дутова Н.Е., Алексеева О.В., Шаповалова Е.А.*

Встречаемость аномалии Арнольда—Киари в практике невролога	18
--	----

Вышлова И.А., Стародубцев А.И., Карнов С.М.

Применение йоги и чжень-цзю-терапии в комплексном лечении больных с хронической неспецифической болью в нижней части спины	23
---	----

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

Долгова С.Г., Котов А.С., Матюк Ю.В., Борисова М.Н., Пантелеева М.В., Шаталин А.В.

Острая мозжечковая атакия у молодой женщины: энцефалопатия Вернике?	27
---	----

Евзиков Г.Ю., Фарафонов А.В., Алибеков Н.Н., Панина Т.Н.

Особенности клинического течения гемангиобластомы спинного мозга, осложнившейся гематомиелией и субарахноидальным кровоизлиянием	33
---	----

Калинин М.Н., Хасанова Д.Р., Ибатуллин М.М., Курадо А.Т., Яушева Л.М., Рахимов И.Ш.

Необычная причина инсульта: церебральная дуральная артериовенозная фистула	37
--	----

О Б З О Р Ы

Савелло А.В., Свистов Д.В., Сорокоумов В.А.

Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта: современное состояние и перспективы	42
--	----

Громова Д.О., Захаров В.В.

Нарушения глотания после инсульта	50
---	----

Вахнина Н.В., Милованова О.В., Гринюк В.В.

Неврологические расстройства у больных артериальной гипертензией	57
--	----

Трофимова Н.В., Преображенская И.С.

Некоторые аспекты лечения когнитивных нарушений: цитиколин — фармакологические характеристики, возможные преимущества, аспекты применения	65
--	----

Чечет Е.А., Исайкин А.И.

Ведение пациентов с головной болью и цервикалгией в амбулаторной практике	71
---	----

Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В., Борисова М.Н.

Нейротоксичность общих анестетиков: современный взгляд на проблему	78
--	----

Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тер-Ованесова Н.Э., Тараповская А.В.

Клинический спектр недементных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения	83
--	----

Громова О.А., Пронин А.В., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р.

Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов.....	92
--	----

Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А.

Неспецифическая люмбалгия: причины, клиника, диагностика, лечение	101
---	-----

Белова А.Н., Шакурова Д.Н., Гаязова Е.В.

Нафтидрофурил в терапии цереброваскулярных заболеваний: обзор литературы и собственные наблюдения	110
---	-----

И Н Ф О Р М А Ц И Я

Фонякин А.В.

Актуальные вопросы эффективности и безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина в реальной клинической практике	116
---	-----

LECTURE

Tabeeva G.R., Muranova A.V., Kostrygina E.N., Sergeev A.V.

Migraine and hypertension	4
---------------------------------	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Zhitkova Yu.V.

Clinical and etiological associations in chronic cerebral ischemia	11
--	----

*Kantimirova E.A., Shnaider N.A., Petrova M.M., Strotskaya I.G.,
Dutova N.E., Alekseeva O.V., Shapovalova E.A.*

The incidence of Arnold-Chiari malformation in neurological practice	18
--	----

Vyshlova I.A., Starodubtsev A.I., Karpov S.M.

Use of yoga and zhen-jiu (acupuncture) therapy in the combination treatment of patients with chronic nonspecific low back pain	23
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Dolgova S.G., Kotov A.S., Matyuk Yu.V., Borisova M.N., Panteleeva M.V., Shatalin A.V.

Acute cerebellar ataxia in a young woman: Wernicke's encephalopathy?	27
--	----

Evzikov G.Yu., Farafontov A.V., Alipbekov N.N., Panina T.N.

Clinical features of spinal cord hemangioblastoma complicated by hematomyelia and subarachnoid hemorrhage: Description of a clinical case and review of literature	33
---	----

Kalinin M.N., Khasanova D.R., Ibatullin M.M., Kurado A.T., Yausheva L.M., Rakhimov I.Sh.

The unusual cause of stroke: Cerebral dural arteriovenous fistula	37
---	----

REVIEWS

Savello A.V., Svistov D.V., Sorokoumov V.A.

Endovascular treatments for ischemic stroke: Present status and prospects	42
---	----

Gromova D.O., Zakharov V.V.

Dysphagia after stroke	50
------------------------------	----

Vakhnina N.V., Milovanova O.V., Grinyuk V.V.

Neurological disorders in hypertensive patients	57
---	----

Trofimova N.V., Preobrazhenskaya I.S.

Some aspects of treatment for cognitive impairments. Cytocolin: pharmacological characteristics, possible benefits, aspects of use	65
---	----

Chechet E.A., Isaikin A.I.

Management of patients with headache and cervicgia in outpatient practice	71
---	----

Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lugovoy A.V., Borisova M.N.

Neurotoxicity of general anesthetics: A modern view of the problem	78
--	----

Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O., Ter-Ovanesova N.E., Tarapovskaya A.V.

The clinical spectrum of non-dementia cognitive impairment: Subjective mild-to-moderate disorders	83
---	----

Gromova O.A., Pronin A.V., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Grishina T.R.

Neurotrophic and antioxidant potential of neuropeptides and trace elements	92
--	----

Isaikin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A.

Nonspecific low back pain: Causes, clinical picture, diagnosis, and treatment	101
---	-----

Belova A.N., Shakurova D.N., Gayazova E.V.

Possibilities of using naftidrofuryl in the therapy of cerebrovascular diseases: Literature review and the authors' observations	110
---	-----

INFORMATION

Fonyakin A.V.

Topical issues of the efficiency and safety of using the first direct thrombin inhibitor in real clinical practice	116
--	-----

Табеева Г.Р., Муранова А.В., Кострыгина Е.Н., Сергеев А.В.

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

Мигрень и артериальная гипертензия

Проблема ассоциации мигрени с артериальной гипертензией (АГ) продолжает изучаться. Несмотря на многочисленные исследования, до конца не выяснена взаимосвязь отдельных типов мигрени (мигрень с аурой и мигрень без ауры) с АГ. Этот вопрос особенно актуален, поскольку данные формы различаются как клинически, так и патофизиологически. Еще более важными являются анализ и прогнозирование связей между мигренью и сердечно-сосудистыми заболеваниями – ССЗ (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца). Обзор посвящен клиническим и патофизиологическим особенностям взаимодействия АГ и мигрени. Доказана анатомо-функциональная связь между антиноцицептивной системой и контролем регуляции артериального давления (АД). Выдвинуто предположение, что повышение болевого порога не является следствием именно АГ как заболевания, а обусловлено феноменом гипалгезии, ассоциированной с повышением АД. Фактом, подтверждающим связь мигрени с АГ и эндотелиальной дисфункцией, является эффективность антигипертензивных средств. Выявление групп пациентов с мигренью и высоким риском развития ССЗ позволит своевременно проводить раннюю первичную профилактику и терапию. Введение стратификационного подхода на этапах диагностики может привести к снижению как заболеваемости ССЗ, так и смертности от них.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; мигрень; гипалгезия; центральная сенситизация; эндотелиальная дисфункция.

Контакты: Екатерина Николаевна Кострыгина; KostryginaKaterina@mail.ru

Для ссылки: Табеева ГР, Муранова АВ, Кострыгина ЕН, Сергеев АВ. Мигрень и артериальная гипертензия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):4–10.

Migraine and hypertension

Tabeeva G.R., Muranova A.V., Kostrygina E.N., Sergeev A.V.

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

Investigations of a relationship between migraine and hypertension are being continued. In spite of numerous studies, the association of some types of migraine (migraine with aura and migraine without aura) with hypertension has not been fully elucidated. This issue is particularly relevant since these forms differ both clinically and pathophysiologically. Of even greater importance are the analysis and prediction of associations between migraine and cardiovascular diseases (ischemic stroke, myocardial infarction, coronary heart disease). The review deals with the clinical and pathophysiological features of the relationship between hypertension and migraine. There is evidence for the anatomic and functional correlation between the antinociceptive system and blood pressure (BP) regulation control. It has been speculated that the increase in pain threshold is not the result of just hypertension as a disease, but it is caused by elevated BP-related hypalgesia. The efficacy of antihypertensive drugs is the fact that supports the association between hypertension and endothelial dysfunction. Identification of groups of patients having migraine and a high cardiovascular risk will allow timely early primary prevention and therapy. Introduction of a stratification approach at diagnostic stages may cause a reduction in cardiovascular morbidity and mortality rates.

Key words: hypertension; migraine; hypalgesia; central sensitization; endothelial dysfunction.

Contact: Ekaterina Nikolaevna Kostrygina; KostryginaKaterina@mail.ru

For reference: Tabeeva GR, Muranova AV, Kostrygina EN, Sergeev AV. Migraine and hypertension. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):4–10.

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

Взаимосвязь мигрени и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) изучается в течение многих лет. В 1975 г. был опубликован системный обзор, в котором показано достоверное увеличение риска развития ишемического инсульта у молодых женщин с мигренью на фоне курения и приема оральных гормональных контрацептивов [1]. В последующем были получены убедительные данные, доказывающие, что мигрень с аурой (МА) является самостоятельным фактором риска развития ишемического инсульта, субклинического поражения белого вещества головного мозга и ретинопатии, что особенно выражено у женщин молодого воз-

раста [2–4]. Последние результаты клинических и эпидемиологических исследований показывают, что МА является фактором риска не только ишемического поражения головного мозга, но и ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и стенокардии. При этом повышение риска развития кардиоваскулярной патологии отмечено и у пациентов с мигренью без ауры (МБА), а также в мужской популяции [5]. Несмотря на длительную историю изучения взаимосвязи мигрени и артериальной гипертензии (АГ), полученные результаты противоречивы и требуют дальнейшего углубленного исследования и интерпретации.

В последние годы активно обсуждается роль дисфункции эндотелиальной и ренин-ангиотензиновой системы (РАС) как общего патогенетического механизма мигрени и ССЗ. Подтверждением данной гипотезы являются результаты современных популяционных исследований, указывающие на достоверную ассоциацию МА с АГ, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и гиперлипидемией [6]. На основании этих результатов можно предположить роль специфических генотипов, связанных с повышенным риском развития ССЗ.

Выявление точных механизмов и предикторов взаимосвязи различных форм мигрени и ССЗ крайне важно для практической медицины. Определение подгрупп пациентов с мигренью и высоким риском развития ССЗ позволит проводить своевременную диагностику, раннюю первичную профилактику и терапию, что приведет к снижению как заболеваемости, так и смертности от ССЗ и при этом позволит избежать необоснованного страха и переживаний у пациентов с мигренью, у которых нет повышенного риска развития ССЗ. Учитывая, что некоторые группы анальгетиков могут быть причиной ишемических осложнений, выделение групп риска пациентов с мигренью и целевой подход к назначению препаратов могут значительно снизить количество данных нежелательных реакций (НР). Известно, что частота приступов МА связана с выраженностью ишемических изменений головного мозга. Можно предположить, что изменение показаний и своевременное назначение профилактической терапии приведут к снижению риска развития ишемического инсульта.

В данном обзоре будут рассмотрены вопросы взаимосвязи головной боли и мигрени с повышением артериального давления (АД) как одним из основных факторов развития ишемического поражения головного мозга.

Согласно Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3 бета, 2013), головная боль при АГ относится к вторичным головным болям, связанным с метаболическими расстройствами [7]. На практике данный тип головной боли является достаточно редким. Результаты многочисленных исследований убедительно доказывают, что легкое и умеренное повышение АД не может быть причиной головной боли [8, 9]. Классическим примером головной боли, связанной с повышением АД, является острая гипертензивная энцефалопатия. Имеется соглашение, зафиксированное в МКГБ-3, в соответствии с которым АГ легкой и умеренной выраженности не является причиной головной боли. Только некоторые редкие специфические формы тяжелой АГ рассматриваются как возможные причины развития головной боли [7]. В то же время большинство данных указывает на взаимосвязь первичной головной боли, в частности МА, с риском развития, тяжестью и течением АГ. Антигипертензивные средства нескольких групп успешно используются для профилактической терапии мигрени. Эффективность бета-блокаторов (метопролол, пропранолол), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (лизиноприл), ингибиторов ангиотензина (АТ) 1 (кандесартан) в превентивной терапии мигрени доказана результатами многочисленных плацебоконтролируемых исследований [10]. Анатомо-физиологическая близость ноцицептивных механизмов и механизмов регуляции АД в пределах мозгового ствола (околоводопроводное серое вещество и ростральные отделы продолговатого моз-

га) может объяснять взаимосвязь мигрени и АГ, а также эффективность гипотензивных средств.

Головная боль и АГ

Впервые предположение о возможной связи головной боли и АГ было сделано Т.С. Janeway еще в 1913 г. [11]. После выхода этой классической работы взаимоотношения АД и головной боли стали предметом особого внимания на протяжении последующих десятилетий [12, 13]. Наблюдения в повседневной клинической практике выявляли случаи сочетания головной боли и умеренного повышения АД. Долгое время считалось, что головная боль является одним из самых ярких маркеров повышения АД. Однако клинические исследования зачастую давали противоречивые результаты и не выявляли связи между головной болью и подъемом АД [14]. В то же время, по данным некоторых исследований, наблюдалась более высокая частота головной боли [13] и мигрени [15] у пациентов с АГ. Другие исследования демонстрировали преобладание более высоких цифр АД у пациентов с периодической головной болью и мигренью по сравнению с пациентами без головной боли [16, 17].

Одно из первых специальных исследований сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с головной болью включало 1343 (399 мужчин и 944 женщины) пациентов в возрасте 15–64 лет [16]. По сравнению с общей популяцией у пациентов с головной болью (как мужчин, так и женщин независимо от возраста) в 1,5 раза чаще отмечалась АГ. Высокая частота АГ у лиц с головной болью не была связана с наличием избыточной массы тела. На основании полученных данных было сделано предположение, что головная боль связана с АГ, но не с другими сердечно-сосудистыми факторами риска.

Установлена взаимосвязь хронической боли и АГ. М. von Korf и соавт. [18] проанализировали распространенность хронической боли в спине и коморбидных расстройств у 5692 обследованных. Диагноз АГ значительно чаще встречался у пациентов с хронической болью в спине в течение последних 12 мес по сравнению с лицами без хронической боли. Установлено повышение риска развития АГ у пациентов с хронической суставной болью. Результаты популяционного исследования у более 12 тыс. пожилых пациентов показали, что страдающие рецидивирующими болевыми синдромами (42%) значительно чаще имели АГ (45%), чем не страдающие этими синдромами (31%) [19]. Сходные результаты связи между хронической болью и АГ получены в датском исследовании. Так, боль в спине и шее в течение последнего на момент исследования месяца выявлялась чаще у лиц с АГ независимо от пола и возраста [20]. Более того, предполагается, что влияние хронической боли на АГ носит дозозависимый характер. Например, анализ пациентов с различными болевыми синдромами показал, что АГ выявлялась значительно чаще у лиц с сочетанием ревматоидного артрита и фибромиалгии и с более высокой интенсивностью боли [21]. Анализ данных Фрэммингемского исследования также подтверждает дозозависимое влияние хронической боли на АГ. Выявлена линейная зависимость между количеством зон, вовлеченных в скелетно-мышечный болевой синдром, и более высоким уровнем АД [22]. У лиц с верифицированным диагнозом АГ также выявляется более высокая частота хронических болевых синдромов [23].

Кроме популяционных исследований, интересные данные получены при анализе статистики специализированных клиник боли. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 300 пациентов с хронической болью, обратившихся в различные клиники боли, и 300 пациентов без боли, наблюдавшихся у специалистов общей клинической практики [24]. АГ диагностирована у 39% пациентов с хронической болью и только у 21% в группе сравнения ($p < 0,001$). Если распространенность АГ в общей практике была сопоставима с популяционной, то в группе пациентов с хронической болью она была значительно выше как у мужчин, так и у женщин. Интересно, что у женщин, не страдающих болью, АГ встречалась реже, чем у мужчин. При этом женщины с хронической болью непропорционально чаще имели АГ. Анализ группы с хронической болью выявил, что интенсивность болевого синдрома была значимым предиктором АГ независимо от влияния классических факторов риска, в том числе возраста, расы и семейного анамнеза АГ.

Эпидемиология

Первые эпидемиологические аспекты взаимосвязи мигрени и АГ были изучены в норвежском проспективном популяционном исследовании ($n=22\ 685$) [25]. В процессе 11-летнего наблюдения проводилось систематическое измерение уровня АД и оценивался риск развития немигренозной головной боли и приступов мигрени. Была выявлена достоверная закономерность снижения риска формирования немигренозной головной боли при повышении систолического АД (САД) до 150 мм рт. ст. и выше, т. е. получены обратные соотношения между уровнем САД и головной болью.

В течение последних 15–20 лет выполнены различные по дизайну исследования, посвященные взаимосвязи мигрени и АГ. В одних исследованиях выявлена положительная корреляция между уровнем АД и мигренью, в других показано, что лица с мигренью имели более низкое САД и низкое среднее АД, при этом отмечалось достоверное снижение частоты мигрени с увеличением САД [26]. Возможные причины таких противоречий кроются в различиях дефиниций мигрени и АГ, процедур измерения АД, а также размеров выборки. Методы сравнения в этих исследованиях также различаются: в некоторых случаях сравнивают мигрень с САД или диастолическим АД (ДАД) отдельно, в других проводится комбинированный совместный анализ САД и ДАД.

Подробное изучение ассоциации между АД и головной болью проведено в ходе популяционных проспективных исследований Nord-Trøndelag в Норвегии (The HUNT studies) [27–29]. Первое исследование (HUNT-1) выполнено в 1984–1986 гг., основными предметами изучения были АГ, СД и параметры качества жизни. Второе исследование (HUNT-2) проводилось в 1995–1997 гг. и включало 13 вопросов, связанных с головной болью. В третьем исследовании (HUNT-3), выполненном в 2006–2008 гг., проанализирована взаимосвязь АД (САД, ДАД, пульсовое), мигрени и головной боли напряжения. Показано, что у пациентов со средним САД 150 мм рт. ст. и выше риск развития приступов мигрени был на 30% ниже по сравнению с лицами со средним САД менее 140 мм рт. ст. Увеличение ДАД оказалось прямо пропорционально повышению риска немигренозной головной боли, данные закономерности были идентичными у мужчин и женщин, и на них не влиял фактор использова-

ния гипотензивных средств. При этом была выявлена обратная связь между САД и головной болью у женщин. Полученные данные значительно отличались от результатов предшествующих исследований, в которых либо не были выявлены ассоциации, либо показана положительная связь между АД и частотой головной боли. Согласно проспективным наблюдениям, получены убедительные данные, подтверждающие обратную зависимость мигрени и повышения САД и пульсового АД. Одним из возможных объяснений этого может быть лечение собственно АГ у этих пациентов. Между тем такое объяснение не выглядит убедительным, учитывая, что упомянутые закономерности не зависели от использования гипотензивной терапии.

В контексте возможной взаимосвязи ССЗ и мигрени интересны результаты нескольких исследований, в которых проанализирован профиль сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с мигренью. Анализ 10-летнего риска ИМ и коронарной смерти по данным Фрэммингемской шкалы у пациентов с мигренью дал противоречивые результаты. В одном исследовании выявлено повышение риска только при МА, в другом — при МА и МБА, а третьем — только при мигрени в анамнезе, а не при актуальной МА или МБА [30–32]. Вероятно, данные противоречия связаны с определенными методологическими различиями и недостатками: малый размер выборки, неполная объективизация данных о факторах риска, анализ нерандомизированной популяции. С учетом этих противоречий был проведен специальный анализ в рамках масштабного (48 713 пациента старше 20 лет) популяционного исследования HUNT, направленного на изучение связи между головной болью и сердечно-сосудистыми факторами риска [33]. По данным Фрэммингемской шкалы, показано повышение 10-летнего риска развития ССЗ у лиц с немигренозной головной болью (ОР¹ 1,17), МБА (ОР 1,17), но наибольшие значения были получены в группе пациентов с МА (ОР 1,54). При этом показатели факторов риска увеличивались пропорционально частоте приступов головной боли. В группе пациентов с немигренозной головной болью и МБА увеличение риска было связано с факторами образа жизни, курением, высоким индексом массы тела (ИМТ) и низкой физической активностью. Но эти факторы не влияли на доказанную взаимосвязь АГ и МА. Таким образом, все типы головной боли (немигренозная, МБА и МА) ассоциированы с неблагоприятным профилем сердечно-сосудистого риска, но в основе данной взаимосвязи могут лежать различные патофизиологические механизмы.

Специальный анализ связи мигрени с АД и особенно АГ был проведен в рамках популяционного исследования The Reykjavik Study [8].

Использование специальных методологических подходов дало возможность переоценить ассоциацию между мигренью и АГ и стратифицировать данные по полу с одновременным анализом параметров САД, ДАД, среднего и пульсового АД. В исследование было включено 10 366 мужчин и 11 171 женщин. Для диагностики мигрени использовали критерии МКГБ-2. Достоверной ассоциации между АГ и мигренью не найдено.

Однако использование метода логистической регрессии позволило выявить несколько важных закономерностей. Увеличение ДАД на одно стандартное отклонение свя-

¹ ОР — относительный риск.

зано с возрастанием вероятности мигрени у мужчин на 14% ($p=0,11$), а у женщин на 30% ($p<0,001$). Увеличение САД на одно стандартное отклонение сопровождалось снижением вероятности мигрени у мужчин на 19% ($p=0,007$), а у женщин на 25% ($p<0,0001$). Кроме того, при увеличении на одно стандартное отклонение пульсового давления вероятность мигрени снижалась на 13% ($p=0,005$) для мужчин и на 14% ($p<0,0001$) для женщин. Таким образом, для пациентов с мигренью характерно более низкое пульсовое давление, низкое САД и более высокое ДАД по сравнению с контролем.

Суммируя результаты эпидемиологических исследований, можно констатировать, что отношения между уровнем АД и мигренью носят сложный характер и связаны с полом, формой мигрени и отдельными формами АГ. Очевидно, что ДАД позитивно коррелирует с мигренью, причем с меньшим разбросом показателей, что указывает на их более тесную связь. Выявленные закономерности могут объяснить, почему во многих исследованиях отсутствовала ассоциация между АГ и мигренью. Когда имеется систолическая и диастолическая АГ, возможное индивидуальное влияние САД и ДАД на мигрень будет взаимоисключающим, в этих случаях связь с мигренью нивелируется. При отдельном рассмотрении различных форм АГ становится очевидным, что основная зависимость между мигренью и уровнем АД заключается в прямой связи с ДАД и обратной с САД.

Клинические аспекты

Клинические наблюдения указывают на некоторые особенности взаимоотношений мигрени и АГ в зависимости от пола, возраста пациентов, наличия у них факторов риска развития ССЗ, постоянного приема определенных групп лекарственных препаратов и др. Так, С. Tzourio и соавт. [26] установили, что мигрень ассоциирована с лицами женского пола с сопутствующими депрессивными расстройствами и отсутствием эпизодов злоупотребления алкоголем в анамнезе. Данное исследование впервые включало УЗИ-оценку комплекса интима-медиа (КИМ). Установлена тенденция к уменьшению частоты приступов мигрени по мере повышения уровня САД: риск развития мигрени был на 56% ниже у испытуемых с уровнем САД 140 мм рт. ст. по сравнению с теми, у кого уровень САД был ниже 120 мм рт. ст. Данная закономерность наблюдалась независимо от наличия факторов, потенциально влияющих на связь мигрени и АГ (женский пол, депрессивные расстройства в анамнезе, злоупотребление алкоголем). Кроме того, выявлена статистически значимая тенденция ($p=0,001$) к уменьшению частоты приступов мигрени по мере увеличения толщины КИМ. Минимальный риск развития приступов мигрени при повышенном САД (140 мм рт. ст.) продемонстрирован у молодых мужчин, не злоупотребляющих алкоголем, не страдающих депрессивными расстройствами и никогда не получавших антигипертензивную терапию.

Известно, что злоупотребление алкоголем влечет за собой повышение АД, поэтому отсутствие алкогольной зависимости в анамнезе у пациентов с мигренью может гипотетически объяснить более низкие цифры АД. Однако наиболее сильная зависимость между уровнем САД и мигренью была выявлена у пациентов, которые никогда не злоупотребляли алкоголем. Также известно, что депрессия в большей степени распространена среди пациентов с мигренью и

низким уровнем АД. Таким образом, зависимость между высоким САД и мигренью, выявленная у испытуемых без депрессивных расстройств, показывает, что депрессия не является фактором риска ассоциации АГ и мигрени. Среди возможных патофизиологических механизмов, способных объяснить полученные результаты, авторы рассматривают нарушение активности системы кальцитонин-ген-родственного пептида, участвующего в развитии приступа мигрени и одновременно являющегося мощным вазодилататором, влияющим на уровень АД [34].

В многоцентровом проспективном исследовании установлено, что во всех возрастных группах независимо от пола имелось достоверное ($p<0,0002$) уменьшение частоты головной боли по мере повышения уровня САД [35]. Среди возможных механизмов, объясняющих, каким образом повышение АД связано со снижением частоты приступов мигрени, активно обсуждается феномен «гипоалгезии, ассоциированной с повышением АД» (ГАСПАД).

Интересными являются результаты анализа особенностей регуляции АД у пациентов подросткового возраста (13–19 лет) с мигренью. Показано, что лица с высоким САД и пульсовым АД достоверно реже страдали от эпизодической мигрени ($p<0,0001$) независимо от пола. При этом повышение ДАД слабо положительно коррелировало ($p=0,19$) с частотой приступов мигрени [36].

Патофизиологические аспекты

Сегодня не существует единой точки зрения на то, какие именно патофизиологические процессы лежат в основе взаимоотношений мигрени и АД. Наиболее вероятным общим звеном в развитии мигрени, АГ и ССЗ является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий является самым крупным активным эндокринным органом в организме человека и принимает участие во многих регуляторных процессах. Клетки эндотелия регулируют свертывающую систему крови, тонус сосудистой стенки, АД, фильтрационную активность почек, сократительную активность сердца, а также метаболическое обеспечение мозга.

При дисфункции эндотелиальной системы нарушается регуляция баланса вазодилатации — вазоконстрикции. Снижение биодоступности оксида азота (NO) за счет нарушения активности эндотелиальной NO-синтазы, повышение уровня вазоконстрикторов — эндотелина 1 и AT2 — приводит к избыточной выработке провоспалительных цитокинов, активации свободнорадикальных процессов, гиперкоагуляции, повышенной экспрессии молекул адгезии и активации апоптоза [37].

В настоящее время имеется обширная доказательная база наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с мигренью, особенно с МА [38]. Именно нормализация активности эндотелия является одним из объяснений эффективности у пациентов с мигренью лекарственных средств, влияющих на РАС. Ингибиторы АПФ и AT1-рецепторов, снижают уровень AT2, тем самым предотвращая его мощный вазоконстрикторный эффект, уменьшают продукцию активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов, экспрессию молекул адгезии и активность воспалительных реакций в эндотелии [39]. Данные многочисленных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований показывают высокий уровень эффективности лизиноприла, кандесартана и валсартана в профилактике мигрени.

Интересны данные генетических исследований взаимосвязи мигрени и активности АПФ. Было выявлено, что генотип ACE DD у пациентов с мигренью соотносится с увеличением риска развития ССЗ, в том числе АГ [40]. При оценке полиморфизма показано, что при гомозиготном генотипе (DD) гена ACE возрастает уровень АТ2 в сыворотке крови, что сопровождается увеличением частоты приступов мигрени. Более того, встречаемость аллеля D была значительно выше у пациентов с мигренью (25,9%), чем в контрольной группе (12,5%). Предполагается, что аллель D в гене ACE может быть фактором риска развития мигрени, что может объяснять патогенетическую связь между мигренью и активностью АПФ [41].

Особый интерес представляет взаимосвязь систем ноци-, антиноцицепции и механизмов регуляции АД. Около 30 лет назад были проведены первые исследования на животных моделях, в которых показана ассоциация между повышением АД и снижением ответа на болевые стимулы [42]. Подобный феномен также выявляется у людей. Экспериментальные исследования показывают достоверную линейную связь между повышением АД и снижением чувствительности к болевым раздражителям. При этом показатели АД могут оставаться в пределах нормы (139/89 мм рт. ст.) [43, 44]. Таким образом, повышение болевого порога не является следствием именно АГ как заболевания, а предположительно связано с феноменом ГАСПАД. Данный термин предложен S. Ghione [35] в рамках модели взаимодействия систем регуляции АД и модуляции боли.

Феномен ГАСПАД находит убедительное подтверждение в клинической практике. Например, повышение профиля 24-часового АД ассоциировано со снижением болевой чувствительности, а подъем АД покоя у пациентов в предоперационном периоде связан с более низким уровнем постоперационной боли [44]. Еще большее значение эффект ГАСПАД имеет при боли в сердце. Несколько исследований показали, что отсутствие болевого синдрома при безболевой ишемии миокарда может быть объяснено гипалгезией, ассоциированной с повышением АД [45]. Отсутствие боли в этих случаях может потенциально влиять на сроки неотложных мероприятий, ухудшать прогноз и повышать уровень смертности.

Патофизиологической основой феномена ГАСПАД является анатомо-функциональная связь между системами регуляции АД и ноци-, антиноцицепции. Известно, что острая боль активизирует как соматосенсорную, так симпатическую нервную систему, что может приводить к повышению АД. В то же время подъемы АД стимулирует барорецепторы сонной артерии и аорты с последующей активизацией *n. vagus* и *n. tractus solitarius*. Учитывая тесные взаимоотношения этой области с системами нисходящего контроля боли, активизация барорефлекторной дуги и *n. tractus solitarius* может приводить к гипалгезии, что в свою очередь способствует нормализации активности симпатической нервной системы и гомеостатического баланса [46].

Эта модель не позволяет объяснить связь между уровнем АД и хронической болью. В настоящее время предполагается, что хроническая боль влияет на функциональную активность системы регуляции АД. На фоне хронического болевого синдрома и развития центральной сенситизации могут отмечаться изменение чувствительности барорецепторов, а также недостаточность норадренергических влияний в

системе нисходящего болевого контроля. Дисфункция барорефлекторных механизмов, с одной стороны, и нарушение функциональной активности нисходящих антиноцицептивных систем, с другой, могут объяснять увеличение риска развития АГ у пациентов с хронической болью [46]. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с хронической болью подъем АД ассоциирован с повышением интенсивности болевого синдрома. При этом в течение процесса хронизации в зависимости от длительности болевого синдрома отмечается изменение феномена ГАСПАД. При длительности болевого синдрома 6–14 мес между АД покоя и интенсивностью хронической боли фиксируется обратная связь, что напоминает паттерн при острой боли, в то время как у пациентов с хронической болью, длительностью более 28 мес, данная связь носит прямой характер, т. е. повышение АД покоя ассоциируется с увеличением интенсивности болевого синдрома. Таким образом, при хроническом болевом синдроме развивается феномен не гипалгезии, а гипералгезии, ассоциированной с повышением АД [47].

Кроме того, для пациентов с хронической болью в спине, фибромиалгией, синдромом раздраженного кишечника характерны более низкие уровни барорецепторной чувствительности. O.Y. Chung и соавт. [48] показали, что у пациентов с хронической болью в спине значительно ниже уровень вариабельности сердечного ритма в покое и при ортостатической нагрузке. Схожий паттерн вариабельности сердечного ритма обнаружен у пациентов с фибромиалгией [49]. Предполагается, что при хронической боли недостаток парасимпатических влияний может вносить вклад в нарушение активности барорефлекса, дисфункцию связей между системами регуляции АД и ноцицепции с формированием обратного эффекта (гипералгезия) в ответ на повышение АД.

В качестве ведущих нейрохимических агентов феномена ГАСПАД при острой и хронической боли рассматриваются основные ингибиторные нейротрансмиттеры, прежде всего норадреналин (действующий через α_2 -адренергические рецепторы) и эндогенные опиоиды [46]. Экспериментальные исследования у человека с использованием блокады йохимбином доказывают роль α_2 -адренергических рецепторов и норадренергических механизмов при ГАСПАД. Повышение барорецепторной чувствительности в ответ на острые болевые стимулы приводит к отчетливому анальгетическому эффекту, который существенно снижается под влиянием блокаторов α_2 -адренергических рецепторов. Напротив, у пациентов с хронической болью отмечается незначительная прямая связь между барорецепторной чувствительностью и ответом на болевой раздражитель, при этом блокада α_2 -адренорецепторов восстанавливала феномен ГАСПАД, наблюдаемый у здоровых людей в ответ на острую боль. Исследования на моделях животных и у людей также показывают участие эндогенных опиоидов в регуляции феномена ГАСПАД.

Известно, что длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может приводить к увеличению риска АГ. Однако данные исследований показывают, что у пациентов с хронической болью, регулярно использующих НПВП, частота АГ не выше, чем у лиц, не использующих НПВП [50]. Полученные данные подтверждают, что применение НПВП и других анальгетиков не влияет на риск развития АГ.

Другим альтернативным объяснением связи между хронической болью и АГ может быть роль ИМТ и других метаболических факторов. Установлена достоверная положительная связь интенсивности хронической боли с высоким ИМТ [51]. Доказана роль ожирения как независимого фактора риска хронизации мигрени. При этом выявлено, что пациенты с хроническим болевым синдромом имели более высокие показатели АД покоя, ИМТ, уровень глюкозы натощак, холестерина, чем лица контрольной группы. Ассоциация между ИМТ и АГ и метаболическими нарушениями даже в относительно молодых популяциях указывает на то, что эти факторы могут потенциально влиять на риск АГ. Однако сегодня данных, позволяющих обсуждать эти взаимоотношения, явно недостаточно.

Заключение

Таким образом, накопленные в настоящее время клинические, эпидемиологические и экспериментальные данные позволяют говорить о тесных взаимоотношениях болевых синдромов, в частности при мигрени, с уровнем АД. Отличительной особенностью группы пациентов с мигренью является выраженная прямая положительная связь с повышенными значениями ДАД и обратная с уровнем САД. Данная закономерность может быть связана с дисфункцией общих механизмов регуляции боли и АД. Доказана тесная анатомо-функциональная связь между антиноцицептивной системой и контролем регуляции АД. На основании экспериментальных и клинических данных выявлена достоверная ассоциация между повышением АД и снижением ответа на болевые стимулы. При этом показатели АД могут оставаться в пределах нормы (ниже 140/90 мм рт. ст.). Таким образом, повышение болевого порога не является следствием именно АГ как заболевания,

а предположительно связано с феноменом ГАСПАД. Другие особенности выявлены при хроническом болевом синдроме. На фоне хронического болевого синдрома, развития центральной сенситизации отмечаются изменение чувствительности барорецепторов, а также недостаточность норадренергических влияний в системе нисходящего болевого контроля. Эти изменения могут лежать в основе увеличения риска развития АГ у пациентов с хронической болью.

Фактом, подтверждающим связь мигрени с АГ и эндотелиальной дисфункцией, является эффективность антигипертензивных средств. Три группы лекарственных средств: бета-блокаторы (метопролол, пропранолол), ингибиторы АПФ (лизиноприл) и антагонисты АТ2 (кандесартан, валсартан) имеют высокий уровень доказательной эффективности в профилактике мигрени. Однако до сих пор не установлено, почему одни представители данных групп являются эффективными при мигрени, а другие нет.

Проблема ассоциации мигрени с АГ пока не решена. Несмотря на многочисленные исследования, трудно понять взаимосвязь отдельных типов мигрени (МА и МБА) с АГ. Этот вопрос особенно актуален, поскольку данные формы различаются как клинически, так и патофизиологически. Еще более важным являются анализ и прогнозирование связей между мигренью и ССЗ (ишемический инсульт, ИМ, ИБС). Выявление групп пациентов с мигренью и высоким риском развития ССЗ позволит своевременно начинать первичную профилактику и терапию. Введение стратификационного подхода на этапах диагностики может привести к снижению заболеваемости ССЗ и смертности от них. Таким образом, эти и многие другие вопросы требуют дальнейшего уточнения и являются предметом современных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oral contraceptives and stroke in young women: associated risk factors. *JAMA*. 1975 Feb 17;231(7):718-22.
2. Kurth T, Diener HC. Current views of the risk of stroke for migraine with and migraine without aura. *Curr Pain Headache Rep*. 2006 Jun;10(3):214-20.
3. Табеева ГР. Мигрень и инсульт. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):17-22. [Tabeeva GR. Migraine and stroke. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):17-22. (In Russ.)].
4. Яхно НН, Парфенов ВА, Алексеев ВВ. Головная боль при цереброваскулярных заболеваниях. В кн.: Головная боль. Москва: Р-Врач; 2000. С. 73-8. [Yakhno NN, Parfenov VA, Alekseev VV. Headache in cerebrovascular diseases. In: *Golovnaya bol'* [Headache]. Moscow: R-Vrach; 2000. P. 73-8.]
5. Bigal ME, Kurth T, Hu H, et al. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009 May 26;72(21):1864-71. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a71220.
6. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, et al. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):614-20.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
8. Gudmundsson LS, Thorgeirsson G, Sigfusson N, et al. Migraine patients have lower systolic but higher diastolic blood pressure compared with controls in a population-based study of 21 537 subjects. The Reykjavik Study. *Cephalalgia*. 2006 Apr;26(4):436-44.
9. Мамедова ЗД, Фатеева ТГ, Парфенов ВА. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническими кризами. *Неврологический журнал*. 2013;(2):28-31. [Mamedova ZD, Fateeva TG, Parfenov VA. Headaches in patients with arterial hypertension and hypertensive crisis. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2013;(2):28-31. (In Russ.)].
10. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012 Apr 24;78(17):1337-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20.
11. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 1913;(12):755-98.
12. Gardner JW, Mountain GE, Hines EA. The relationship of migraine to hypertension and to hypertension headaches. *Am J Med Sci*. 1940;(200):50-3.
13. Badran RH, Weir RJ, McGuinness JB. Hypertension and headache. *Scott Med J*. 1970 Feb;15(2):48-51.
14. Waters WE. Headache and blood pressure in the community. *Br Med J*. 1971 Jan 16;1(5741):142-3.
15. Markush RE, Karp HR, Heyman A, O'Fallon WM. Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. *Neurology*. 1975 May;25(5):430-5.
16. Cirillo M, Stellato D, Lombardi C, et al. Headache and cardiovascular risk factors: positive association with hypertension. *Headache*. 1999 Jun;39(6):409-16.
17. Merikangas KR, Fenton BT. Comorbidity of migraine with somatic disorders in a large-scale epidemiological study in the United States. In: Olesen J, editor. *Headache classification and epidemiology*. New York: Raven Press; 1994. P. 301-14.
18. Von Korff M, Crane P, Lane M, et al. Chronic spinal pain and physical-mental

- comorbidity in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *Pain*. 2005 Feb;113(3):331-9.
19. Barrag3n-Berlanga AJ, Mejia-Arango S, Gutierrez-Robledo LM. Pain in the elderly: prevalence and associated factors. *Salud Publica Mex*. 2007;49 Suppl 4:S488-94.
20. Hartvigsen J, Christensen K, Frederiksen H. Back and neck pain exhibit many common features in old age: a population-based study of 4,486 Danish twins 70-102 years old. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Mar 1;29(5):576-80.
21. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA) worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004 Apr;31(4):695-700.
22. Leveille SG, Zhang Y, McMullen W, et al. Sex differences in musculoskeletal pain in older adults. *Pain*. 2005 Aug;116(3):332-8.
23. Thommasen HV, Zhang W. Impact of chronic disease on quality of life in the Bella Coola Valley. *Rural Remote Health*. 2006 Apr-Jun;6(2):528. Epub 2006 Jun 5.
24. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in chronic pain patients compared to non-pain general medical patients. *Clin J Pain*. 2005 Mar-Apr;21(2):147-53.
25. Hagen K, Stovner LJ, Vatten L, et al. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):463-6.
26. Tzourio C, Gagniere B, El Amrani M, et al. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia*. 2003 Nov;23(9):914-20.
27. Holmen J, Midthjell K, Bjartveit K, et al. The Nord-Trøndelag health survey 1984-86: purpose, background and methods, participation, nonparticipation and frequency distribution. Verdal: Unit for Health Services Research, National Institute of Public Health; 1990.
28. Hagen K, Zwart JA, Vatten L, et al. Head-HUNT: validity and reliability of a headache questionnaire in a large population-based study in Norway. *Cephalalgia*. 2000 May;20(4):244-51.
29. Fagerh3s CF, Heuch I, Zwart JA, et al. Blood pressure as a risk factor for headache and migraine: a prospective population-based study. *Eur J Neurol*. 2015 Jan;22(1):156-62, e10-1. doi: 10.1111/ene.12547. Epub 2014 Aug 25.
30. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, et al. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):614-20.
31. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*. 2010 Feb 23;74(8):628-35. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0cc8b. Epub 2010 Feb 10.
32. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008 Aug 7;337:a636. doi: 10.1136/bmj.a636.
33. Winsvold BS, Hagenb K, Aamodtb AH, et al. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: The HUNT Study. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):504-11. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03199.x. Epub 2010 Sep 6.
34. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002 Feb;22(1):54-61.
35. Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*. 1996 Sep;28(3):494-504.
36. Tronvik E, Zwart JA, Hagen K, et al. Association between blood pressure measures and recurrent headache in adolescents: cross-sectional data from the HUNT-Youth study. *J Headache Pain*. 2011 Jun;12(3):347-53. doi: 10.1007/s10194-011-0304-x. Epub 2011 Feb 8.
37. Fischer M, Gaul C, Shanib H, et al. Markers of endothelial function in migraine patients: Results from a bi-center prospective study. *Cephalalgia*. 2015 Sep;35(10):877-85. doi: 10.1177/0333102414564890. Epub 2014 Dec 22.
38. Butt JH, Franzmann U, Kruuse C. Endothelial function in migraine with aura - a systematic review. *Headache*. 2015 Jan;55(1):35-54. doi: 10.1111/head.12494. Epub 2014 Dec 24.
39. Ripa P, Ornello R, Pistoia F, et al. The renin-angiotensin system: a possible contributor to migraine pathogenesis and prophylaxis. *Expert Rev Neurother*. 2014 Sep;14(9):1043-55. doi: 10.1586/14737175.2014.946408. Epub 2014 Aug 13.
40. Corvol P, Soubrier F, Jeunemaitre X. Molecular genetics of the renin-angiotensin-aldosterone system in human hypertension. *Pathol Biol (Paris)*. 1997 Mar;45(3):229-39.
41. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, et al. Association of the Insertion/Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett*. 2005 Feb 10;374(2):129-31.
42. Zamir N, Segal M. Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats. *Brain Res*. 1979 Jan 5;160(1):170-3.
43. Sheps DS, Bragdon EE, Gray TF, et al. Relationship between systemic hypertension and pain perception. *Am J Cardiol*. 1992 Nov 16;70(16):3F-5F.
44. France CR, Ditto B. Risk for high blood pressure and decreased pain perception. *Curr Dir Psychol Sci*. 1996;5:120-125.
45. Ditto B, Lavoie KL, Dupuis G, Burelle D. Chest pain is inversely associated with blood pressure during exercise among individuals being assessed for coronary heart disease. *Psychophysiology*. 2007 Mar;44(2):183-8.
46. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004 Jul;28(4):395-414.
47. Bruehl S, Burns JW, McCubbin JA. Altered cardiovascular pain regulatory relationships in chronic pain. *Int J Behav Med*. 1998;5(1):63-75.
48. Chung OY, Bruehl S, Dietrich L, et al. Baroreflex sensitivity associated hypoalgesia in healthy states is altered by chronic pain. *Pain*. 2008 Aug 15;138(1):87-97. doi: 10.1016/j.pain.2007.11.011. Epub 2007 Dec 31.
49. Reyes Del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, et al. Abberances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosom Med*. 2010 Jun;72(5):462-70. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181da91f1. Epub 2010 May 13.
50. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in chronic pain patients compared to non-pain general medical patients. *Clin J Pain*. 2005 Mar-Apr;21(2):147-53.
51. Wood D, Goodnight S, Haig AJ, Nasari T. Body mass index, but not blood pressure is related to the level of pin in persons with chronic pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2011;24(2):111-5. doi: 10.3233/BMR20110284.

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.

Житкова Ю.В.

ГАОУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Россия
420101, Казань, ул. Карбышева, 12а

Клинико-этиологические ассоциации при хронической ишемии головного мозга

Целью данного исследования явилось изучение клинических особенностей хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) в зависимости от ведущего этиологического фактора.

Пациенты и методы. Обследовано 515 пациентов с безынсультным течением ХИГМ: 306 мужчин и 209 женщин в возрасте от 58 до 75 лет с артериальной гипертензией (АГ) без выраженного атеросклероза сосудов головы и шеи ($n=197$); с выраженным атеросклерозом сосудов головы и шеи без АГ ($n=157$); с выраженным атеросклерозом сосудов головы и шеи с АГ ($n=161$). Во всех случаях проводили стандартный неврологический осмотр, оценку когнитивных, аффективных симптомов с помощью набора нейропсихологических шкал, а также оценку нарушений равновесия и ходьбы с помощью шкалы Тинетти.

Результаты и обсуждение. Развитие экстрапирамидного синдрома больше ассоциировалось с АГ или ее сочетанием с атеросклеротическим процессом. У пациентов с атеросклерозом без АГ отмечена более четкая дифференциация клинических синдромов, связанная со стенозами в конкретном сосудистом бассейне, что, вероятно, обусловлено локальным снижением перфузии. Установлена связь АГ с развитием тяжелых когнитивных нарушений (КН), имеющих преимущественно дизрегуляторный нейропсихологический профиль. У пациентов с атеросклерозом без АГ чаще наблюдались эмоциональные нарушения, чем КН, а когнитивный дефект напоминал альцгеймеровский. Применение дифференцированной профилактической и лечебной стратегии, учитывающей ведущий этиологический фактор, позволит предотвратить или значительно уменьшить функциональные ограничения у пациентов с ХИГМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; артериальная гипертензия; атеросклероз сосудов головы и шеи; клинико-этиологические ассоциации.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Житкова Ю.В. Клинико-этиологические ассоциации при хронической ишемии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):11–17.

Clinical and etiological associations in chronic cerebral ischemia

Zhitkova Yu.V

*Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia
12a, Karbyshev St., Kazan 420101*

Objective: to study the clinical features of chronic cerebral ischemia (CCI) in relation to the leading etiological factor.

Patients and methods. Examinations were made in 515 non-stroke CCI patients: 306 men and 209 women aged 58 to 75 years with hypertension and no obvious atherosclerosis of head and neck vessels ($n=197$); with obvious atherosclerosis of head and neck vessels and no hypertension ($n=157$); with obvious atherosclerosis of head and neck vessels and hypertension ($n=161$). In all cases, the investigators performed standard neurological examination and evaluated cognitive, affective symptoms with a set of neuropsychological scales and equilibrium and gait abnormalities with the Tinetti scale.

Results and discussion. The development of extrapyramidal syndrome was more related to hypertension or its concurrence with the atherosclerotic process. The patients with atherosclerosis and no hypertension showed a more distinct differentiation of clinical syndromes, which was associated with stenosis in the specific vascular bed; this was probably due to decreased local perfusion. A relationship was established between hypertension and the development of severe cognitive impairments (CIs) that had predominantly a dysregulation neuropsychological profile. In the patients with atherosclerosis and no hypertension, emotional disorders were more common than CI and the latter resembled Alzheimer's disease. A differentiated prophylactic and therapeutic strategy accounting for the leading etiological factor will be able to prevent or significantly reduce functional limitations in patients with CCI.

Key words: chronic cerebral ischemia; hypertension; atherosclerosis of head and neck vessels; clinical and etiological associations.

Contact: Yulia Vladimirovna Zhitkova; zhitkova@mail.ru

For reference: Zhitkova Yu.V. Clinical and etiological associations in chronic cerebral ischemia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):11–17.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-11-17>

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) — самая частая патология в практике невролога, проявляющаяся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга и обусловленная недостаточностью цереб-

рального кровообращения [1]. Достоверных статистических данных о числе больных с ХИГМ нет, поскольку чрезмерная приверженность диагнозу ХИГМ и отсутствие четких диагностических критериев привели к гипердиагностике забо-

левания [2–4]. Тем не менее распространенность ХИГМ чрезвычайно высока: по данным З.А. Суслиной [5], в нашей стране число больных с ХИГМ составляет не менее 700 на 100 тыс. населения.

ХИГМ — полиэтиологическое заболевание с мультифакторным патогенезом, в основе которого лежат ишемические изменения в головном мозге, развивающиеся в результате длительного воздействия сосудистых факторов риска. Основу сосудистого поражения головного мозга составляют макроангиопатии — крупные множественные полушарные инфаркты, развитие которых, как правило, сопровождается клинической картиной инсульта, и микроангиопатии — множественные лакунарные очаги, диффузное изменение перивентрикулярного белого вещества, характерные для хронического течения ишемии мозга. Современный диагностический алгоритм ХИГМ, принятый в отечественной медицине, основан на выявлении причинного сосудистого заболевания, подтверждении многоочагового поражения мозга при неврологическом осмотре и нейровизуализации и установлении связи между сосудистым заболеванием и поражением головного мозга [1]. В большинстве стран мира (Западная Европа, США и др.) диагноз «хроническая ишемия головного мозга» не используется в клинической практике. В МКБ-10 под ХИГМ подразумевается клиническая ситуация, при которой по данным инструментального обследования выявляется ишемия мозга, при этом возможны болезнь Альцгеймера и другие несосудистые заболевания. Наследственные формы болезни Альцгеймера, связанные с генетически обусловленным повышением синтеза амилоида, встречаются редко (у 5–15% пациентов) [6]. Большинство случаев болезни спорадические, обусловленные типичными изменениями механизмов клиренса в головном мозге, и одна из причин этих изменений — сердечно-сосудистые факторы риска [7, 8]. Мультифакторность ХИГМ, многоочаговость поражения, локализация и скорость развития ишемического повреждения вещества мозга определяют чрезвычайно разнообразие клинических проявлений. С этим связаны основные диагностические трудности, поскольку не всегда понятно, в каких случаях клинические симптомы являются следствием ишемического повреждения вещества мозга и сосудистый процесс следует считать этиологическим, а в каких симптоматика имеет другой генез. Отсюда и разнообразие терапевтических подходов.

Ранее предпринимались попытки выделения рентгенологических и гистопатологических фенотипов поражения мелких сосудов головного мозга и установления с ними клинических ассоциаций [9–12], были показаны различия когнитивного профиля пациентов с транзиторной ишемической атакой, инсультом и возрастным когнитивным снижением с использованием различных оценочных систем [13]. Однако они касаются в большей степени клинических синдромов, связанных с острым инсультом, и требуют дальнейшего изучения. Существуют доказательства того, что клиническая картина при остром инсульте не всегда зависит от механизма его развития и локализации очага [14, 15]. Например, у пациентов с клинической картиной «лакунарного» синдрома в его основе лежало поражение крупных сосудов, а у пациентов с доказанными глубинными инфарктами мозга развивалась изолированная дизартрия или гемиатаксия. В проведенных ранее исследованиях были изучены также ассоциации между нейровизуализационными изменениями в головном мозге при инсульте и ведущим сосуди-

стым патологическим процессом. При этом не выявлено четкой зависимости образования глубинных ишемических очагов от наличия артериальной гипертензии (АГ) и степени стеноза при атеросклерозе [14, 15]. Что касается ХИГМ, то ее основные клинические синдромы хорошо известны, однако влияние ведущего патогенетического фактора на их формирование изучено недостаточно. Традиционно выделяют две основные формы болезни: «простая» ХИГМ, отличающаяся клиническим полиморфизмом, и *болезнь Бинсвангера*, при которой наблюдается типичный симптомокомплекс: когнитивная дисфункция и неврологические знаки с нарушением ходьбы. Вопрос о том, какие факторы в конечном счете определяют развитие клинической картины при ХИГМ, остается открытым. Знание патофизиологических механизмов и факторов риска, лежащих в основе развития клинических синдромов при ХИГМ, позволит значительно облегчить бремя болезни.

Цель исследования — анализ клинической картины ХИГМ и изучение зависимости основных клинических синдромов от ведущего этиологического фактора.

Пациенты и методы. Обследовано 515 пациентов с ХИГМ без инсульта в анамнезе: 306 мужчин и 209 женщин в возрасте от 58 до 75 лет. С учетом ведущего сосудистого фактора пациенты были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 197 пациентов с АГ без выраженного атеросклероза сосудов головы и шеи (123 мужчины и 74 женщины в возрасте $65,7 \pm 7,2$ года). Во 2-ю группу включено 157 пациентов без АГ с выраженным атеросклерозом сосудов головы и шеи (95 мужчин и 62 женщины в возрасте $63,9 \pm 5,9$ года). 3-ю группу составил 161 пациент с АГ и выраженным атеросклерозом сосудов головы и шеи (88 мужчин и 73 женщины в возрасте $68,2 \pm 6,8$ года). Средний возраст пациентов в группах статистически не отличался, что имеет большое значение, поскольку отдельные неврологические знаки или симптомы, например рефлексы орального автоматизма, ухудшение функции сенсорных систем, считаются нормальными для лиц пожилого и старческого возраста.

Давность сосудистого процесса (АГ и/или атеросклероза) составляла минимум 10 лет, и он был диагностирован задолго до начала первых клинических проявлений ХИГМ. Клинически выраженным считался атеросклероз сосудов головы и шеи с бляшками, стенозирующими просвет сосудов более чем на 20% по критериям NASCET (North American Stenosis Carotid Endarterectomy Trial). У 115 пациентов АГ контролировалась стабильной антигипертензивной терапией (среднее систолическое артериальное давление — АД — $138,2 \pm 5,7$ мм рт. ст.), 243 пациента адекватной терапии не получали (среднее систолическое АД — $155,8 \pm 6,2$ мм рт. ст.).

С учетом прогрессирующего характера ХИГМ для стандартизации полученных данных давность ее клинических проявлений в сравниваемых группах была ограничена 5–10 годами. Таким образом, в исследование преимущественно вошли пациенты, соответствующие развернутой клинической стадии II–III дисциркуляторной энцефалопатии по классификации Н.Н. Яхно и соавт. 2003 г.

Пациенты с относительно редкими причинами ХИГМ (ревматические заболевания, другие системные заболевания сосудов, нарушения системы гемостаза, патология сердца и легких, сопровождающаяся расстройством системной гемодинамики, церебральная амилоид-

ная ангиопатия, а также сахарный диабет) были исключены из исследования.

Диагноз ХИГМ устанавливали на основании критериев МКБ-10. У всех пациентов проводили стандартный клинико-неврологический осмотр с выделением основных клинических синдромов, анализировали жалобы и данные анамнеза. Нейровизуализационное исследование головного мозга выполняли всем пациентам на аппарате General Electric (GE, США), напряженностью 1,5 Тл в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, с применением магнитно-резонансной ангиографии (3DTOF), CVF, для оценки структурного состояния вещества мозга и церебрального кровотока. Локализацию, характер и степень стеноокклюзирующего процесса изучали методом экстракраниального и транскраниального дуплексного сканирования на ультразвуковых аппаратах Logic 500, Voluson Expert 730 JE MS, Phillips HDI 5000 Sono CT XP секторным датчиком 2 МГц. Диагностика АГ и оценка среднего уровня АД проводилась с помощью утренних и вечерних измерений АД медицинским персоналом в течение не менее 5 дней.

Нарушение равновесия и ходьбы оценивали с помощью шкалы Тинетти. Для классификации головной боли использовали критерии МКБ-10. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью набора стандартизированных шкал: краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), батареи тестов лобной дисфункции (БТЛД) и теста на свободное и отсроченное воспроизведение (Free and Cued Selective Reminding Test Immediate Recall – FCSRT-IR). При диагностике деменции учитывали также функциональные возможности пациента в повседневной жизни, о которых судили на основании данных, полученных от больного и его близких. С этой целью использовали опросник M.P. Lawton и E.M. Brody (1969). Диагноз умеренного когнитивного нарушения (КН) и деменции устанавливали на основании критериев NIA-AA (2011) и DSM-V.

У пациентов с нормальными когнитивными функциями и у пациентов с деменцией для оценки эмоциональной сферы применяли различные подходы. У пациентов с сохраненным когнитивным статусом, способных дать о себе объективную информацию, использовали шкалу Гамильтона-21 и шкалу тревожности Спилбергера. У пациентов с деменцией выявляли депрессию с помощью Корнельской шкалы, основанной на комплексном подходе и получении информации от пациента и ухаживающего за ним лица. Применение различных типов оценки, учитывающих точку зрения самих пациентов, ухаживающего лица и клинициста, позволило повысить надежность диагностики депрессии. Диагноз эмоционального расстройства устанавливали в соответствии с критериями депрессии и тревоги DSM-V, а также критериями NIMH (2008) для пациентов с деменцией.

Критерии включения в исследование:

- пациенты, соответствующие диагностическим критериям ХИГМ в отечественной классификации сосудистых заболеваний головного мозга;

- пациенты с ХИГМ, вызванной АГ и/или церебральным атеросклерозом;

- пациенты способные пройти магнитно-резонансную томографию (МРТ) и другие исследования, свободно владеющие языком используемых в исследовании тестов;

- пациенты с клиническими проявлениями ХИГМ, длительностью 5–10 лет.

Критерии исключения из исследования:

- пациенты, страдающие сахарным диабетом или другим сосудистым заболеванием, которое может привести к развитию клинической картины ХИГМ;

- пациенты, не способные пройти МРТ и другие исследования;

- пациенты с длительностью клинических проявлений ХИГМ менее 5 лет и более 10 лет.

Результаты обрабатывались статистически с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ Statistika 6.0 с использованием метода парного сравнения групп пациентов. При нормальном распределении сравнительный анализ между группами проводился с помощью критериев Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибку средних. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медианы 1-й и 3-й процентиля. Сравнение между группами осуществлялось при помощи критериев Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. На основании анализа жалоб и объективного осмотра пациентов были выделены следующие синдромы: пирамидный, экстрапирамидный, мозжечковый, псевдобульбарный, синдромы поражения черепных нервов, цефалгический, КН и эмоциональные нарушения.

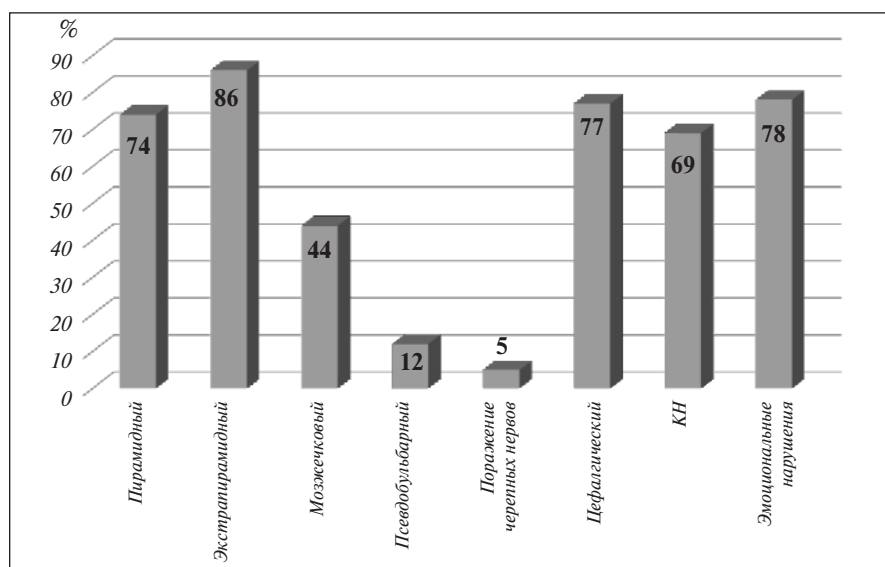


Рис. 1. Частота различных синдромов у пациентов с ХИГМ¹

цефалгический, а также синдромы КН и эмоциональных нарушений. Частота различных синдромов в исследуемой популяции в целом представлена на рис. 1. Поскольку все системы, участвующие в регуляции движений (пирамидная, экстрапирамидная и мозжечковая), функционально тесно связа-

¹ Цветные рисунки представлены в статье, размещенной на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Таблица 1. Структура экстрапирамидного синдрома у пациентов разных групп (в %)

Показатель	Группа пациентов		
	1-я	2-я	3-я
Псевдобульбарный синдром	41*	22	37*
Нарушение равновесия	38*	19	43*
Нарушение функции ходьбы	41*	21	38*
Общий балл по шкале Тинетти	16±2*	22±2	17±1*
Тремор	2	1	1
Олиго- и брадикинезия	44*	20	36*
Ригидность или паратония	38*	15	47*

* — $p \leq 0,005$ при сравнении с пациентами 2-й группы.

Таблица 2. Частота двигательных нарушений у пациентов 2-й группы в зависимости от локализации стенозов (в %)

Синдром	слева	КС		ВББ	КС + ВББ
		справа	с двух сторон		
Пирамидный	23	22	17	15	23
Экстрапирамидный	5	7	32*	19	37*
Мозжечковый	10	9	13	49*	19

Примечание. Примечание. КС — каротидный стеноз, ВББ — вертебробазилярный бассейн. * — $p \leq 0,05$ при сравнении групп.

ны между собой, сложно говорить об изолированном поражении одной из них. Однако на основании семиотики поражения выделены и дифференцированы клинические синдромы, характерные для преимущественного страдания конкретной двигательной системы. Пирамидный синдром проявлялся, как правило, в виде различной степени гиперрефлексии и появления патологических рефлексов с верхних и/или нижних конечностей, а также симптомов орального автоматизма. Выраженность пирамидных знаков у большинства пациентов была симметричной, отмечалась минимальная анизорефлексия. Экстрапирамидный синдром был представлен олиго- и брадикинезией в сочетании с ригидностью.

У 88% обследованных имелись жалобы на головокружение и нарушение равновесия. Однако в 47% случаев они не находили объективного подтверждения при неврологическом обследовании, т. е. не выявлялись значимые нарушения координации или поструральная неустойчивость ($25,2 \pm 2,5$ балла по шкале Тинетти). Головокружение носило характер постоянного несистемного и являлось проявлением эмоциональных нарушений (будут рассмотрены далее). У 9% пациентов головокружение по феноменологии и на основе тестирования расценено как доброкачественное позиционное. У остальных 44% пациентов субъективное ощущение неустойчивости и жалобы на головокружение системного характера сочетались с другими проявлениями недостаточности кровообращения в вертебробазилярной системе: нарушением выполнения координаторных проб, падениями, появлением асинергий, нистагма и мышечной гипотонии, а также, элементами бульбарного синдрома. У этих пациентов был кон-

статирован мозжечковый синдром и их рассматривали отдельно от пациентов с лобно-подкорковой дисбазией, для которых также были характерны нарушения равновесия с падениями ($16,1 \pm 1,3$ балла по шкале Тинетти).

Большим разнообразием отличался цефалгический синдром, в структуре которого чаще всего регистрировались мигренозная головная боль и головная боль напряжения (68 и 79% соответственно). Реже встречались кластерная головная боль (16%) и головная боль, связанная с подъемами АД (18%). Цервикогенная головная боль (на фоне клинических проявлений шейного вертебрального синдрома) имела в 23% случаев и не включалась в анализ. Нередко отмечалось сочетание различных клинических вариантов головной боли у одного пациента.

Наблюдалось поражение черепных нервов: центральное поражение лицевого (VII), подъязычного (IX) и преддверно-улиткового (VIII) нервов. В большинстве случаев (98%) страдание преддверно-улиткового нерва было подтверждено данными аудиометрии.

При анализе нарушений различных двигательных систем выявлены свои особенности в каждой группе пациентов. Экстрапирамидный синдром

значимо чаще встречался у пациентов 1-й и 3-й групп и нередко являлся частью комплекса неврологических дефектов, включающих КН, псевдобульбарный синдром и нарушения функции ходьбы и равновесия, — так называемой апраксии нижней половины тела, или сосудистого паркинсонизма. У пациентов 2-й группы этот симптомокомплекс наблюдался достоверно реже (табл. 1). Представленность пирамидного и мозжечкового синдромов не имела статистических различий в исследуемых группах ($p > 0,05$).

У пациентов 2-й группы нарушения отдельных двигательных систем были клинически более дифференцированными и имели достоверную связь со стенозами в конкретном сосудистом бассейне. Так, мозжечковый синдром чаще наблюдался при изолированных стенозах в вертебробазилярной системе (49% пациентов; $p = 0,002$ при сравнении групп; табл. 2), а экстрапирамидный синдром — при двустороннем каротидном стенозе и сочетании стенозов в каротидной и вертебробазилярной системе (32% пациентов; $p = 0,01$ и 37% пациентов; $p = 0,02$ соответственно; см. табл. 2).

Встречаемость поражения черепных нервов не различалась в исследуемых группах ($p > 0,05$). В то же время имелись статистические различия между группами в представленности различных вариантов головной боли. Мигренозная и кластерная головная боль чаще наблюдалась у пациентов 1-й группы (69% пациентов; $p = 0,02$), головная боль напряжения — у больных 2-й и 3-й групп (43% пациентов; $p = 0,02$ и 39% пациентов; $p = 0,03$ соответственно).

КН в каждой группе пациентов варьировали от умеренных до деменции различной степени тяжести. Однако сравне-

ние групп показало преобладание более тяжелых КН у пациентов 1-й и 3-й групп. В этих же группах чаще всего встречались деменция, псевдобульбарный синдром, интегративное нарушение ходьбы и нарушение контроля тазовых функций (рис. 2). Нейропсихологический профиль КН во всех группах был преимущественно смешанный (амнестический + дизрегуляторный), однако дизрегуляторный тип КН чаще встречался в 1-й и 3-й группах, амнестический — во 2-й группе. Как видно из табл. 3, несмотря на более выраженный глобальный когнитивный дефект, определяемый по КШОПС, у пациентов 1-й и 3-й групп был достоверно лучший результат в тестах на память ($31,3 \pm 2,2$ балла; $p=0,03$ и $28,1 \pm 2,0$ балла; $p=0,04$ по шкале FCSRT-IR соответственно по сравнению с $23,1 \pm 3,0$ балла у пациентов 2-й группы). В то же время у пациентов 1-й и 3-й групп функции планирования и интеграции произвольной деятельности, мышление были нару-

Таблица 3. Структура и нейропсихологический профиль КН у пациентов разных групп

Шкала	Максимальный балл	Группа пациентов		
		1-я	2-я	3-я
КШОПС	30	$17,1 \pm 2,2^*$	$23,2 \pm 3,1$	$15,3 \pm 3,1^*$
Батарея лобной дисфункции	18	$13,2 \pm 2,0^*$	$16,2 \pm 2,2$	$12,1 \pm 2,1^*$
FCSRT-IR (суммарное воспроизведение)	48	$31,3 \pm 2,2$	$23,1 \pm 3,0^{**}$	$28,1 \pm 2,0$
Опросник Lawton и Brody	Базисная активность 21	$16,2 \pm 2,3^*$	$19,1 \pm 2,1$	$14,0 \pm 3,0^*$
	Инструментальная активность 24	$14,1 \pm 3,2^*$	$19,2 \pm 3,2$	$13,2 \pm 2,1^*$

* — $p \leq 0,05$ при сравнении с пациентами 2-й группы; ** — $p \leq 0,05$ при сравнении с пациентами 1-й и 3-й групп.

шены больше, чем у пациентов 2-й группы ($13,2 \pm 2,0$ балла; $p=0,02$ и $12,1 \pm 2,1$; $p=0,01$ у пациентов 1-й и 3-й групп соответственно по батарее лобной дисфункции по сравнению с $16,2 \pm 2,2$ балла у пациентов 2-й группы).

У 82% обследованных имелись эмоциональные нарушения, среди которых преобладала депрессия (у 72% пациентов — депрессия и у 28% — тревожные расстройства). При этом отмечено также превалирование маскированных, или алекситимических, вариантов депрессии. Это подтверждают данные литературы об особенностях депрессии при ХИГМ [16]. У 42% пациентов отмечалась депрессия с тревожными чертами, у 30% — депрессия без клинически актуальной тревоги и у 28% — тревога без депрессии. Среди пациентов с депрессией в 23% случаев депрессия была субклинической (<12 баллов по шкале Гамильтона-21 или <12 баллов по Корнельской шкале) и у 67% — клинически очерченной (>12 баллов по шкале Гамильтона-21 и >12 баллов по Корнельской шкале). Тревожные синдромы были представлены клиникой генерализованного тревожного расстройства (55% пациентов) или паническими атаками (45%). При сравнении групп пациентов по частоте и тяжести эмоциональных нарушений выявлено их преобладание у пациентов

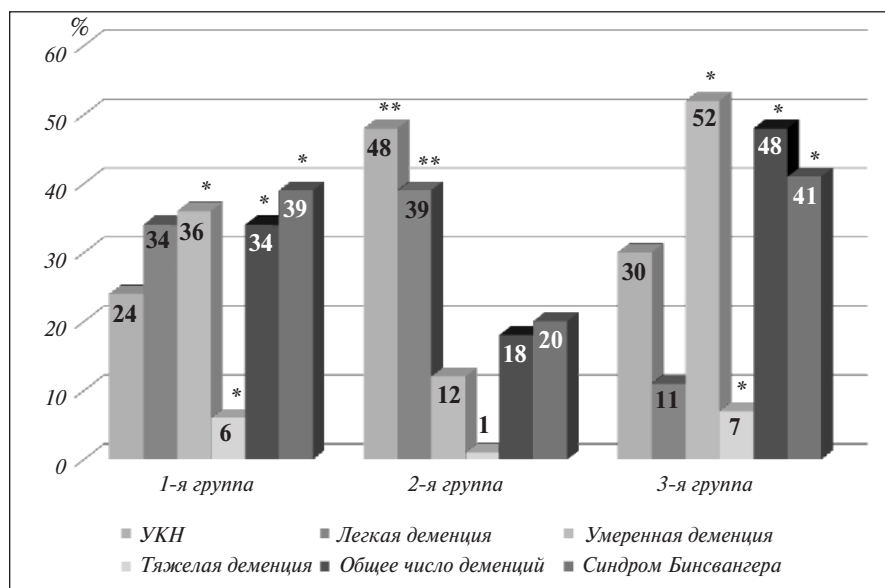


Рис. 2. Тяжесть КН у пациентов разных групп.

* — $p \leq 0,05$ при сравнении с пациентами 2-й группы; ** — $p \leq 0,05$ при сравнении с пациентами 1-й и 3-й групп. УМК — умеренные когнитивные нарушения

2-й группы (рис. 3, табл. 4). В то же время сочетание деменции и депрессии (синдром «2Д») чаще встречалось у пациентов 1-й и в большей степени 3-й групп (см. табл. 4).

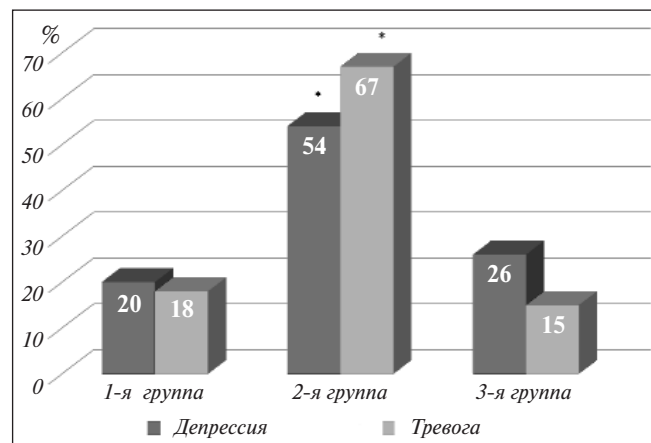


Рис. 3. Частота эмоциональных нарушений у пациентов разных групп.

* — $p \leq 0,05$ при сравнении групп

Таблица 4. Тяжесть эмоциональных нарушений и их сочетание с деменцией у пациентов разных групп

Шкала	Интерпретация результата	1-я	Группа пациентов 2-я	3-я
Гамильтона-21	<12 баллов — субсиндромальная депрессия; 12–16 баллов — легкая депрессия; 17–27 баллов — умеренная депрессия; >27 баллов — тяжелая депрессия	14,2±2,3	24,3±2,1*	12,2±3,3
Корнельская	<12 баллов — сомнительная депрессия; 12–18 баллов — возможная депрессия; >18 баллов — вероятная депрессия	19,0±1,2	26,2±2,4*	17,3±3,1
Спилберга:	≤30 баллов — низкая тревожность; 31–45 баллов — умеренная тревожность; ≥46 баллов — высокая тревожность	31,5±2,3 33,2±2,5	47,0±1,8* 46,2±2,2*	28,3±3,4 32,2±2,8
Синдром «2Д», %		30**	12	58**

* — $p < 0,05$ при сравнении между группами; ** — $p < 0,05$ при сравнении с пациентами 2-й группы.

Несмотря на чрезвычайное разнообразие клинических проявлений ХИГМ, сравнительный анализ клинической картины выявил ее некоторую зависимость от ведущего сосудистого процесса. Развитие экстрапиримидного синдрома больше ассоциировалось с АГ или ее сочетанием с атеросклеротическим процессом. Это, возможно, объясняется большей чувствительностью подкорковых структур к повреждающему воздействию АГ, клинические изменения, связанные с АГ, наступают быстрее. В то же время у пациентов с атеросклерозом без АГ отмечена более четкая дифференциация клинических синдромов, обусловленная стенозами в конкретном сосудистом бассейне, что, вероятно, связано с локальным снижением перфузии. При этом у пациентов, одновременно страдающих стенозирующим атеросклерозом и АГ, такая дифференциация не прослеживалась.

Ассоциация мигрени и кластерной головной боли с АГ как фактором, влияющим на изменение сосудистого тонуса, хорошо известна [17, 18], что подтверждено и в данном исследовании.

Представляет интерес корреляция АГ и атеросклеротического процесса с клиническими особенностями синдрома КН и эмоциональных нарушений. Ключевая роль АГ в формировании симптомокомплекса Бинсвангера показана ранее, что привело к отказу от термина «атеросклеротическая энцефалопатия» для обозначения сосудистого паркинсонизма [19]. Однако в данном исследовании установлена также связь АГ с более частым развитием тяжелых КН, имеющих преимущественно дизрегуляторный нейropsychологический профиль.

Одновременно у пациентов с атеросклерозом без АГ чаще наблюдались эмоциональные нарушения, чем когнитивные, и когнитивный дефект напоминал альцгеймеровский. Полученные результаты, по-видимому, не имеют однозначного объяснения, однако можно предположить, что АГ как фактор риска ишемии мозга по сравнению с атеросклерозом магистральных артерий головы оказывает более диффузное повреждающее действие на паренхиму мозга и быстрее приводит к поражению подкорковых структур и развитию когнитивной дисфункции. Высокая частота эмоциональных нарушений у пациентов с атеросклерозом, возможно, объясняется относительной сохранностью у них когнитивных функций.

Ограничения данного исследования заключаются в том, что не у всех пациентов мы имели возможность исключить различные заболевания, которые могут скрываться под маской ХИГМ [2], в частности болезнь Альцгеймера.

Таким образом, в процессе формирования клинических синдромов при ХИГМ имеет значение ведущий этиологический фактор. Подтверждена роль АГ как основного фактора риска развития КН и экстрапиримидного синдрома. Установлена зависимость клинической картины при атеросклерозе магистральных артерий головы от локализации стенозирующего процесса. Применение дифференцированной профилактической и лечебной стратегии, учитывающей ведущий этиологический фактор, позволит предотвратить или значительно уменьшить функциональные нарушения у пациентов с ХИГМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, Гехт АБ, редакторы. Неврология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 1054 с. [Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI, Gekht AB, editors. *Neurologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Neurology. National guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 1054 p.]
2. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37–42. [Parfenov VA, Neverovskii DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Neurologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(1):37–42. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-37-42>
3. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение. Клиницист. 2008; (1):38–44. [Parfenov VA. Dyscirculatory encephalopathy: differential diagnosis and treatment. *Klinitsist*. 2008; (1):38–44. (In Russ.)].
4. Парфенов ВА, Замегра МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. Москва: МИА; 2011. 192 с. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. *Golovokruzhenie: diagnostika i lechenie, rasprostranennye diagnosticheskie oshibki* [Dizziness: diagnosis and treatment, common diagnostic errors]. Moscow: MIA; 2011. 192 p.]
5. Суслина ЗА, редактор. Очерки ангионеврологии. Москва: Атмосфера; 2005. 368 с. [Suslina ZA, editor. *Ocherki angioneurologii* [Essays of angioneurology].

- Moscow: Atmosfera; 2005. 368 p.]
6. Rogaeva E. The Genetic Profile of Alzheimer's Disease. *Geriatrics & Aging*. 2008;1:577-81.
 7. Carvalho JO, Tommet D, Crane PK, et al. Deconstructing Racial Differences: The Effects of Quality of Education and Cerebrovascular Risk Factors. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2015 Jul;70(4):545-56. doi: 10.1093/geronb/gbu086. Epub 2014 Aug 5.
 8. Gonzalez CE, Pacheco J, Beason-Held LL, Resnick SM. Longitudinal changes in cortical thinning associated with hypertension. *J Hypertens*. 2015 Jun;33(6):1242-8. doi: 10.1097/HJH.0000000000000531.
 9. Donnan G, Norrving B, Bamford J, Bogousslavsky J, editors. *Subcortical Stroke*. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2002.
 10. Donnan GA, Norrving B. Lacunes and lacunar syndromes. *Handb Clin Neurol*. 2009;93:559-75. doi: 10.1016/S0072-9752(08)93027-X.
 11. Caplan LR. The Intracranial Vertebral Artery: A Neglected Species. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(1):20-30. doi: 10.1159/000339629. Epub 2012 Jun 28.
 12. Дамулин ИВ, Екушева ЕВ. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(4):94-100. [Damulin IV, Ekusheva EV. Dementia due to cerebral small vessel damage: Current ideas on its pathogenesis and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(4):94-100. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-94-100>
 13. Pendlebury ST, Markwick A, de Jager CA, et al. Cognitive Profiles in TIA, Stroke and Memory Subjects: MMSE versus MoCA. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(1):48-54. doi: 10.1159/000338905. Epub 2012 Jun 29.
 14. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):891-901. Epub 2005 Mar 10.
 15. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, et al. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? *Stroke*. 2010 Apr;41(4):624-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.558809. Epub 2010 Feb 11.
 16. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C. et al. Vascular depression hypothesis. *Stroke*. 2010 Apr;41(4):624-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.558809. Epub 2010 Feb 11.
 17. Парфенов ВА, Алексеев ВВ, Шварева НС, Рыжак АА. Головная боль у больных артериальной гипертензией. *Клиническая геронтология*. 2001;(5-6):3-9. [Parfenov VA, Alekseev VV, Shvareva NS, Ryzhak AA. Headache in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2001;(5-6):3-9. (In Russ.)].
 18. Яхно НН, Парфенов ВА, Алексеев ВВ. Головная боль. Справочное руководство для врачей. Москва: Ремедиум; 2000. 75 с. [Yakhno NN, Parfenov VA, Alekseev VV. *Golovnaya bol'. Spravochnoe rukovodstvo dlya vrachei* [Headache. Reference guide for physicians]. Moscow: Remedium; 2000. 75 p.]
 19. Шток ВН, Иванова-Смоленская ИА, Левин ОС, редакторы. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Москва: МЕДпресс-информ; 2002. 606 с. [Shtok VN, Ivanova-Smolenskaya IA, Levin OS, editors. *Ekstrapiramidnye rasstroistva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Extrapyramidal disorders. Guidelines for the diagnosis and treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2002. 606 p.]

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

Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Строцкая И.Г., Дутова Н.Е., Алексеева О.В.,
Шаповалова Е.А.

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

Встречаемость аномалии Арнольда–Киари в практике невролога

Аномалия Арнольда–Киари (ААК) — это группа врожденных аномалий развития заднего мозга, влияющих на структурные взаимоотношения мозжечка, ствола мозга, верхних шейных отделов спинного мозга и костей основания черепа. В клинической практике чаще встречается ААК 0-го и 1-го типов, а 2–4-й типы заболевания относятся к редким тяжелым (часто несовместимым с жизнью) врожденным порокам развития.

Цель исследования — изучение гендерных различий в частоте аномалии Арнольда–Киари 0-го и 1-го типов в амбулаторной практике невролога.

Пациенты и методы. Проанализировано 2039 амбулаторных карт больных, обратившихся к неврологу Университетской клиники Красноярск в 2008–2014 гг. Использованы неврологический и нейрорадиологический (магнитно-резонансная томография головного мозга 1,5 Тл, фазово-контрастная ликворография) методы диагностики. Согласно критериям включения и исключения, рандомизировано 70/2039 (3,4%) случаев заболевания. В общую выборку включено 70 пациентов с ААК (медиана возраста — 25 [17; 34] лет), в том числе 30 (42,8±7,1%) мужского и 40 (57,2±7,1%) женского пола.

Результаты. Показано увеличение частоты ААК 1-го типа у лиц женского пола в зависимости от возраста. Необходима разработка новой стратегии диспансеризации пациентов с ААК для улучшения оказания первичной и специализированной медицинской помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Ключевые слова: аномалия Арнольда–Киари; пол; возраст; частота; неврологическая практика.

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер; naschnaider@yandex.ru

Для ссылки: Кантимирова ЕА, Шнайдер НА, Петрова ММ и др. Встречаемость аномалии Арнольда–Киари в практике невролога. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):18–22.

The incidence of Arnold–Chiari malformation in neurological practice

Kantimirova E.A., Shnaider N.A., Petrova M.M., Strotskaya I.G., Dutova N.E., Alekseeva O.V., Shapovalova E.A.

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

Arnold–Chiari malformation (ACM) is a group of congenital hindbrain malformations affecting the structural relationships between the cerebellum, brain stem, top cervical spinal cord, and bones of the skull base. In clinical practice, ACM types 0 and 1 are more common and types 2, 3, and 4 belong to rare severe (often fatal) congenital malformations.

Objective: to study gender differences in the incidence of ACM types 0 and 1 in outpatient neurological practice.

Patients and methods. A total 2039 case records of outpatients who had visited a neurologist of the Krasnoyarsk University clinic in 2008–2014 were analyzed. Neurological and neuroradiological (1.5 Tesla brain magnetic resonance imaging, phase-contrast spinal cerebral fluid flow imaging) diagnostic techniques were used. 3.4% (70/2039) of cases were randomized according to the criteria of inclusion and exception. An entire sample included 70 ACM patients (median age, 25 [17; 34] years) (30 (42.8–7.1%) men and 40 (57.2–7.1%) women).

Results. There was an increase in the incidence of ACM type 1 in the women than in the men. Conclusion. It is necessary to develop a new strategy for the prophylactic medical examination of patients with ACM to improve primary and specialized outpatient health care.

Key words: Arnold–Chiari malformation; gender; age; incidence; neurological practice.

Contact: Natalia Alekseevna Shnaider; naschnaider@yandex.ru

For reference: Kantimirova EA, Shnaider NA, Petrova MM, et al. The incidence of Arnold–Chiari malformation in neurological practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):18–22.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-18-22>

Аномалия Арнольда–Киари (ААК) — это группа врожденных аномалий развития заднего мозга, влияющих на структурные взаимоотношения мозжечка, ствола мозга, верхних шейных отделов спинного мозга и костей основания черепа [1]. Традиционное разделение ААК на четыре типа основано на количественном определении

дислокации (смещения) миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие ниже линии Чемберлена (рис. 1, а, б). В клинической практике чаще встречается ААК 0-го и 1-го типов, а ААК 2-го–4-го типов относится к редким тяжелым (часто несовместимым с жизнью) врожденным порокам развития.

Ранее диагноз ААК 1-го типа устанавливали при смещении миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие более чем на 5 мм. Последние исследования показали, что величина дислокации миндалин мозжечка не всегда соответствует тяжести симптомов или ответу на лечение.

На основании этого в последние 10 лет выделяют ААК 0-го типа, при котором имеется одно- или двусторонняя минимальная дислокация, или опущение (смещение), миндалин мозжечка лишь до уровня костного кольца большого затылочного отверстия (рис. 2, а, б). Симптомы ААК при данном типе возникают из-за нарушений ликвородинамики на уровне задней черепной ямки и позвоночного канала.

Предполагается, что ААК 0-го и 1-го типов является следствием нарушения формирования параосевой мезодермы, что приводит к образованию небольшой задней черепной ямки. Развитие мозжечка в этой небольшой задней черепной ямке вызывает ее переполнение, дислокацию мозжечка с грыжевидным выпячиванием миндалин в большое затылочное отверстие и сдавление структур этого отверстия. Данная теория согласуется с наблюдаемой ассоциацией ААК 1-го типа с другими наследственными мезодермальными заболеваниями соединительной ткани, такими как синдром Элерса–Данло.

Для ААК 1-го типа характерна дислокация миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие на 5 мм и более, однако клиническая картина заболевания не всегда соответствует степени дислокации миндалин мозжечка – ААК может протекать малосимптомно или, наоборот, с выраженными симптомами, а также напоминать другую патологию, в том числе терапевтического круга, особенно артериальную гипертензию. Поэтому с дифференциально-диагностической целью важно проводить суточное мониторирование артериального давления [2]. Обычно ААК 1-го типа выявляется у взрослых, чаще при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями головного мозга.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – наиболее информативный и широко используемый метод диагностики ААК. При МРТ, помимо обнаружения характерной дислокации миндалин, можно получить полезную информацию о наличии или отсутствии коморбидной патологии (сирингомиелии, гидроцефалии). Пациентам, которые не могут пройти МРТ (при наличии противопоказаний к данному методу диагностики), можно провести компьютерную томографию (КТ) с миелографией/цистернографией. Однако в этом случае оптимальным будет использование высокоскоростной (например, 64-срезовой) спиральной КТ (МСКТ), что позволяет диагностировать ААК без применения контрастного вещества, в то же время бесконтрастная МСКТ с сагиттальной реконструкцией устраняет необходимость в проведении миелографии.

Вместе с тем использование фазово-контрастной МРТ помогает исследовать поток цереброспинальной жидкости (ликвора; ЦСЖ) на уровне большого затылочного отверстия и отличить симптоматическую ААК 0-го и 1-го типов от бессимптомной эктопии мозжечка, а также уточнить показания к хирургической декомпрессии и предсказать исход хирургического лечения [3, 4].

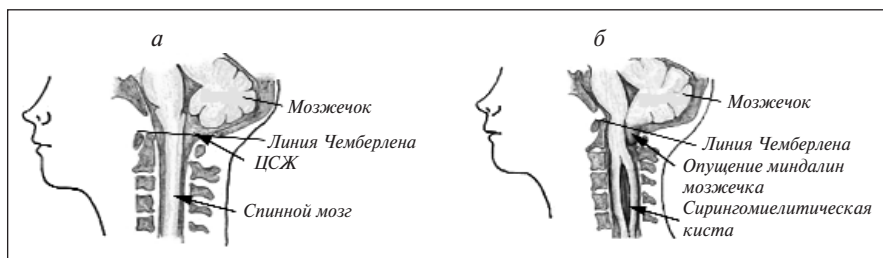


Рис. 1. Взаимоотношение анатомических структур задней черепной ямки в норме (а) и при ААК 1-го типа (б)



Рис. 2. а – МРТ головного мозга пациентки с ААК 0-го типа: на сагиттальном срезе видна асимметричная дислокация миндалин мозжечка ниже линии Чемберлена до 5 мм (белая линия); б – фазово-контрастная ликворография: снижение ликвородинамики на уровне выходного отверстия IV желудочка, в заднем субарахноидальном пространстве на уровне краниовертебрального перехода, в переднем субарахноидальном пространстве на уровне C1–C2 (собственное наблюдение авторов, 2014)

Симптоматика ААК проистекает из трех основных патофизиологических последствий неупорядоченной анатомии задней черепной ямки: 1) компрессии ствола головного мозга и верхних отделов спинного мозга; 2) компрессии мозжечка; 3) нарушения потока ЦСЖ на уровне затылочного отверстия черепа. Компрессия ствола головного мозга и спинного мозга может привести к миелопатии и ядерной дисфункции каудальной группы черепных нервов, нарушению функции дыхательного и сосудодвигательного центров. Компрессия мозжечка может вызывать атаксию, дисметрию, нистагм. Нарушение ликвородинамики на уровне большого затылочного отверстия является причиной боли – самого распространенного симптома.

В целом для ААК характерны головная боль в затылке и шейной области, усиливающаяся во время чихания, кашля, при натуживании, и/или напряжение/болезненность мышц шеи, могут наблюдаться головокружение [5], вегетативные симптомы (обмороки, приступы тахикардии, полидипсия, хроническая усталость, разнообразное нарушение сна, включая вторичную инсомнию, остановку дыхания во время сна – синдром апноэ сна) [6–8], реже встречаются синкопе [9].

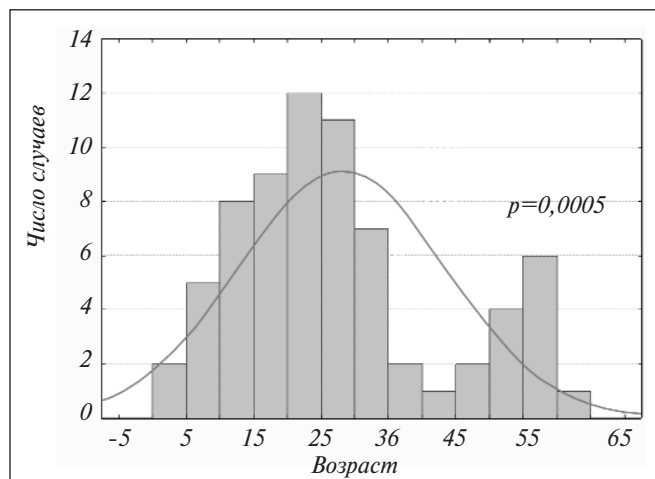


Рис. 3. Распределение пациентов с ААК по возрасту

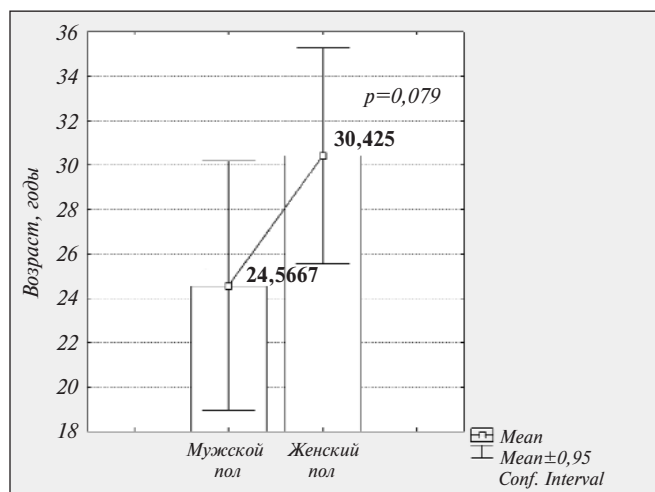


Рис. 4. Средний возраст пациентов с ААК в зависимости от пола

До начала широкого использования МРТ ААК считалась редким заболеванием. В настоящее время распространенность в популяции ААК 1-го типа достигает 0,1–0,5%, заболевание чаще встречается у женщин. Принято считать, что данная аномалия наблюдается у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин [10, 11]. Распространенность ААК 0-го типа в настоящее время не уточнена, однако предполагается, что ее популяционная частота выше по сравнению с таковой ААК 1-го типа. Риск нарастания степени дислокации миндалин мозжечка с возрастом под влиянием неблагоприятных внешне- и внутрисредовых факторов определяет актуальность рассмотрения этой проблемы в возрастном-половом аспекте.

Цель исследования — изучение гендерных различий частоты ААК 0-го и 1-го типов в амбулаторной практике невролога.

Пациенты и методы. Работа выполнена на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, кафедры поликлинической терапии с курсом семейной медицины последипломного образования и Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Крас-

ноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета.

Проанализирована случайная выборка амбулаторных карт пациентов, обращавшихся за неврологической помощью с 2008 по 2014 г. Таким образом, исследование проводилось в течение 6 лет. Всего проанализировано 2039 амбулаторных карт. Согласно критериям включения и исключения, нами рандомизировано 70/2039 (3,4%) случаев ААК. **Критерии включения:** нейрорадиологически верифицированная ААК 0-го и 1-го типов; мужской и женский пол, возраст пациентов от 1 года и старше. **Критерии исключения:** предположительный диагноз ААК, радиологически не подтвержденный; другие врожденные пороки головного мозга. Методы диагностики: неврологический, нейрорадиологический (МРТ головного мозга 1,5 Тл, фазово-контрастная ликворография).

Статистическая обработка базы данных проводилась согласно требованиям, предъявляемым к статистическому анализу биомедицинских данных, с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA), SPSS 22.0. Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартной ошибки. Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением представлены медианами и квартилями (Me [Q25; Q75]). Для сравнения параметрических (количество нормально распределенных признаков) данных в группах наблюдения применяли t-критерий Стьюдента и Фишера. В качестве характеристики границ ожидаемых отклонений рассчитывали 95% доверительный интервал. Межгрупповое сравнение значимости при непараметрическом распределении связанных клинических и параклинических параметров проводили с помощью парного критерия Уилкоксона, а при несвязанных выборках — с помощью критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости тестов определен при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. В общую выборку включено 70 пациентов в возрасте от 4 до 64 лет (рис. 3), медиана возраста — 25 [17; 34] лет, среди обследованных было 30 (42,8±7,1%) пациентов мужского и 40 (57,2±7,1%) женского пола (рис. 4).

Согласно международной возрастной периодизации, распределение больных с ААК было следующим. 1-я группа — детский возраст (от периода новорожденности до 13 лет 11 мес): 13 (18,5±5,61%) пациентов 4–13 лет, медиана возраста — 10 [9; 12] лет. Распределение по полу: 7 (53,8±7,2%) девочек, медиана возраста — 12 [10; 12] лет и 6 (46,2±7,2%) мальчиков, медиана возраста — 8,5 [5; 9] года.

2-я группа — юношеский возраст (от 14 до 20 лет 11 мес): 11 (15,7±5,25%) пациентов 14–20 лет, медиана возраста — 17 [16; 19] лет. Распределение по полу: 3 (27,3±6,43%) девушки, медиана возраста — 18 [16; 19] лет и 8 (72,7±6,43%) юношей, медиана возраста — 17 [15,5; 19,5] лет.

3-я группа — взрослые (от 21 года и старше): 46 (65,7±6,85%) пациентов 21 года — 64 лет, медиана возраста — 30,5 [25; 47] года. Распределение по полу: 30 (65,2±6,87%) женщин, медиана возраста — 30 [26; 47] лет и 16 (34,8±6,87%) мужчин, медиана возраста — 31,5 [24; 42,5] лет.

Частота ААК в зависимости от пола и возраста пациентов

Пол	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	0-й тип	1-й тип	0-й тип	1-й тип	0-й тип	1-й тип
Женский	1 (14,3±13,2)	6 (85,7±13,2)	0	3 (100)	6 (20±7,3)	24 (80±7,3)
Мужской	1 (16,7±15,2)	5 (83,3±15,2)	2 (25±15,3)	6 (75±15,3)	8 (50±12,5)	8 (50±12,5)

Примечание. В скобках – показатели в процентах.

Типы ААК у пациентов в зависимости от пола и возраста представлены в таблице. В 1-й возрастной группе (детский возраст) статистически значимых различий в частоте ААК 0-го и 1-го типов не выявлено. При этом здесь чаще диагностировали ААК 1-го типа у девочек, чем у мальчиков (85,8% против 83,4%), но без статистически значимых гендерных различий ($p>0,05$). Во 2-й возрастной группе (юношеский возраст) прослеживалась аналогичная тенденция, однако встречаемость ААК 1-го типа была статистически значимо выше у девушек по сравнению с юношами (100% против 75%; $p<0,05$; рис. 5). Отмечено повышение выявляемости ААК 1-го типа у лиц женского пола в зависимости от возраста, при этом в 3-й возрастной группе (взрослые) различия в частоте были наиболее значимыми у женщин по сравнению с мужчинами (80% против 50%; $p<0,01$).

Полученные нами данные дополняют результаты проведенных ранее исследований отечественных и зарубежных авторов. При этом нарастание частоты ААК 1-го типа в женской популяции с возрастом может быть обусловлено различными факторами, включая особенности ведения беременности и родов у женщин с ААК 0-го типа, что приводит к увеличению дислокации миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие в III триместре беременности и родах. Таким пациенткам необходимо дополнительное нейрорадиологическое обследование в период планирования беременности (предгравидарный период) с проведением не только обзорной МРТ головного мозга с акцентом на область задней черепной ямки и краниоспинального перехода, но и фазово-контрастной ликворографии для исключения или уточнения степени тяжести нарушений ликвородинамики. Такой подход представляется актуальным для разработки новой стратегии оказания специализированной медицинской помощи этой категории больных с междисциплинарных позиций (семейный врач или врач общей практики, невролог, акушер-гинеколог).

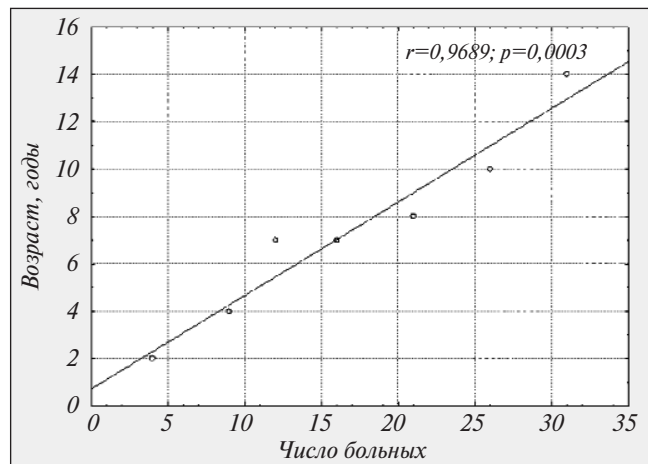


Рис. 5. Корреляция встречаемости ААК 1-го типа и возраста пациенток женского пола

В целом тенденция к увеличению частоты ААК 1-го типа в юношеском возрасте у девушек может быть обусловлена вхождением в фертильный возраст и деторождением, что приравнивает факторы риска у них к таковым во взрослой группе. Однако в связи с тем, что в данную возрастную группу вошло небольшое количество больных, необходимо продолжение исследования с увеличением числа выборки.

Таким образом, результаты данного пилотного исследования указывают на то, что встречаемость и тяжесть ААК имеют статистически значимую тенденцию к увеличению в зависимости от возраста и преимущественно женского пола, что требует разработки современных стратегий диспансеризации указанной категории больных и улучшения оказания им первичной и специализированной медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

- Milhorat TM, Nishikawa M, Kula RW, et al. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as a guide to clinical management. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Jul;152(7):1117-27. doi: 10.1007/s00701-010-0636-3. Epub 2010 May 4.
- Фаткуллина ИБ, Тудупова ББ, Алексеева ЛЛ. Результаты суточного мониторинга артериального давления в дифференциальной диагностике артериальной гипертензии при беременности у женщин Республики Бурятия. *Научное обозрение*. 2009;(6):31-7. [Fatkulina IB, Tudupova BB, Alekseeva LL. The results of daily blood pressure monitoring in the differential diagnosis of hypertension in pregnancy in women of the Republic of Buryatia. *Nauchnoe obozrenie*. 2009;(6):31-7. (In Russ.)].
- Hofkes SK, Iskandar BJ, Turski PA, et al. Differentiation between symptomatic Chiari I malformation and asymptomatic tonsillar ectopia by using cerebrospinal fluid flow imaging: initial estimate of imaging accuracy. *Radiology*. 2007 Nov;245(2):532-40. Epub 2007 Sep 21.
- McGirt MJ, Nimjee SM, Fuchs HE, George TM. Relationship of cine phase-contrast magnetic resonance imaging with outcome after decompression for Chiari I malformations. *Neurosurgery*. 2006 Jul;59(1):140-6.
- Unal M, Bagdatoglu C. Arnold-Chiari type I malformation presenting as benign paroxysmal positional vertigo in an adult patient. *J Laryngol Otol*. 2007 Mar;121(3):296-8. Epub 2006 Dec 14.
- Кантимирова ЕА, Шнайдер НА, Петрова ММ, Алексеева ОВ. Нарушения сна у женщин. Проблемы женского здоровья. 2014;9(4):57-62. [Kantimirova EA, Shnaider NA, Petrova MM, Alekseeva OV. Sleep disorders in women. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2014;9(4):57-62. (In Russ.)].
- Федирко ВА. Синдромы нейроваскулярной компрессии образований задней черепной ямки в сочетании с аномалией Киари. Украинский нейрохирургический журнал.

- 2006;(4):74-9. [Fedirko VA. Syndromes of compression of neurovascular formations of the posterior cranial fossa in combination with Chiari malformation. *Ukrainskii neirokhirurgicheskii zhurnal*. 2006;(4):74-9. (In Russ.)].
8. Murray C, Seton C, Prelog K, Fitzgerald DA. Arnold–Chiari type 1 malformation presenting with sleep disordered breathing in well children. *Arch Dis Child*. 2006 Apr;91(4):342-3.
9. Cirignotta F, Coccagna G, Zucconi M, et al. Sleep apneas, convulsive syncopes and autonomic impairment in type I Arnold-Chiari malformation. *Eur Neurol*. 1991;31(1):36-40.
10. Speer MC, Enterline DS, Mehlretter L, et al. Chiari type I malformation with or without syringomyelia: prevalence and genetics. *J Genet Couns*. 2003 Aug;12(4):297-311. doi: 10.1023/A:1023948921381.
11. Латышева ВЯ, Олизарович МВ, Филюстин АЕ, Гурко НА. Клинико-томографические соотношения при синдроме Арнольда–Киари. *Международный неврологический журнал*. 2011;(7):6-11. [Latysheva VYa, Olizarovich MV, Filyustin AE, Gurko NA. Clinical-tomographic correlation in the syndrome Arnold-Chiari. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2011;(7):6-11. (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.

Вышлова И.А., Стародубцев А.И., Карпов С.М.

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

Применение йоги и чжень-цзю-терапии в комплексном лечении больных с хронической неспецифической болью в нижней части спины

Боль в спине встречается примерно у 80–90% населения, ведение пациентов представляет собой не только медицинскую, но и важную социально-экономическую проблему.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности использования чжень-цзю-терапии и йоги в комплексном лечении больных с хронической неспецифической болью в нижней части спины (БНЧС).

Пациенты и методы. Обследовано 60 пациентов с хронической неспецифической БНЧС. Методом рандомизации 20 пациентов получали только симптоматическую терапию (контрольная группа), у 20 пациентов использовали йогу (1-я группа) и еще у 20 — чжень-цзю-терапию в дополнение к симптоматической терапии (2-я группа).

Результаты. Отмечено достоверное увеличение объема движений в поясничном отделе позвоночника, снижение степени выраженности болевого синдрома у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с больными контрольной группы.

Показана эффективность применения йоги и чжень-цзю-терапии в комплексном лечении хронической неспецифической БНЧС с одновременным уменьшением числа побочных эффектов по сравнению с таковым при симптоматической терапии.

Заключение. Сделан вывод о необходимости проведения крупных контролируемых рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности йоги и чжень-цзю-терапии у таких пациентов.

Ключевые слова: чжень-цзю-терапия; йога; хроническая неспецифическая боль в нижней части спины.

Контакты: Ирина Андреевна Вышлова; irisha2801@yandex.ru

Для ссылки: Вышлова ИА, Стародубцев АИ, Карпов СМ. Применение йоги и чжень-цзю-терапии в комплексном лечении больных с хронической неспецифической болью в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):23–26.

Use of yoga and zhen-jiu (acupuncture) therapy in the combination treatment of patients with chronic nonspecific low back pain

Vyshlova I.A., Starodubtsev A.I., Karpov S.M.

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

Back pain is encountered in nearly 80–90% of the population; patient management is not only a medical, but also important socioeconomic problem.

Objective: to comparatively evaluate the efficiency of yoga and zhen-jiu (acupuncture) therapy in the combination treatment of patients with chronic nonspecific low back pain (LBP).

Patients and methods. Sixty patients with chronic nonspecific LBP were examined and randomized in groups: 20 patients received symptomatic therapy only (a control group), 20 patients used yoga (Group 1) and 20 more patients had zhen-jiu therapy in addition to symptomatic therapy (Group 2).

Results. As compared to the controls, Groups 1 and 2 patients showed a significant increase in the scope of lumbar spine movements and a decrease in the degree of pain syndrome. The investigation demonstrated the efficiency of yoga and zhen-jiu therapy versus symptomatic therapy in the combination treatment of chronic nonspecific LBP, by simultaneously reducing the number of side effects.

Conclusion. It is necessary to conduct large controlled randomized studies evaluating the efficiency of yoga and zhen-jiu therapy in these patients.

Key words: zhen-jiu therapy; yoga; chronic nonspecific low back pain.

Contact: Irina Andreevna Vyshlova; irisha2801@yandex.ru

For reference: Vyshlova IA, Starodubtsev AI, Karpov SM. Use of yoga and zhen-jiu (acupuncture) therapy in the combination treatment of patients with chronic nonspecific low back pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):23–26.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-23-26>

Боль в спине встречается примерно у 80–90% населения, ведение таких пациентов представляет собой не только медицинскую, но и важную социально-экономическую проблему [1]. Формирование болевого ощущения опосредуется структурами ноцицептивной системы [2, 3]. Формируется целый комплекс защитных реакций, направленных на устранение повреждения.

К хроническим болевым синдромам, согласно определению экспертов Международной ассоциации по изучению боли, относят боль, длительностью более 3 мес, продолжающуюся сверх нормального периода заживления тканей [4]. В последние годы хроническая боль рассматривается не только как синдром, но и как отдельная нозология. Ее формирование в большей степени зависит от комплекса психологических факторов, нежели от характера и интенсивности периферического ноцицептивного воздействия. Хроническая боль в нижней части спины (БНЧС) увеличивает инвалидизацию и приводит к ухудшению качества жизни пациентов [5].

Учитывая сложности патогенеза хронического болевого синдрома, его терапия должна быть комплексной, направленной на основные звенья патогенетического процесса, базироваться на принципах интегративной медицины и включать в себя комбинированное использование лекарственных средств, различных методов физиотерапии, рефлексотерапии и мануальной терапии, массажа и лечебной физкультуры, а также психотерапии [6–8]. Кроме того, существует необходимость включения дополнительных немедикаментозных программ коррекции нарушенного двигательного стереотипа [9]. Для профилактики рецидивов и хронического течения БНЧС рекомендуется избегать провоцирующих факторов и регулярно заниматься лечебной гимнастикой [10].

Имеются данные об успешном применении при данной патологии чжень-цзю-терапии [11, 12] и йоги [13, 14]. Эти методы используются в лечении многих заболеваний, они не вызывают аллергии и практически не имеют противопоказаний, однако в каждом случае необходим индивидуальный подход.

Из-за сложности и порой недостаточной эффективности стандартной терапии хронической БНЧС целью исследования стала сравнительная оценка эффективности использования чжень-цзю-терапии и йоги в комплексном лечении таких пациентов.

Пациенты и методы. Обследовано 60 пациентов с хронической неспецифической БНЧС. Пациентов распределяли по группам с помощью генератора случайных чисел, при этом не отмечено существенных различий по профессио-

нальной принадлежности, возрасту, полу. Рубрификация по МКБ-10 была следующей: боль внизу спины, поясничная боль, напряжение внизу спины, люмбаго БДУ (М54.5), кроме того, люмбаго с ишиасом (М54.4). Контрольную группу составили 20 (33,3%) пациентов, они получали симптоматическую терапию — анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, антидепрессанты в сочетании с антиконвульсантами, препараты, улучшающие микроциркуляцию и трофику тканей, физиотерапевтическое лечение, массаж. В 1-ю группу включено 20 (33,3%) пациентов, которым, помимо симптоматического лечения, назначали занятия йогой (дома по 30 мин 3 раза в неделю на протяжении 1 мес) после предварительного инструктажа. Первоначально использовали укрепляющие позы с целью уменьшения боли и мышечного напряжения, затем были введены позы, направленные на удлинение мышц позвоночника, задействование более глубокого слоя мышц спины с целью увеличить межпозвоночное пространство и уменьшить возможное сдавление нервного корешка. Еще 20 (33,3%) пациентов составили 2-ю группу, в дополнение к симптоматическому лечению им проводилась чжень-цзю-терапия.

Критериями включения в исследование были: хроническая БНЧС, длящаяся более 3 мес, возраст от 30 до 50 лет. Из исследования были исключены лица с радикулопатией вследствие грыжи диска, спинального стеноза, опухоли, инфекционного заболевания, спондилолистеза, пациенты с тяжелой соматической патологией, беременные, лица, которым было рекомендовано хирургическое лечение. Пациенты проходили лечение амбулаторно. Обследование больных проводили до лечения, через 2 нед, 1 и 2 мес.

Комплексное обследование больных включало оценку неврологического статуса (выявление двигательных, чувствительных и вегетативно-трофических расстройств); оценку степени выраженности болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли; оценку объема движений с использованием шкалы 5-балльной оценки вертеброневрологической симптоматики [14]; рентгенографию позвоночника с функциональными пробами; компьютерную томографию; магнитно-резонансную томографию, электронейромиографию (по показаниям).

В контрольной группе (n=20) было 11 (55%) мужчин и 9 (45%) женщин, средний возраст — 41,7±7,55 года. Люмбагия выявлена у 7 (35%), люмбоишиалгия — у 13 (65%) больных.

В 1-ю группу (n=20) вошли 11 мужчин (55%) и 9 женщин (45%), средний возраст — 40,5±8,5 года. Люмбаго выявлено у 1 (5%), люмбагия — у 11 (55%), люмбоишиалгия — у 8 (30%) пациентов. Во 2-ю группу (n=20) включено 13 (65%) мужчин и 7 (35%) женщин, средний возраст — 42,5±7,5 года. Люмбаго диагностировано у 1 (5%), люмбагия — у 7 (45%), люмбоишиалгия — у 12 (50%) пациентов. Данные о структуре болевых синдромов представлены в таблице.

При рентгенологическом и нейровизуализационном исследовании у большинства больных определялись дегенеративно-дистрофические изменения позвоночных структур.

Характеристика болевых синдромов

Тип болевого синдрома	Контрольная группа (n=20)	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	Итого (n=60)
Люмбаго	—	1 (5)	1 (5)	2 (3)
Люмбагия	7 (33)	11 (55)	7 (35)	25 (42)
Люмбоишиалгия	13 (65)	8 (30)	12 (60)	33 (55)
Всего	20 (100)	20 (100)	20 (100)	60 (100)

Примечание. В скобках — процент больных.

Обработка данных проводилась с использованием базовых статистических программ – Microsoft Excel, Statistica 6,0.

Результаты. Анализ результатов комплексной терапии у больных всех групп выявил к концу исследования достоверное уменьшение болевого синдрома по ВАШ с 5,3 до 2,1 балла в контрольной группе, с 5,7 до 1 балла в 1-й группе и с 5,6 до 0,7 балла во 2-й группе. Регресс болевых ощущений в более ранние сроки отмечался во 2-й группе.

По шкале 5-балльной оценки неврологической симптоматики по объему движений выявлена положительная динамика (с 1,7 до 0 баллов) у пациентов 1-й группы по сравнению с больными остальных групп. Уменьшение болевого синдрома по ВАШ на протяжении 2 мес представлено на рис. 1.

На рис. 1 показано, что у пациентов 1-й и 2-й групп, которым назначали чжень-цзю-терапию, на 2-й неделе исследования, а при занятиях йогой – к началу 1-го месяца наблюдения отмечался достоверный ($p < 0,05$) регресс болевого синдрома в более короткие сроки с преобладанием в его структуре легких форм по сравнению с больными контрольной группы. Динамика объема движений в поясничной области через 2 мес наблюдения у пациентов исследуемых групп представлена на рис. 2: на фоне терапии у пациентов 1-й группы достоверно ($p < 0,05$) увеличился объем движений по сравнению с больными контрольной группы.

Обсуждение. Лекарственная терапия неспецифической БНЧС зачастую сопряжена с риском побочных эффектов, а также отличается высокой стоимостью. Чжень-цзю-терапия и йога эффективны, практически не имеют побочных эффектов и не требуют дополнительных затрат. Чжень-цзю-терапию применяют в лечении многих заболеваний, этот метод практически не имеет противопоказаний. Описано около 800 биологически активных точек, из которых наиболее часто используются около 150. Проводится механическое раздражение небольших участков кожи (биологически активных точек), в которых имеется множество нервных окончаний. Тактически можно выделить три подхода к выбору точек: выбор близлежащих и локальных точек, отдаленных точек и симптоматических точек. При боли в спине чжень-цзю-терапия позволяет расслабить напряженные мышцы, улучшить питание межпозвоночных дисков, уменьшить боль, увеличить подвижность позвоночника. Выбор точек зависит от уровня поражения. Существуют определенные точки на шее, спине, животе, конечностях, которые используют при вертебро-

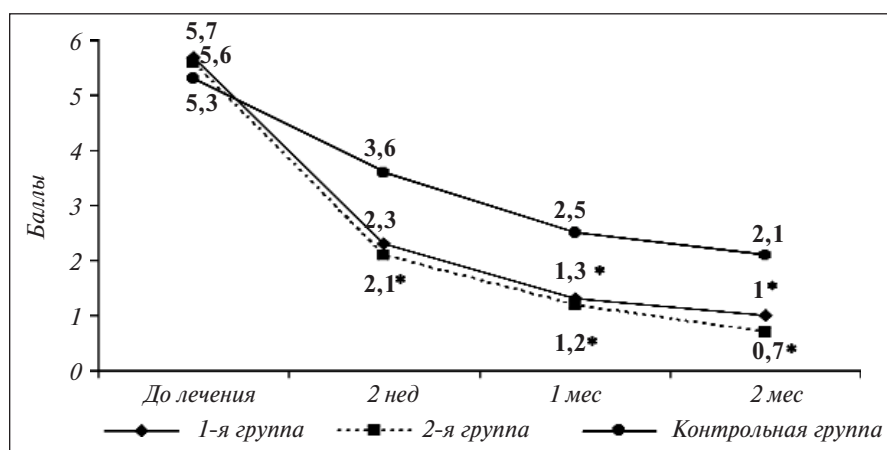


Рис. 1. Динамика болевого синдрома по ВАШ. * – $p < 0,05$ (здесь и на рис. 2)

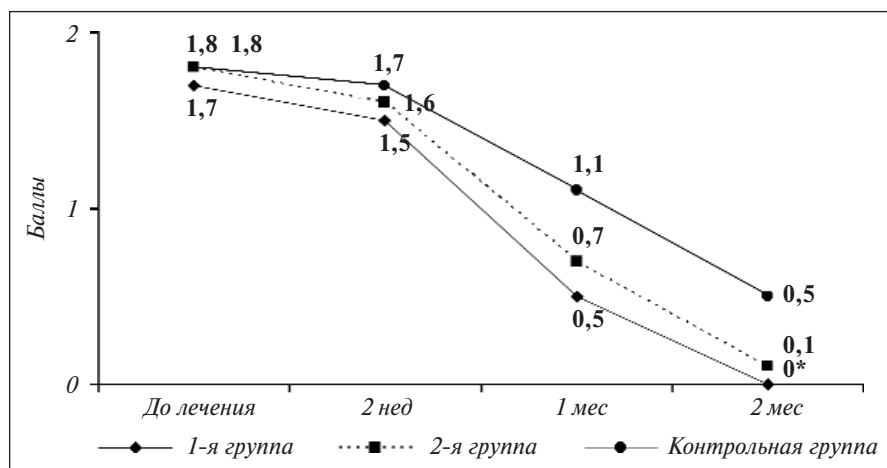


Рис. 2. Динамика объема движений

генных болевых синдромах, однако в каждом случае необходим индивидуальный подход. Йога является одним из вариантов лечения хронической БНЧС. Опасения по поводу осложнений йоги, которые высказывались в том числе в средствах массовой информации, во многом опровергнуты зарубежными исследованиями последних лет. Применяются типичные компоненты хатха-йоги, созданной Айенгаром, позы, или асаны, глубокое и ритмичное дыхание (пранаяма), что может быть выполнено любым человеком независимо от возраста и уровня физической подготовки.

Заключение. Проведенное исследование показывает эффективность применения чжень-цзю терапии и йоги в комплексном лечении хронической БНЧС. Использование этих методов позволяет добиться более длительного, стойкого эффекта в виде достоверного снижения степени выраженности болевого синдрома, увеличения объема движений с одновременным уменьшением числа побочных эффектов по сравнению с применением симптоматической терапии. Необходимы крупные контролируемые рандомизированные исследования, посвященные оценке эффективности йоги и чжень-цзю-терапии у пациентов с хронической неспецифической БНЧС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павленко СС. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинко-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи): руководство. Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ; 2007. 172 с. [Pavlenko SS. *Boli v nizhnei chasti spiny (epidemiologiya, kliniko-diagnosticheskaya klassifikatsiya, sovremennye napravleniya v diagnostike, lechenii i standartizatsii meditsinskoi pomoshchi)* [Lower back pain (epidemiology, diagnostic classification, modern trends in the diagnosis, treatment and standardization of care): a guide]. rukovodstvo. Novosibirsk: Sibmedizdat NGMU; 2007. 172 p. (In Russ.)].
2. Кукушкин МЛ, Хитров НК. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004. 144 с. [Kukushkin ML, Khitrov NK. *Obshchaya patologiya boli* [General pathology of pain]. Moscow: Meditsina; 2004. 144 p. (In Russ.)].
3. McMahon SB, Koltzenburg M, editors. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th Edition. Elsevier Churchill Livingstone; 2005. 1239 p.
4. Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms prepared by International Association for the Study of Pain, *Task Force on Taxonomy*. 2nd edition. Seattle: IASP Press; 1994. 222 p.
5. Kosinski MR, Schein JR, Vallow SM, et al. An observational study of health-related quality of life and pain outcomes in chronic low back pain patients treated with fentanyl transdermal system. *Curr Med Res Opin*. 2005 Jun;21(6):849-62.
6. Вышлова ИА. Комплексное лечение больных с хроническими вертеброгенными болевыми синдромами. Кубанский научный медицинский вестник. 2012;(2):47-9. [Vyshlova IA. Complex treatment of patients with chronic vertebrogenic pain syndromes. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2012;(2):47-9. (In Russ.)].
7. Чурюканов МВ. Боль в спине: ключевые моменты правильной оценки и обоснованной коррекции. Российский журнал боли. 2013;3(40):22-6. [Churyukanov MV. Back pain: key points of correct assessment and rational correction. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2013;3(40):22-6. (In Russ.)].
8. Барулин АЕ, Курушина ОВ, Пучков АЕ. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(3):38-42. [Barulin AE, Kurushina OV, Puchkov AE. Combination treatment for acute non-specific low back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(3):38-42. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-38-42>
9. Парфенов ВА. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(1):19-22. [Parfenov VA. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2009;1(1):19-22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-17>
10. Вышлова ИА, Стародубцев АИ. Применение чжень-цзю терапии в комплексе лечения больных с хроническими вертеброгенными болевыми синдромами. Кубанский научный медицинский вестник. 2014;(5):22-6. [Vyshlova IA, Starodubtsev AI. Zhen Jiu therapy in complex treatment of patients with chronic vertebrogenic pain syndromes. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2014;(5):22-6. (In Russ.)].
11. Ян Цзичжоу. Основы акупунктуры. Большие достижения чжень цзю. Москва: Профит Стайл; 2003. 727 с. [Jan Czichzhou. *Osnovy akupunktury. Bol'shie dostizheniya chzhen'czju* [The basics of acupuncture. Great achievements Zhen Jiu]. Moscow: Profit Stail; 2003. 727 p.].
12. Вышлова ИА, Карпов СМ, Шевченко ПП. Эффективность применения йоги при хроническом болевом синдроме в нижней части спины (обзорная статья). Современные проблемы науки и образования. 2014;(6):1106. [Vyshlova IA, Karpov SM, Shevchenko PP. Effectiveness of yoga in chronic lower back pain (review). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;(6):1106. (In Russ.)].
13. Williams KA, Petronis J, Smith D, et al. Effect of Iyengar yoga therapy for chronic low back pain. *Pain*. 2005 May;115(1-2):107-17.
14. Белова АН, Щепетова ОИ, редакторы. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Москва: Антидор; 2002. 440 с. [Belova AN, Shchepetova OI, editors. *Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoy reabilitatsii* [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation]. Moscow: Antidor; 2002. 440 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.

Долгова С.Г., Котов А.С., Матюк Ю.В., Борисова М.Н., Пантелеева М.В., Шаталин А.В.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Острая мозжечковая атаксия у молодой женщины: энцефалопатия Вернике?

Энцефалопатия Вернике (ЭВ) представляет собой редкий, но тяжело протекающий неврологический синдром, причиной которого является дефицит тиамина. По данным аутопсий, распространенность ЭВ в общей популяции варьирует от 0,4 до 2,8 на 100 тыс. населения, причем у людей, злоупотребляющих алкоголем, заболевание встречается в разы чаще, чем у сторонников здорового образа жизни. Эти исследования также показали, что ЭВ в большинстве случаев диагностируется посмертно, при жизни диагноз был поставлен менее чем в 20% случаев. Ежедневная потребность взрослого человека в тиаmine достигает в зависимости от количества потребляемых углеводов 1–2 мг/сут. Запасы витамина в организме составляют всего 30–50 мг, поэтому любое состояние, вызывающее недостаточное поступление тиамина и длящееся более 3–4 нед, может вызвать полное истощение витаминного резерва. Классическим дебютом ЭВ считается внезапное появление типичной триады симптомов: изменение психического статуса, офтальмоплегия и атаксия. Однако такая клиническая картина встречается лишь у трети пациентов. Иногда начало болезни может выглядеть совершенно иначе: сердечная недостаточность с артериальной гипотензией и тахикардией, гастроинтестинальная симптоматика (боль в животе и тошнота), гипотермия в связи с поражением задней доли гипоталамуса, глухота при вовлечении таламуса, эпилептические приступы в случае повышения активности глутаматергической системы. Представлено клиническое наблюдение острой мозжечковой атаксии, очевидно, обусловленной ЭВ, у молодой женщины.

Ключевые слова: энцефалопатия Вернике; мозжечковая атаксия.

Контакты: Котов Алексей Сергеевич; alex-013@yandex.ru

Для ссылки: Долгова СГ, Котов АС, Матюк ЮВ и др. Острая мозжечковая атаксия у молодой женщины: энцефалопатия Вернике? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):27–32.

Acute cerebellar ataxia in a young woman: Wernicke's encephalopathy?
Dolgova S.G., Kotov A.S., Matyuk Yu.V., Borisova M.N., Panteleeva M.V., Shatalin A.V.
M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, Russia
61/2 Shchepkin St., Moscow 129110

Wernicke's encephalopathy (WE) is a rare but severe neurological syndrome caused by thiamine deficiency. According to the data of autopsy studies, the prevalence of WE in the general population varies from 0.4 to 2.8 per 100,000 population; the disease occurs many times more frequently in alcohol abusers than in people who lead a healthy lifestyle. These studies also showed that most cases of WE were diagnosed post-mortem; less than 20% of patients with the disease were diagnosed in life. A healthy adult requires 1–2 mg of thiamine daily, depending on the carbohydrate intake. Body's reserves of thiamine are only 30–50 mg so any malnutrition condition lasting more than 3–4 weeks can cause complete depletion of the vitamin's stores. Classically, WE is characterized by the sudden onset of a typical triad of symptoms: an altered mental state, ophthalmoplegia, and ataxia. However, this clinical picture can be seen in only one-third of patients. The onset of the disease may sometimes look completely different: heart failure with hypotension and tachycardia; gastrointestinal symptoms (abdominal pain and nausea); hypothermia due to the involvement of the posterior hypothalamus; deafness affecting the thalamus; epileptic seizures in case of enhanced activity of the glutamatergic system.

The paper describes a clinical case of acute cerebellar ataxia that is apparently caused by Wernicke's encephalopathy in a young woman.

Key words: Wernicke's encephalopathy; cerebellar ataxia.

Contact: Aleksey Sergeevich Kotov; alex-013@yandex.ru

For reference: Dolgova SG, Kotov AS, Matyuk YuV, et al. Acute cerebellar ataxia in a young woman: Wernicke's encephalopathy? Clinical case report. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):27–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-27-32>

Энцефалопатия Вернике (ЭВ) представляет собой редкий, но тяжело протекающий неврологический синдром, причиной которого является дефицит тиамина (витамина В₁) [1]. По данным аутопсий, распространенность ЭВ в общей популяции колеблется от 0,4 до 2,8 на 100 тыс. населения, причем у людей, злоупотребляющих алкоголем, заболевание встречается значительно чаще, чем у ведущих

здоровый образ жизни. В большинстве случаев ЭВ диагностируется посмертно, при жизни диагноз был поставлен менее чем в 20% случаев. Заболеваемость ЭВ не зависит от расовой принадлежности, а женщины болеют реже мужчин (соотношение мужчин и женщин – 1,7:1).

Ежедневная потребность взрослого человека в тиаmine достигает 1–2 мг (в зависимости от количества потребля-

емых углеводов). Запасы витамина в организме составляют всего 30–50 мг, поэтому любое состояние, вызывающее недостаточное поступление тиамина и длящееся более 3–4 нед, может вызвать полное истощение витаминного резерва.

В случае дефицита тиамина наблюдается недостаток внутриклеточного тиаминдифосфата, что приводит к ряду метаболических изменений в ЦНС. Нарушается градиент концентрации ионов по обе стороны мембраны клеток, что вызывает цитотоксический отек. Также нарушается целостность гематоэнцефалического барьера с последующим развитием вазогенного отека вещества головного мозга. Биохимический механизм развития клинических проявлений при ЭВ обусловлен расстройством регуляции тиамин-зависимых метаболических процессов. Однако ранние клеточные изменения обратимы при адекватном и своевременном (до возникновения некроза клеток) восполнении дефицита витамина В₁ — концепция «обратимого биохимического поражения».

Наиболее распространенной причиной недостаточности тиамина является хроническое злоупотребление алкоголем. При этом гиповитаминоз развивается не вследствие алкоголизма, а из-за связанного с алкогольным циррозом печени низкого усвоения на уровне слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и недостаточного поступления питательных веществ. Помимо алкоголизма, существует множество состояний, сопровождающихся синдромом мальабсорбции и как следствие — снижением всасывания витамина В₁: операции на органах желудочно-кишечного тракта (включая шунтирование желудка, гастроеюностомию, гастрэктомию, колэктомию), установка внутрижелудочного баллона, рвота беременных, терминальные опухоли, химиотерапия, аллогенная трансплантация стволовых клеток, СПИД, нервная анорексия, ограничения в питании во время поста, голодание, гемодиализ, панкреатит, несбалансированное питание, парентеральное питание, переедание, длительные внутривенные инфузии глюкозы. Все эти состояния можно рассматривать как предрасполагающие факторы [2–9].

Гистологические изменения при острой ЭВ включают внутри- и внеклеточный отек с набуханием астроцитов и олигодендроцитов, увеличение числа клеток микроглии, различные стадии некротического процесса, демиелинизацию, ангиогенез, петехиальные кровоизлияния, повреждение гематоэнцефалического барьера [10]. Наиболее выраженные изменения происходят в структурах, примыкающих к III желудочку: на медиальной поверхности таламуса, в периакведуктальном сером веществе, сосцевидных телах, пластинке четверохолмия среднего мозга. Поражение этих областей является типичными для ЭВ, так как эти структуры отличаются высоким уровнем окислительного метаболизма и, следовательно, наиболее чувствительны к дефициту тиамина. Реже изменения обнаруживаются в мозжечке, зубчатом ядре, ядрах черепно-мозговых нервов, красном ядре, хвостатом ядре, валике мозолистого тела, коре больших полушарий головного мозга [11].

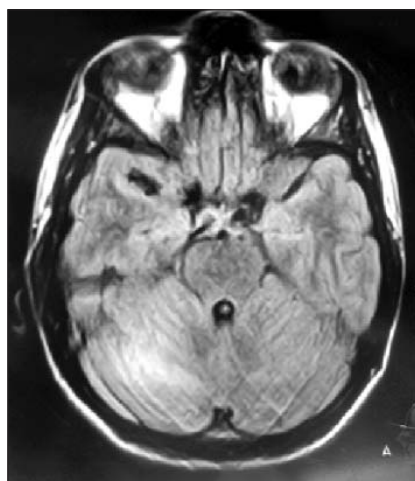


Рис. 1. МРТ пациентки Ч., 25 лет, в начале заболевания

Приводим наше наблюдение.

Пациентка Ч., 25 лет, астенического телосложения (при росте 170 см масса тела — 46 кг) была госпитализирована в августе 2013 г., после того как с утра резко появились головокружение, выраженная неустойчивость и шаткость при ходьбе, нечеткость при выполнении целенаправленных движений, тошнота, многократная обильная рвота, не приносящая облегчения, головная боль, речь стала смазанной и нечеткой. Симптомы уменьшались в положении лежа. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 07.09 в коре и прилежащем белом веществе правого полушария мозжечка и правой средней ножке мозжечка определялась зона повышенного МР-сигнала в T2- и FLAIR-режиме, слабо пониженного МР-сигнала в T1-режиме, размером 39х14х34 мм. МРТ-картина была расценена как ишемический инсульт правого полушария мозжечка (рис. 1).

На фоне сосудистой и нейрометаболической терапии общее состояние относительно стабилизировалось (исчезли рвота, тошнота, головная боль). Однако затем наблюдалось два эпизода ухудшения состояния: первый — в январе 2014 г. в виде появления тремора рук (последовательное вовлечение сначала правой, а затем левой руки), зрительных нарушений (при сохранной остроте зрения при ходьбе окружающие предметы имели нечеткий, расплывчатый контур), тошноты при движении и ходьбе; второй — в апреле того же года, когда возник тремор в левой ноге при ходьбе, а в дальнейшем и в покое, распространяющийся на туловище, возрастающий по амплитуде (рис. 2).

Неврологический статус (апрель 2015 г.): горизонтальный крупноразмашистый нистагм при взляде в стороны, легкая девиация языка вправо, поперхивание при приеме жидкой пищи, дизартрия, назолалия; диффузная мышечная гипотония, постурально-кинестический тремор в руках, больше в правой, резко усиливающийся при выполнении целенаправленных движений (письмо, прием пищи, самообслуживание затруднены из-за тремора; рис. 3); адиадохокinez; сухожильные рефлексы D>S, живые; брюшные рефлексы живые; координаторные пробы выполняет с интенционным тремором с обеих сторон, с мимопаданием справа; атаксия в позе Ромберга; атактическая походка с широкой базой, выраженный тремор в ногах при движении по лестнице (особенно при спуске).

По данным МРТ головного мозга в динамике, выявленный в остром периоде гиподенсивный очаг в правой гемисфере мозжечка уже через 1,5 мес не определялся, в то время как заметно стал уменьшаться объем мозжечка, больше его правой половины. При МРТ в апреле 2015 г. определялись выраженные атрофические изменения червя, ножек и полушарий мозжечка, больше правого, без очаговой патологии (рис 4).

С августа 2013 г. по апрель 2015 г. пациентке в рамках дифференциально-диагностического поиска было проведено следующие исследования: 1) анализ крови на гормоны щитовидной железы: Т3 свободный 3,19 (1,7–3,71 нг/мл), Т4 свободный 0,96 (0,8–2,1 нг/дл), тиреотропный гормон 1,637 (0,35–4,5 мкМЕ/мл). Отклонений не выявлено; 2) диагностика болезни Вильсона–Конова: церулоплазмин — 13 мг/100 мл

(норма 20–40), в динамике — 148 мкмоль/л (норма 200–600); медь в суточной моче — 17,7 мкмоль/24 ч (норма до 9,44), в динамике — 6,16 мкмоль/24 ч; 10,01 мкмоль/24 ч; 4,4 мкмоль/24 ч. Сниженный уровень церулоплазмينا и повышение уровня меди в суточной моче могли бы свидетельствовать в пользу диагноза болезни Вильсона–Коновалова, однако все повторные исследования уровня церулоплазмينا и меди «были в норме» (со слов пациентки, данные не представлены), а клиническая картина заболевания не укладывалась в этот диагноз, к тому же в биохимических анализах крови и при УЗИ печени изменений не выявлено; 3) **анализ крови для диагностики инфекций методом полимеразной цепной реакции.** Цитомегаловирус — IgG, IgM (–); вирус простого герпеса (ВПГ) — IgG (+), титр 1:80, IgM (–); анализ крови на вирус лихорадки Западного Нила (–). Данных в пользу поражения головного мозга цитомегаловирусом, вирусом лихорадки Западного Нила и ВПГ нет; 4) **анализ крови для диагностики паранеопластических энцефалитов:** Yo-1, Hu, Ri, Ma, amphyrphisin, антитела к NMDA-рецептору (суммарные IgG+A+M) отрицательные. Данных, указывающих на паранеопластический энцефалит, нет; 5) **анализ крови на онкомаркеры:** РЭА, СА242, СА 12-5, СА 19-9, СА 15-3 — в норме; в динамике опухолевая М2-пируваткиназа (TUMORM2-PK), РЭА, АФП, СА 72-4, СА 12-5, СА 19-9, СА 15-3, Суфра, нейрон-специфическая енолаза (NSE) — в норме. Текущий онкологический процесс по результатам анализа не подтвержден; 6) **анализ крови для ДНК-диагностики митохондриальных заболеваний:** A3243П (синдром MELAS), A8344G (синдром MERFF), T8983C/G (синдром NARP), T13094C, G13513A, G14459A, G3460A, G11778A, T14484C, G8363A, G3697A, G10197A — отклонений от нормы в данных регионах мДНК не обнаружено. Митохондриальные заболевания не выявлены; 7) **анализ крови на маркеры аутоиммунных заболеваний:** антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антитела к гладкой мускулатуре не обнаружены. Данных, указывающих на аутоиммунные заболевания, не получено; 8) **анализ крови на антитела к деамидированным пептидам гиадина:** IgG+A (–). Целиакии не обнаружено; 9) **исследование содержания микроэлементов в волосах:** алюминий 3,027 мкг/г (норма 5,6–50,0), стронций 8,242 мкг/г (норма 0–6,0), германий 0,863 мкг/г (норма 0–0,5). Несмотря на наличие отклонений, клинических признаков отравления стронцием и германием не выявлено, клинический и биохимический анализы крови, УЗИ органов брюшной полости — в норме; 10) **дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, УЗИ органов брюшной полости** — без патологии; 11) **патоморфологический анализ биоптата скелетной мышцы** — слабо выраженные признаки аутоиммунных нарушений мышечной ткани; 12) **анализы крови на антитела к кардиолипину:** IgG 0–1 (0–23 GPL), IgM 0,1 (0–26); **на антитела к β -гликопротеину:** IgG 0,1 (0–9 Ед/мл), IgM 0,1 (0–9 Ед/мл); **волчаночный антикоагулянт** не обнаружен. Данных в пользу антифосфолипидного синдрома нет.

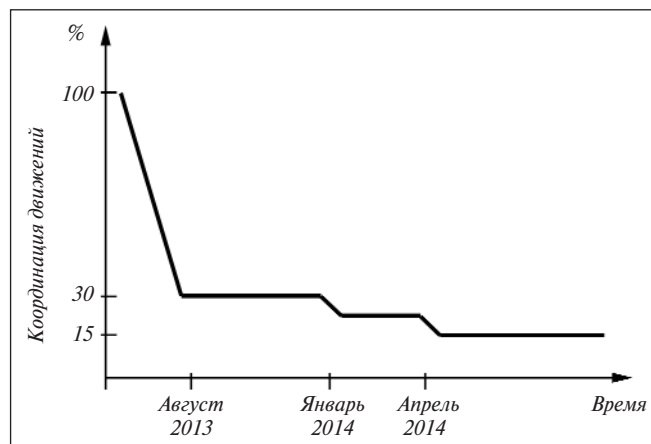


Рис. 2. Динамика состояния пациентки Ч., 25 лет, (адаптировано с рисунка пациентки)

Пациентка неоднократно проходила стационарное лечение, проводилась дифференциальная диагностика между инсультом мозжечка, демиелинизирующим заболеванием, митохондриальной энцефалопатией, гепатолентикулярной дегенерацией, системными васкулитами, первичной мозжечковой дегенерацией и паранеопластическими энцефалитами. Острое возникновение клинической симптоматики заставляло задуматься о сосудистой патологии, против инсульта мозжечка говорило то, что выявленный в сентябре 2013 г. очаг в мозжечке не соответствовал ни одному сосудистому бассейну и спустя 1,5 мес при МРТ не определялся, а в случае инсульта остался бы участок глиозного перерождения мозговой ткани или киста; прогрессивное уменьшение объема мозжечка по результатам МРТ в динамике не соответствовало динамике инсульта; состояние пациентки ухудшалось не одномоментно, а постепенно (поэтапно), что также нехарактерно для инфаркта.

Демиелинизирующее заболевание было исключено после выполнения МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием в остром периоде: признаков повреждения гематоэнцефалического барьера и очагов накопления контрастного вещества не выявлено; также была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном без положительного эффекта.

Выраженная атрофия червя, ножек и полушарий мозжечка позволяла предположить спиноцереbellарную дегенерацию. Однако для нейродегенеративного заболевания характерно постепенное развертывание клинической симптоматики, к тому же ДНК-диагностика не выявила генетических забо-

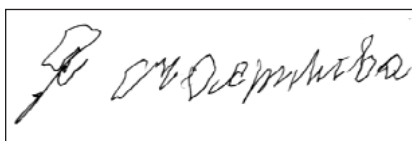


Рис. 3. Нарушения письма у пациентки Ч., 25 лет



Рис. 4. МРТ пациентки Ч., 25 лет, через 2 года после дебюта заболевания

леваний этой группы. Диагноз митохондриальной энцефалопатии также не подтвердился ни данными МРТ, ни результатами генетического анализа.

Еще один вариант этиологии — инфекционное поражение мозжечка. На него указывали острое начало, яркая симптоматика, очаговое поражение мозжечка с его последующей атрофией по данным МРТ. В то же время нормальная температура тела в остром периоде и избирательность поражения мозжечка ставили этот диагноз под сомнение. Исключить или подтвердить это предположение в настоящее время не представляется возможным, так как на момент заболевания у пациентки не была исследована цереброспинальная жидкость.

Возможность отравления тяжелыми металлами или другими ядами также маловероятна ввиду вовлечения в патологический процесс исключительно мозжечка, ступенчатого течения заболевания, отсутствия признаков поражения других органов и систем.

Еще одной возможной причиной развития заболевания мог явиться дефицит витамина В₁. Предрасполагающими факторами у нашей пациентки могли стать недостаточное и несбалансированное питание (молодая девушка приехала в Москву в надежде добиться здесь успеха, возможно, она недоедала или соблюдала диету, что в настоящее время отрицает), периодическое употребление алкоголя, в том числе за сутки до появления симптомов заболевания, астеническая конституция, — все это могло повлечь за собой развитие острой ЭВ.

Обсуждение. Классическим дебютом ЭВ считается внезапное появление типичной триады симптомов: изменение психического статуса, офтальмоплегия и атаксия; однако такая клиническая картина встречается лишь у трети пациентов. Самое частое проявление — изменение психического статуса: спутанность сознания, пространственная дезориентация, головокружение, сонливость, апатия, когнитивные нарушения со снижением памяти, невозможность концентрации внимания, кома и смерть; эти симптомы обусловлены поражением ядер таламуса и сосцевидных тел.

Что касается зрительных нарушений, то полная офтальмоплегия встречается редко, наиболее распространенным признаком является нистагм (обычно горизонтальный). В описанном случае на момент исследования выявлялся горизонтальный нистагм 1-й степени при взгляде и вправо, и влево, что указывало на его центральный характер.

Расстройство равновесия проявляется атаксией при ходьбе, причем последняя может варьировать от легкой степени выраженности до полной невозможности стоять. Это результат поражения червя мозжечка и вестибулярной дисфункции. В некоторых случаях наблюдаются полиневропатия и дизартрия.

Иногда начало болезни может выглядеть иначе: сердечная недостаточность с артериальной гипотензией и тахикардией, гастроинтестинальная симптоматика (боль в животе и тошнота), гипотермия в связи с поражением задней доли гипоталамуса, глухота при вовлечении таламуса, эпилептические приступы в случае повышения активности глутаматергической системы [9–12]. У нашей пациентки имелись глазодвигательные нарушения (нистагм), атаксия, тошнота и рвота.

Учитывая разнообразие клинических проявлений ЭВ, в 1997 г. D. Saine и соавт. [13] разработали две группы диагностических критериев этого заболевания: 1) для пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом и 2) для паци-

ентов, не злоупотребляющих алкоголем. Для первой группы необходимо наличие как минимум 2 критериев из представленных ниже: недоедание, глазодвигательные нарушения, признаки поражения мозжечка и изменение психического статуса. Для второй группы наиболее характерно изменение психического статуса без других симптомов, что является основной причиной поздней диагностики.

Дифференциальную диагностику следует проводить с инсультом и внутримозговым кровоизлиянием, менингитом и энцефалитом, опухолью головного мозга, отравлением, печеночной недостаточностью, болезнью Маркьяфавы—Биньями, метронидазол-индуцированной энцефалопатией.

ЭВ является по существу клиническим диагнозом, а определение концентрации тиамина в крови и активности транскетолазы эритроцитов играют лишь вспомогательную роль в его подтверждении. С помощью компьютерной томографии можно определить участки пониженной плотности на уровне периакведуктального серого вещества и медиальной части таламуса, но в большинстве случаев этот метод не выявляет очаговой патологии при острой ЭВ. В настоящее время высокоспецифичным и наиболее эффективным методом диагностики ЭВ является МРТ [14, 15]. При МРТ у таких пациентов обычно определяются двусторонние симметричные гиперинтенсивные в режимах T2W и FLAIR патологические очаги, их типичная локализация — таламус, сосцевидные тела, пластинка четверохолмия и периакведуктальная зона. К атипичной локализации относятся находки в продолговатом мозге и мосту, зубчатом ядре мозжечка, красном ядре, черной субстанции среднего мозга, в ядрах черепных нервов, в черве и промежуточной части гемисфер мозжечка, мозолистом теле, своде головного мозга, головке хвостатого ядра, фронтопариетальной коре [16–21]. Как правило, атипично расположенные очаги выявляются наряду с изменениями в типичных местах.

Изменение интенсивности сигнала в области мозжечка наблюдается как у пациентов с хроническим алкоголизмом, так и в случаях ЭВ, не связанной с употреблением алкоголя [22]. По данным литературы, вовлечение в патологический процесс коры головного мозга прогностически неблагоприятно, так как свидетельствует о необратимости патологического процесса [16, 18]. Однако недавно H.W. Cui и соавт. [23] описали случай ЭВ, не связанной с употреблением алкоголя: пациент с поражением коры головного мозга после 45 дней вегетативного состояния пришел в сознание благодаря парентеральному введению тиамина. Однако отсутствие патологических изменений при МРТ не исключает диагноз ЭВ, в этом случае может помочь исследование с внутривенным введением гадолиния.

Принципиальные различия между «алкогольной» и «неалкогольной» ЭВ описаны в литературе. Во-первых, у пациентов с алкогольной зависимостью типичные поражения при ЭВ сочетаются с атрофией сосцевидных тел и червя мозжечка, что является признаком предшествующих обострений ЭВ. У пациентов с «неалкогольной» ЭВ, наоборот, отсутствуют атрофические нарушения, а изменение интенсивности сигнала при МРТ обусловлено в первую очередь расстройством регуляции тиамин-зависимых метаболических процессов [11]. Считается, что атипичная локализация очаговых изменений в веществе головного мозга (но всегда в ассоциации с типичной) также более характерна для «неалкогольной» ЭВ [24]. Однако в 2012 г. K.C. Liou и

соавт. [25] описали интересный случай: у пациента с «алкогольной» ЭВ были обнаружены повреждения в оливах, ядрах черепных нервов в продолговатом мозге и зубчатых ядрах мозжечка при отсутствии очагов с типичной локализацией. Очевидно, в нашем случае речь идет об атипичной локализации МРТ-изменений при ЭВ.

Дифференциальная диагностика симметричных очаговых изменений медиального таламуса с помощью МРТ должна проводиться со следующими заболеваниями: церебральный венозный тромбоз, парамедианный таламический синдром, верхний базиллярный синдром, вирусный энцефалит, острый рассеянный энцефаломиелит, атипичное течение болезни Крейтцфельда–Якоба, первичная лимфома головного мозга, вирус гриппа типа А, менингоэнцефалит Западного Нила. Дифференциальная диагностика симметричных очагов поражения в зубчатых ядрах, ядрах черепных нервов, красных ядрах, валике мозолистого тела должна проводиться с метронидазол-индуцированной энцефалопатией.

На фоне эффективного лечения витамином В₁ вместе с постепенным обратным развитием клинической симптоматики исчезают и очаговые МРТ-изменения.

ЭВ относится к неотложным медицинским состояниям, и любое промедление приводит к необратимым неврологическим нарушениям и летальному исходу. При подозрении на ЭВ или ее дебюте лечение заключается в назначении тиамина. На сегодняшний день нет единого мнения по поводу оптимальной дозы тиамина, способа его введения и сроков лечения. Традиционно рекомендуют не менее 100 мг витамина в сутки для парентерального введения; в последнее время некоторые авторы рекомендуют назначение тиамина по 200 мг 3 раза в день [26–28]. Назначают тиамин до приема любых углеводов или одновременно с ними, так как отдельное введение глюкозы может усугубить течение заболевания. Первые признаки улучше-

ния при острой ЭВ наступают в течение 1-й недели, но обычно период стабилизации состояния занимает от 1 до 3 мес. Тем не менее сохранение неврологического дефицита в виде нистагма и атаксии при ходьбе является широко распространенным. При отсутствии лечения или в случае назначения низких доз тиамина ЭВ приводит к необратимому повреждению вещества головного мозга и как следствие – у 20% больных к смерти и у 85% выживших к формированию корсаковского синдрома.

Таким образом, можно предположить, что диагноз ЭВ у нашей пациентки наиболее вероятен. Сложность установления диагноза в данном случае обусловлена и недостаточностью обследования пациентки в остром периоде заболевания (не проведено исследование цереброспинальной жидкости, уровня тиамина), и относительно большой давностью болезни, что не позволило уточнить детали анамнеза (были ли катаральные явления до появления первых симптомов, количество и частота употребления алкоголя и т. д.). При поступлении в неврологическое отделение МОНИКИ пациентке в течение 2 нед проводились нейрометаболическая, сосудистая терапия, в том числе витаминотерапия по стандартной схеме: витамины В₁ и В₆ по 2 мл (100 мг) внутримышечно через день; занятия на стабилоплатформе и в костюме аксиального утяжеления, лечебная гимнастика и физиотерапия. На фоне комплексного лечения состояние оставалось стабильным, клинически в неврологическом статусе и по данным стабилотрии – без отрицательной динамики. Возможно, если бы в остром периоде заболевания была назначена своевременная терапия витамином В₁ в соответствии с последними рекомендациями, состояние пациентки было бы иным. Успех восстановления в данном случае зависит исключительно от правильно выбранной программы реабилитации, которая и была рекомендована пациентке при выписке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wernicke C. Die akute haemorrhagische polioencephalitis superior. *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende*. Vol. 2. P. 229–42. Fisher: Kassel, Germany; 1881.
2. Ueda K, Takada D, Mii A, et al. Severe thiamine deficiency resulted in Wernicke's encephalopathy in a chronic dialysis patient. *Clin Exp Nephrol*. 2006 Dec;10(4):290–3. doi: 10.1007/s10157-006-0440-9
3. Nolli M, Barbieri A, Pinna C, et al. Wernicke's encephalopathy in a malnourished surgical patient: clinical features and magnetic resonance imaging. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Nov;49(10):1566–70. doi: 10.1111/j.1399-6576.2005.00879.x
4. Yae S, Okuno S, Onishi H, Kawanishi C. Development of Wernicke encephalopathy in a terminally ill cancer patient consuming an adequate diet: a case report and review of the literature. *Palliat Support Care*. 2005 Dec;3(4):333–5. doi: 10.1017/S1478951505050509
5. Cho JJ, Chang HJ, Lee KE, et al. A case of Wernicke's encephalopathy following fluorouracil-based chemotherapy. *J Korean Med Sci*. 2009 Aug;24(4):747–50. doi: 10.3346/jkms.2009.24.4.747
6. Baek JH, Sohn SK, Kim DH, et al. Wernicke's encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Apr;35(8):829–30. doi: 10.1038/sj.bmt.1704893
7. Saad L, Silva LF, Banzato CE, et al. Anorexia nervosa and Wernicke-Korsakoff syndrome: a case report *J Med Case Rep*. 2010 Jul 20;4:217. doi: 10.1186/1752-1947-4-217
8. Unlu E, Cakir B, Asil T. MRI findings of Wernicke encephalopathy revisited due to hunger strike. *Eur J Radiol*. 2006 Jan;57(1):43–53. doi: 10.1016/j.ejrad.2005.07.002
9. Francini-Pesenti F, Brocadello F, Manara R, et al. Wernicke's syndrome during parenteral feeding: not an unusual complication. *Nutrition*. 2009 Feb;25(2):142–6. doi: 10.1016/j.nut.2008.08.003
10. Gui QP, Zhao WQ, Wang LN. Wernicke's encephalopathy in nonalcoholic patients: clinical and pathologic features of three cases and literature reviewed. *Neuropathology*. 2006 Jun;26(3):231–5. doi: 10.1111/j.1440-1789.2006.00665.x
11. Doss A, Mahad D, Romanowski CA. Wernicke encephalopathy: unusual findings in nonalcoholic patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2003 Mar-Apr;27(2):235–40.
12. Zhang SQ, Guan YT. Acute bilateral deafness as the first symptom of Wernicke encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Mar;33(3):E44–5. doi: 10.3174/ajnr.A3040
13. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Jan;62(1):51–60.
14. Fei GQ, Zhong C, Jin L, et al. Clinical characteristics and MR imaging features of nonalcoholic Wernicke encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Jan;29(1):164–9.
15. Chung SP, Kim SW, Yoo IS, et al. Magnetic resonance imaging as a diagnostic adjunct to Wernicke encephalopathy in the ED. *Am J Emerg Med*. 2003 Oct;21(6):497–502.
16. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review

- of the literature. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Feb;192(2):501-8.
17. Gangolf M, Czerniecki J, Radermecker M, et al. Thiamine status in humans and content of phosphorylated thiamine derivatives in biopsies and cultured cells. *PLoS One.* 2010 Oct 25;5(10):e13616.
18. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol.* 2009 Mar-Apr;44(2):155-65.
19. Nardone R, Venturi A, Golaszewski S, et al. MR atypical Wernicke encephalopathy showing extensive brain stem and diencephalic involvement. *J Neuroimaging.* 2010 Apr;20(2):204-7.
20. Kang SY, Kang JH, Choi JC, Choi G. Wernicke's encephalopathy: unusual manifestation on MRI. *J Neurol.* 2005 Dec;252(12):1550-2.
21. Kalidass B, Sunnathkal R, Rangashamanna DV, Paraswani R. Atypical Wernicke's encephalopathy showing involvement of substantia nigra. *J Neuroimaging.* 2012 Apr;22(2):204-7.
22. Lapergue B, Klein I, Olivot JM, Amarenco P. Diffusion weighted imaging of cerebellar lesions in Wernicke's encephalopathy. *J Neuroradiol.* 2006 Apr;33(2):126-8.
23. Cui HW, Zhang BA, Peng T, et al. Wernicke's encephalopathy in a patient with acute pancreatitis: unusual cortical involvement and marvelous prognosis. *Neurol Sci.* 2012 Jun;33(3):615-8.
24. Zhong C, Jin L, Fei G. MR Imaging of nonalcoholic Wernicke encephalopathy: a follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Oct;26(9):2301-5.
25. Liou KC, Kuo SF, Chen LA. Wernicke encephalopathy with atypical magnetic resonance imaging. *Am J Emerg Med.* 2012 Nov;30(9):2086.e1-3. doi: 10.1016/j.ajem.2011.12.013. Epub 2012 Feb 4.
26. Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med.* 2007 Dec;50(6):715-21.
27. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, et al; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010 Dec;17(12):1408-18.
28. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007 May;6(5):442-55.

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

Евзиков Г.Ю.¹, Фарафонов А.В.¹, Алипбеков Н.Н.¹, Панина Т.Н.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²125047, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Особенности клинического течения гемангиобластомы спинного мозга, осложнившейся гематомиелией и субарахноидальным кровоизлиянием

Представлено описание субарахноидального кровоизлияния (САК) и гематомиелии, возникших вследствие кровотечения из спинальной гемангиобластомы. САК при спинальной патологии встречается крайне редко и в большинстве случаев возникает в результате кровотечения из мальформаций. Представленное наблюдение демонстрирует, что опухоли также могут стать причиной спинального САК, даже при отсутствии картины постепенно прогрессирующей компрессии спинного мозга в анамнезе. Наиболее высокий риск клинически значимого массивного кровоизлияния при интрамедуллярных опухолях имеют пациенты с гемангиобластомами. В данном наблюдении особого внимания заслуживает клиническая картина: САК началось не с головной боли, а с боли в шее и руке, что указывает на первично спинальный уровень кровоизлияния. К боли в шее и руке лишь через несколько минут присоединились типичные для САК головная боль, тошнота и рвота, что было связано с ретроградным забросом крови в базальные цистерны головного мозга и IV желудочек. Более рациональной схемой диагностики в данном случае являлась первичная МРТ шейного отдела спинного мозга.

Ключевые слова: гемангиобластома; субарахноидальное кровоизлияние; гематомиелия.

Контакты: Григорий Юльевич Евзиков; mmaevzikov@mail.ru

Для ссылки: Евзиков ГЮ, Фарафонов АВ, Алипбеков НН, Панина ТН. Особенности клинического течения гемангиобластомы спинного мозга, осложнившейся гематомиелией и субарахноидальным кровоизлиянием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):33–36.

Clinical features of spinal cord hemangioblastoma complicated by hematomyelia and subarachnoid hemorrhage: Description of a clinical case and review of literature

Evzikov G.Yu.¹, Farafontov A.V.¹, Alipbekov N.N.¹, Panina T.N.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047

The paper describes subarachnoid hemorrhage (SAH) and hematomyelia resulting from bleeding from spinal hemangioblastoma. SAH is encountered in spinal pathology extremely rarely and results from bleeding from malformations in most cases. The described case demonstrates that the tumors may also cause spinal SAH even there is no clinical evidence of gradually progressive spinal cord compression in the history. Patients with hemangioblastoma are at the highest risk for clinically relevant massive bleeding in intramedullary tumors. In this case, of special attention is its clinical picture: SAH began with neck and arm pain, rather than headache, which indicates the primarily spinal level of bleeding. Head and arm pains were joined by SAH-typical headache, nausea, and vomiting in only a few minutes, which was associated with retrograde blood flow into the basal cisterns of the brain and the fourth ventricle. Primary MRI of the cervical spine was a more rational diagnostic scheme in this case.

Key words: hemangioblastoma; subarachnoid hemorrhage; hematomyelia.

Contact: Grigory Yulyevich Evzikov; mmaevzikov@mail.ru

For reference: Evzikov GYu, Farafontov AV, Alipbekov NN, Panina TN. Clinical features of spinal cord hemangioblastoma complicated by hematomyelia and subarachnoid hemorrhage: Description of a clinical case and review of literature. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):33–36.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-33-36>

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) бывает обусловлено патологией спинного мозга только у 0,1–0,5% больных. При этом большинство спинальных САК связано с кровотечениями из сосудистых мальформаций [1]. Спинальное САК, вызванное опухолью, является исклю-

чительно редкой патологией и впервые описано F. Andre-Thomas и соавт. [2] в 1930 г. До настоящего времени в литературе имеются только единичные описания такого клинического течения. В русскоязычной литературе описаний САК при опухоли спинного мозга мы не встретили.

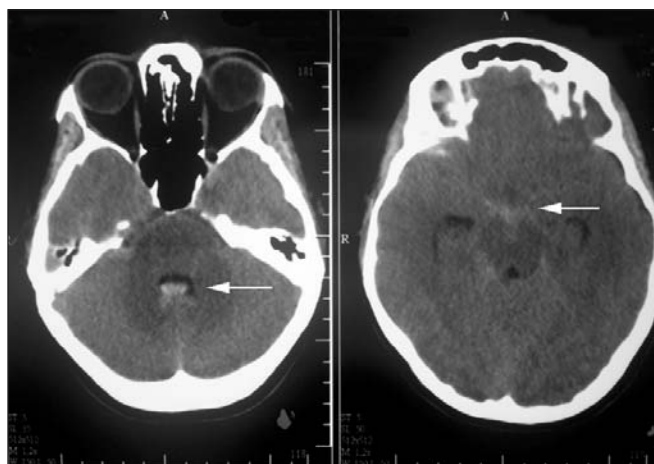


Рис. 1. КТ головного мозга пациентки К., 46 лет. Определяются парциальная гематампоада IV желудочка, САК в охватывающей цистерне (стрелки)



Рис. 2. МРТ шейного отдела позвоночника в режиме T1 в сагиттальной плоскости без контрастирования (а) и с контрастированием (б) и в аксиальной плоскости с контрастированием (в). а — гиперинтенсивный сигнал от внутримозгового образования и линейный участок гиперинтенсивного сигнала по дорзальной поверхности спинного мозга в заднем ликвороносном пространстве (гематомиелия и САК в подострой фазе, стрелки); б, в — определяется округлое образование (опухоль), интенсивно неоднородно накапливающее контрастное вещество и расположенное в спинном мозге на уровне C_{VI-VII}, дорзолатерально слева (стрелка)

Приводим наблюдение САК с гематомиелией вследствие кровотечения из гемангиобластомы спинного мозга.

Больная К., 46 лет, поступила в нейрохирургическое отделение Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова в июле 2014 г. При поступлении предъявляла жалобы на головную боль, боль в шее, тошноту, выраженную слабость и онемение в руках, отсутствие движений в ногах, невозможность самостоятельного мочеиспускания и дефекации.

Считает себя больной с 8.06 2014 г., когда внезапно появилась боль в шее, распространяющаяся в левую руку. Через несколько минут присоединилась головная боль, которая в течение 30 мин достигла максимума. На пике головной боли отмечалась рвота, не приносящая облегчения. Сразу же после этого возникла слабость в левой руке, в течение часа присоединились онемение и слабость в левой ноге, через 2 ч. — онемение и слабость в правой руке и ноге. Вечером того же дня отметила задержку мочеиспускания и дефекации. Экстренно госпитализирована в районную больницу по месту жительства. 9.06 пациентке выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, при которой выявлены парциальная гематампоада

IV желудочка и признаки кровоизлияния в обходной цистерне (рис. 1). В течение суток двигательные расстройства в ногах достигли степени нижней параплегии. 12.06 выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника с контрастным усилением, обнаружены интрамедуллярная опухоль, расположенная на уровне C_{VI-VII}, признаки САК в подострой фазе в заднем субарахноидальном пространстве шейного отдела спинного мозга, гематомиелия. При контрастировании опухоль интенсивно негетогенно накапливала контрастное вещество. Изменения при МРТ предположительно соответствовали гемангиобластоме шейного отдела спинного мозга, но без кистозной трансформации прилежащих к опухоли отделов мозга (рис. 2, а—в).

Переведена в нейрохирургическое отделение для хирургического лечения. При поступлении в неврологическом статусе выявлены: менингеальный синдром (ригидность шейных мышц — 3 поперечных пальца), нижняя параплегия с резким снижением мышечного тонуса (спинальный шок), парез в руках дистально справа — до 3 баллов, слева — до 2 баллов. Снижение глубокой и поверхностной чувствительности по проводниковому типу с уровня C_{VI}-сегмента (D<S). Тазовые нарушения: отсутствие позывов на мочеиспускание и дефекацию, а также самостоятельного мочеиспускания и стула.

По классификации степени выраженности клинических проявлений при интрамедуллярных опухолях Р. Мс-Сортника (1990) тяжесть состояния больной соответствует IV функциональному классу — грубая инвалидизация (пациент неподвижен, постоянно нуждается в постороннем уходе).

Данные лабораторных исследований, рентгенологического исследования грудной клетки и электрокардиографии без патологии.

17.07 выполнена операция — удаление гемангиобластомы спинного мозга.

Гистологическое исследование: выявлены фрагменты опухоли, представленные скоплениями тонкостенных сосудов различного калибра, в межсосудистых пространствах располагаются клетки со светлой цитоплазмой. В строме опухоли — обширные кровоизлияния. Заключение: морфологическая картина соответствует гемангиобластоме WHO grade I (рис. 3, а—в).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Менингеальный синдром регрессировал в течение 1-й недели после операции.

При контрольном осмотре через 2 мес отмечен регресс двигательных расстройств с восстановлением силы до 5 баллов в правой руке, до 4 баллов в левой руке, до 4 баллов в правой ноге, в левой ноге движения минимальны, выраженная спастичность. Начала самостоятельно вставать с постели. Однако самостоятельное передвижение невозможно в связи с грубым двигательным дефектом в левой ноге и сохраняющейся сенситивной атаксией. Отмечен частичный регресс тазовых расстройств в виде восстановления самостоятельной дефекации.

Обсуждение. На спинальные гемангиобластомы приходится 8–10% интрамедуллярных опухолей и около 20% всех гемангиобластом ЦНС [3]. Хотя большинство спинальных гемангиобластом расположено интрамедуллярно, они

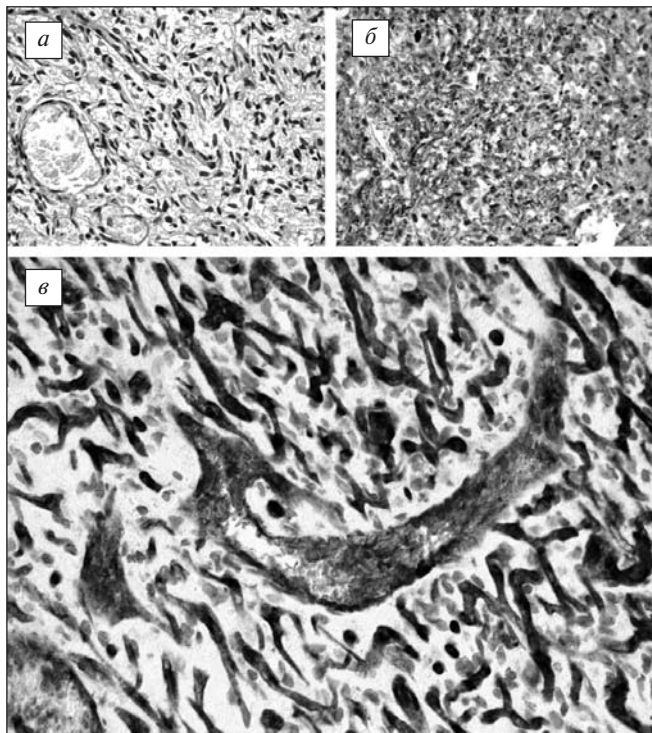


Рис. 3. Микрофото препарата удаленной опухоли ¹. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400 (а); иммуногистохимическое исследование с антителами к белку S 100 (б) и с маркером эндотелия CD 31. Коричневая окраска характерна для клеток, формирующих сосудистую стенку. Видна высокая насыщенность опухоли сосудами (в)

могут иметь и экстрамедуллярный рост или даже (в единичных случаях) располагаться практически целиком экстрамедуллярно. Экстрамедуллярные интрадуральные гемангиобластомы, как правило, связаны с дорзальной поверхностью спинного мозга или интрадуральной порцией заднего корешка [4]. Имеется наблюдение, в котором опухоль располагалась на конечной нити [5]. Гемангиобластома является третьей по частоте интрамедуллярной опухолью (чаще встречаются только эпендимомы и астроцитомы). Поэтому, хотя спинальные гемангиобластомы наблюдаются реже, чем мозжечковые, встречаемость их среди внутримозговых спинальных опухолей значительно выше, чем среди внутримозговых образований головного мозга.

Большинство спинальных гемангиобластом являются солитарными опухолями. Множественные спинальные гемангиобластомы характерны для синдрома (болезни) Гиппеля—Линдау. Множественные гемангиобластомы, как правило, поражают структуры задней черепной ямки, сетчатки и спинной мозг. Частота синдрома Гиппеля—Линдау у пациентов со спинальными гемангиобластомами составляет 20–40% [6, 7].

Для гемангиобластом весьма характерна кистозная трансформация спинного мозга, которая, по данным разных авторов, встречается в 85–100% наблюдений [8]. В отличие от интрамедуллярных эпендимом, при которых сирингомиелические кисты связаны с обструкцией центрального канала и оболочечных ликвороносных пространств, этиология и пато-

генез протяженных интрамедуллярных кист при гемангиобластомах могут быть различными. Помимо блока субарахноидального пространства, вызываемого опухолью, возможным механизмом формирования кист является трансудация жидкости из патологически измененных сосудов образования. Вероятной причиной трансудации жидкости может быть выработка опухолью медиаторов, увеличивающих проницаемость капилляров [8, 9]. Независимо от механизма развития интрамедуллярные кисты, сопровождающие гемангиобластому, не являются опухолевой структурой, в их стенках не содержатся опухолевые клетки. Представленное нами клиническое наблюдение гемангиобластомы является редким примером солидного образования без кистозной трансформации мозговой ткани.

Гистогенез гемангиобластом не установлен, в классификации ВОЗ образование отнесено к группе опухолей мозговых оболочек (подгруппа опухолей неясного гистогенеза). Среди гемангиобластом практически не встречаются злокачественные формы. Феномен инфильтративного поражения мозга при этих опухолях также отсутствует. Макроскопически спинальная гемангиобластома, как правило, представлена хорошо васкуляризованным и ограниченным от окружающей ткани узлом в большинстве случаев оранжевого или, значительно реже, багрово-красного (вишневого) цвета, выходящим на заднюю поверхность спинного мозга, окруженным гипертрофированными сосудами. Арахноидальная оболочка над поверхностью опухоли бывает резко утолщенной. Микроскопически образование состоит из большого количества тонкостенных, плотно расположенных кровеносных сосудов, выстланных плоскими эндотелиальными клетками. Диаметр сосудов варьирует от мелких капилляров, формирующих густые сети, до крупных каверномоподобных полостей. Между сосудами расположены интерстициальные (стромальные) клетки с богатой липидами цитоплазмой. Можно выделить клеточный и ретикулярный гистологические варианты опухоли. В первом случае в ткани преобладает стромальный компонент, во втором — сосудистый. Складывается впечатление, что опухоли с преобладающим стромальным компонентом имеют в основном оранжевый цвет и более плотную консистенцию. Опухоли с преобладанием сосудистого компонента обычно багрово-красные с относительно мягкой тканью, что наблюдалось у нашей пациентки. Учитывая редкость спинальных гемангиобластом, невозможно провести статистический анализ зависимости риска кровоизлияний от гистологического строения гемангиобластомы. Очевидно, что образования, имеющие более развитую сосудистую сеть, более склонны к кровоизлияниям. Кровотечения в большинстве случаев имеют характер микрогеморрагий в вещество самой опухоли или в перифокальные участки мозга. Во время операций мы часто наблюдали последствия микрокровоизлияний в виде гемосидероза в примыкающих к гемангиобластоме участках мозга. Но только в редких случаях гемангиобластомы могут быть причиной спинального субарахноидального кровоизлияния или гематомиилии. Среди 23 пациентов со спинальными гемангиобластомами, оперированных нами в последние 15 лет, представленный случай — первое клинически значимое САК с гематомиилией. Как показал анализ данных литературы, серии больных

¹ Цветные фото представлены в статье, размещенной на сайте журнала: nnp.ima-press.net

со спинальными САК при опухолях также не описываются. Все работы представляют собой сообщения об отдельных клинических случаях. Приблизительно с одинаковой частотой встречаются описания САК вследствие кровотечения из интрамедуллярных опухолей при эпендимомах и гемангиобластомах. Однако, учитывая то, что встречаемость эпендимома у взрослых пациентов в 4–5 раз выше, чем гемангиобластом, можно с уверенностью говорить, что риск развития САК при спинальной гемангиобластоме выше, чем при любой другой интрамедуллярной опухоли [1, 10–12].

Клиническая картина при гемангиобластомах, как и при всех интрамедуллярных опухолях, характеризуется сочетанием болевого синдрома с комплексом, чувствительных, двигательных и тазовых нарушений. Как правило, заболевание дебютирует болевым синдромом. В нашем наблюдении пациентка не испытывала боли до развития кровоизлияния. В типичных случаях гемангиобластомы к болевому синдрому постепенно присоединяются проводниковые чувствительные и двигательные расстройства и нарушение тазовых функций. У большинства оперированных нами больных очаговая симптоматика постепенно появлялась на фоне болевого синдрома и имела ремиттирующий характер, что, вероятно, связано с микрокровоизлияниями и ликвородинамическими расстройствами. Однако только в одном, приведенном в данной статье наблюдении, отмечено бы-

строе, как при инсульте, нарастание симптоматики. При этом, несмотря на большой размер опухоли, клинически значимых признаков очаговых неврологических выпадений, связанных с компрессией спинного мозга, до кровоизлияния не отмечалось.

В данном наблюдении есть момент, заслуживающий особого внимания: САК началось не с головной боли, а с боли в шее и руке, что указывает на первично спинальный уровень кровоизлияния. К боли в шее и руке лишь через несколько минут присоединились типичные для САК головная боль, тошнота и рвота, что было связано с ретроградным забросом крови в базальные цистерны головного мозга и IV желудочек. Более рациональной схемой диагностики в данном случае являлась первичная МРТ шейного отдела спинного мозга, что могло бы способствовать более ранней диагностике.

Таким образом, САК при спинальной патологии встречается крайне редко и в большинстве случаев возникает вследствие кровотечения из мальформаций. Представленное наблюдение демонстрирует, что опухоли также могут быть причиной спинального САК, даже при отсутствии картины постепенно прогрессирующей компрессии спинного мозга в анамнезе. Наиболее высокий риск клинически значимого массивного кровоизлияния при интрамедуллярных опухолях имеют пациенты с гемангиобластомами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Keiko I, Hideyuki K, Seigo N. Spinal Cord Hemangioblastoma Presenting with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998 Jun;38(6):355-8.
2. Andre-Thomas F, Schaeffer H, De Martel T. Syndrome d'heacute morragmie eacute er eapcaurt e uanlies eet umeur de la queue de cheval. *Paris Med*. 1930;(77):292.
3. Joon HN, Hyeong SK, Whan E. Spinal Cord Hemangioblastoma : Diagnosis and Clinical Outcome after Surgical Treatment. *J Korean Neurosurg Soc*. 2007 Dec;42(6):436-40. doi: 10.3340/jkns.2007.42.6.436. Epub 2007 Dec 20.
4. Shiro I, Zenya I, Norimitsu W. Differentiation of localization of spinal heman-gioblastomas based on imaging and pathological findings. *Eur Spine J*. 2011 Aug;20(8):1377-84. doi: 10.1007/s00586-011-1814-6. Epub 2011 Apr 29.
5. Tibbs RE, Harkey HL, Raila FA. Hemangioblastoma of the filum terminale: case report. *Neurosurgery*. 1999 Jan; 44(1):221-3.
6. Евзиков ГЮ, Крылов ВВ, Яхно НН. Хирургическое лечение внутримозговых спинальных опухолей. Москва: Гэотар-Медиа; 2006. 120 с. [Evzikov GYu, Krylov VV, Yakhno NN. Surgical treatment of intracerebral spinal tumors. Moscow: Geotar-Media; 2006. 120 p.]
7. Joerger M, Koeberle D, Neumann HP, Gillissen S. Von Hippel-Lindau disease — a rare disease important to recognize. *Onkologie*. 2005 Mar;28(3):159-63.
8. Kiwitt JC, Lanksch WR, Fritsch H. Magnetic resonance tomography of solid spinal cord tumors with extensive secondary syringomyelia. *Adv. Neurosurg*. 1988;(16):211-5.
9. Solomon RA, Stein BM. Unusual spinal cord enlargement related to intramedullary heman-gioblastoma. *J Neurosurg*. 1988 Apr;68(4):550-3.
10. Nicastro N, Schnider A, Leemann B. Anaplastic Medullary Ependymoma Presenting as Subarachnoid Hemorrhage: case report. *Case Rep Neurol Med*. 2013;2013:701820. doi: 10.1155/2013/701820. Epub 2013 Mar 6.
11. Nishimura Y, Hara M, Natsume A, et al. Intra-extradural dumbbell-shaped heman-gioblastoma manifesting as subarachnoid hemorrhage in the cauda equina. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(9):659-65.
12. Zhao N, Chang J, Shao Y, et al Spinal cord ependymoma presenting as acute paraplegia and subarachnoid hemorrhage: a case report and review of literature. *Neurology Asia*. 2013;18(4):431-4.

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

Калинин М.Н.^{1,2}, Хасанова Д.Р.^{1,2}, Ибатуллин М.М.^{1,2}, Курадо А.Т.², Яушева Л.М.^{1,2}, Рахимов И.Ш.³

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России Казань, Россия;

²ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань, Россия;

³кафедра биологии и экологии Елабужского института (филиал) ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) Федеральный университет», Елабуга, Россия

Необычная причина инсульта: церебральная дуральная артериовенозная фистула

На основе данных литературы и собственного клинического опыта приведены современные представления об этиологии, патогенезе, классификации, клинике и способах лечения одной из необычных причин инсульта — церебральной дуральной артериовенозной фистулы (ДАВФ). Описан больной молодого возраста с лобарной локализацией очага, комбинацией ишемического и геморрагического инсульта. Указано, что раннее появление и персистенция значительного отека должны настораживать в плане поиска ДАВФ или иной венозной патологии. Сделан акцент на ведущей роли протоколов мультимодальной визуализации в ранней диагностике заболевания. На сегодняшний день церебральная селективная ангиография внутренних и наружных сонных и позвоночных артерий — «золотой стандарт» диагностики и классификации ДАВФ.

Ключевые слова: дуральная артериовенозная фистула; инсульт; внутричерепное кровоизлияние; компьютерная томография; магнитно-резонансная томография; цифровая селективная ангиография.

Контакты: Дина Рустемовна Хасанова; dhasanova@mail.ru

Для ссылки: Калинин МН, Хасанова ДР, Ибатуллин ММ и др. Необычная причина инсульта: церебральная дуральная артериовенозная фистула. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):37–41.

The unusual cause of stroke: Cerebral dural arteriovenous fistula

Kalinin M.N.^{1,2}, Khasanova D.R.^{1,2}, Ibatullin M.M.^{1,2}, Kurado A.T.², Yausheva L.M.^{1,2}, Rakhimov I.Sh.³

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty for Advanced Training and Occupational Retraining of Specialists, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ²Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia;

³Department of Biology and Ecology, Elabuga Institute (Branch), Kazan (Volga) Federal University, Elabuga, Russia

Based on the data available in the literature and their own experience, the authors give current views on the etiology, pathogenesis, classification, clinical presentations, and treatments of cerebral dural arteriovenous fistula (DAVF), one of the unusual causes of stroke. The paper describes a young male patient with the lobar localization of the focus, a concurrence of ischemic stroke and hemorrhagic stroke. It is stated that the early emergence and persistence of a considerable focus should alert the physician to the possibility of DAVF or another venous anomaly. An emphasis is laid on the leading role of multimodal imaging protocols in the early diagnosis of the disease. Selective cerebral angiography of the internal and external carotid and vertebral arteries is today the gold standard for the diagnosis and classification of DAVF.

Keywords: dural arteriovenous fistula; stroke; intracranial hemorrhage; computed tomography; magnetic resonance imaging; selective digital angiography.

Contact: Dina Rustemovna Khasanova; dhasanova@mail.ru

For reference: Kalinin MN, Khasanova DR, Ibatullin MM, et al. The unusual cause of stroke: Cerebral dural arteriovenous fistula. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):37–41.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-37-41>

У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения без значимых факторов риска всегда трудно определить причину заболевания, особенно если имеющиеся рутинные тесты не выявляют какого-либо этиологического фактора. В таких случаях, как правило, сложно выработать правильную стратегию вторичной профилактики, что ведет к высокой частоте рецидивов, стойкой утрате трудоспособности и смерти. Осведомленность о необычных причинах инсульта важна для дифференциальной диагностики и планирования дальнейшего диагностического поиска. Одной из таких причин является дуральная артериовенозная фистула (ДАВФ) — заболевание, диагностика которого базируется исключительно на методах нейровизуализации.

Церебральная ДАВФ — это патологический шунт между артериями твердой мозговой оболочки (ТМО) и венозными синусами, менингеальными или кортикальными венами. Среди всех интракраниальных артериовенозных мальформаций (АВМ) ДАВФ встречаются в 10–15% случаев, хотя точная ее частота неизвестна — в большинстве наблюдений заболевание протекает бессимптомно. Фистулы следует отличать от паренхиматозных или пиальных АВМ по наличию питающей артерии от ТМО и отсутствию сосудистого клубка в паренхиме мозга. Большинство ДАВФ манифестируют в зрелом возрасте и располагаются в поперечном, сигмовидном или кавернозном синусах. Дебют ДАВФ с агрессивных неврологических симптомов более характерен.

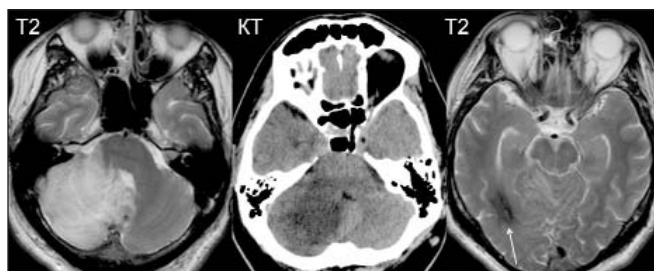


Рис. 1. Мультимодальная нейровизуализация. Выраженный отек (сигнал гиперинтенсивный на T2, гиподенсивный на бесконтрастной КТ) правого полушария мозжечка, средней мозжечковой ножки и частично моста с компрессией IV желудочка: признаки венозного инфаркта. Отложения гемосидерина (стрелка) в правой затылочной доле: следы старой внутримозговой гематомы. На бесконтрастной КТ гемосидерин не виден

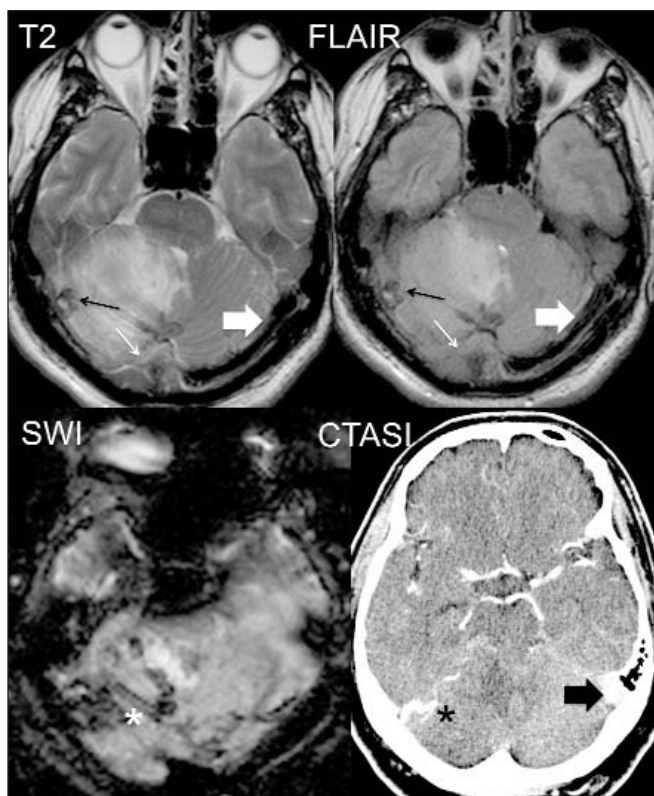


Рис. 2. Мультимодальная нейровизуализация. На T2 и FLAIR видны кластеры пустот потока (черная тонкая стрелка) в области правого поперечного синуса, которые на SWI и исходных сканах КТА (CTAS) соответствуют патологически расширенным и извитым венам, отходящим от ТМО и идущим в паренхиму мозжечка (звездочка) — косвенные признаки фистулы. Левый поперечный синус хорошо контрастируется на CTAS (черная широкая стрелка), а на T2 и FLAIR виден как феномен пустоты потока (белая широкая стрелка): нормальный синус. Правый поперечный синус не контрастируется на CTAS, а на T2 и FLAIR феномен пустоты потока отсутствует (белая тонкая стрелка): косвенные признаки тромбоза

рен для мужчин. У детей ДАВФ обычно комплексные, часто имеют питающие артерии с обеих сторон, возникают в области венозного стока, верхнего сагиттального синуса или больших венозных лакун. Фистулы также могут формироваться на уровне спинного мозга, в таких случаях говорят о спинальных ДАВФ [1].

Этиология и патогенез

Причина ДАВФ в большинстве случаев неизвестна. Предрасполагающими факторами могут служить краниотомия, травмы головы, инсульт, инфекции уха и околоушных пазух, гормональный дисбаланс (беременность, климакс), опухоли (менингиомы). Тромбозу венозных синусов придается ведущее значение в развитии фистулы. В ответ на повышение локального венозного давления открываются и увеличиваются физиологические шунты между менингеальными артериями и венозными синусами, которые затем становятся патологическими. Венозная гипертензия также снижает перфузию мозга и ускоряет патологический неоваскулогенез путем высвобождения ангиогенных факторов роста. Гиперкоагулопатии, в том числе наследственные (дефицит антитромбина, протеина С и S), ведут к венозному тромбозу и последующему появлению ДАВФ. У детей фистулы обычно врожденные либо возникают под влиянием родовой травмы, инфекции, внутриутробного венозного тромбоза или материнских гормонов [2, 3].

В сформировавшейся ДАВФ артериальная кровь поступает в венозный синус под высоким давлением, что вызывает ремоделирование его стенок, пролиферацию интимы и отложение гиалина. С течением времени синус тромбируется, и кровь начинает дренироваться в кортикальные вены, которые затем также подвергаются ремоделированию и тромбозу. Венозный застой приводит к развитию негеморрагического неврологического дефицита (НГНД), а разрывы легкоранимых вен — к внутричерепным кровоизлияниям (ВЧК) [4].

Классификация и течение

Паттерн венозного дренирования определяет тяжесть симптомов и лежит в основе классификации ДАВФ (табл. 1, 2) [5, 6].

Отсутствие дренирования в кортикальные вены (тип I по Borden, типы I, IIa по Cognard) является благоприятным симптомом и ассоциируется с доброкачественным течением. Эти пациенты, как правило, выявляются случайно либо попадают к врачам с таким симптомом, как усиленное дренирование вен ТМО (пульсирующий шум в ушах или голове, экзофтальм, головная боль и др.). Риск ВЧК при этом очень низкий [7].

Таблица 1. Классификация ДАВФ по Borden

Тип	Место венозного дренирования	Дренирование в кортикальные вены
Доброкачественные I	Синус или менингеальная вена	Нет
Агрессивные II	Синус	Да
III	Кортикальные вены	Да

Таблица 2. Классификация ДАВФ по Cognard

Тип	Место венозного дренирования	Паттерн кровотока в синусе	Дренирование в кортикальные вены
Доброкачественные			
I	Синус	Антеградный	Нет
IIa	Синус	Ретроградный	Нет
Агрессивные			
IIb	Синус	Антеградный	Да
IIa+b	Синус	Ретроградный	Да
III	Кортикальные вены		Да
IV	Кортикальные вены		Да + эктазия вен
V	Кортикальные вены со спинальным перимедуллярным дренированием		Да

Дренирование в кортикальные вены (типы II и III по Borden, типы IIb–V по Cognard) считается признаком агрессивных ДАВФ. При этом летальность достигает 10,4% в год, а риск ВЧК и НГНД – 8,1 и 6,9% в год соответственно. ДАВФ являются динамичными по своей природе. Доброкачественные фистулы в 2% случаев могут стать агрессивными при развитии венозного стеноза, тромбоза или усилении притока артериальной крови. Описаны также случаи спонтанного тромбоза/самоизлечения ДАВФ. Любые изменения симптомов могут отражать экзацербацию паттерна венозного дренирования и поэтому требуют скорейшего обследования [8, 9].

Клиническая картина

Возраст большинства пациентов с ДАВФ – 50–60 лет. Симптомы обусловлены локализацией фистулы и паттерном венозного дренирования. Пульсирующий шум в ушах или голове – частый симптом, обусловленный повышением кровотока в венозном синусе, особенно в поперечном или сигмовидном. При ДАВФ в кавернозном синусе возникают офтальмоплегия, птоз, хемоз, ретробульбарная боль, снижение остроты зрения.

Тяжелые проявления ДАВФ включают ВЧК (внутри-мозговая гематома, субарахноидальное кровоизлияние) и НГНД (эпилептические припадки, паркинсонизм, мозжечковые симптомы, апатия, нарушения черепной иннервации, тригеминальная невралгия). Некоторые симптомы, например когнитивные нарушения, могут стать менее выраженными после лечения. Геморрагические проявления наиболее часто встречаются при агрессивных типах ДАВФ, поэтому необъяснимое субарахноидальное или лобарное кровоизлияние требует дифференциальной диагностики с ДАВФ [1, 4].

Диагностика

Начальная нейровизуализационная оценка включает компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию. Бесконтрастная КТ ограничена выявлением лишь острого ВЧК и отека вследствие венозного застоя. МРТ является более информативным методом, так как позволяет обнаружить расширенные сосуды, венозные карманы, усиленную васкуляризацию и симптомы венозной гипертензии при агрессивных ДАВФ: гиперинтенсивность белого вещества, ВЧК, венозный инфаркт (рис. 1). Эти находки варьируют при различных типах ДАВФ. Так, при фистулах I и II типов можно обнаружить кластеры пустот потока и набухшие вены, в то же время при агрессивных II и III типах с

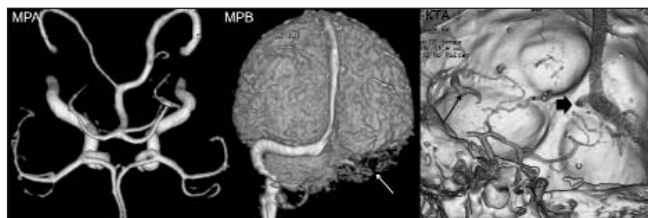


Рис. 3. Визуализация артерий, синусов и фистулы (3D-реконструкция). МРА – магистральные мозговые артерии без патологии, гипоплазия левой позвоночной артерии. МР-венография – тромбоз правых поперечного и сигмовидного синусов и внутренней яремной вены. Кровенаполнение правого полушария мозжечка (стрелка) значительно снижено. КТА – ДАВФ с дренированием в мозжечковые вены (тонкая стрелка) и тромбозом правых поперечного и сигмовидного синусов (широкая стрелка)



Рис. 4. ЦСА правой наружной сонной артерии. Артериальная фаза, вид сбоку: в области правого поперечного синуса хорошо визуализируется ДАВФ (звездочка), получающая питание из средней менингеальной (стрелка А) и затылочной (стрелка Б) артерий. Дренирование крови в расширенные и извитые мозжечковые вены (стрелка В). Венозная фаза, вид спереди: дренирование в извитые и расширенные мозжечковые вены (белые тонкие стрелки), впадающие в левый поперечный синус (белая широкая стрелка). Тромбоз правых поперечного и сигмовидного синусов

большой вероятностью можно встретить расширенные сосуды, выраженное сосудистое усиление или геморрагии. Градиентные режимы SWI/SWAN наиболее чувствительны при выявлении хронических геморрагий и патологически расширенных вен (рис. 2).

Любые подозрительные кластеры пустот потока вокруг венозного синуса должны быть дополнительно оценены с помощью КТ- или МР-ангиографии (КТА, МРА), КТ- или МР-венографии либо цифровой субстракцион-

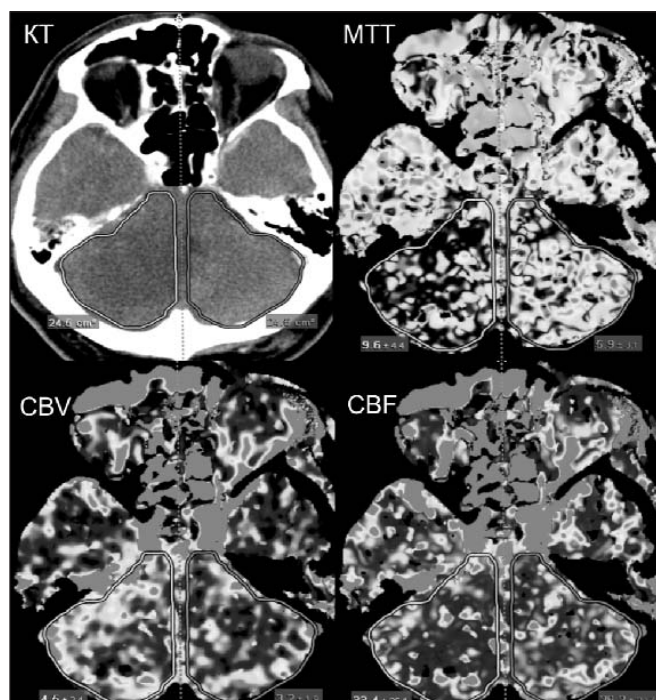


Рис. 5. КТ-перфузия. Гиподенсивный на КТ очаг в правом полушарии мозжечка находится в состоянии гипоперфузии (удлинено среднее время транзита MTT, снижена скорость мозгового кровотока CBF). Объем мозгового кровотока CBV повышен. Данные согласуются с уже имеющимися и свидетельствуют о венозном инфаркте, застое и отеке

ной ангиографии (ЦСА; рис. 3, 4). КТА особенно полезна на этапе планирования лечения, так как позволяет точно определить анатомию ДАВФ по отношению к окружающему мозгу и костям черепа. Новые методики визуализации сосудов, например 4D КТА на 320-срезовом КТ-сканере либо МРА с применением временного разрешения (TWIST), являются многообещающими инструментами для скрининга и наблюдения в динамике за пациентами с ДАВФ. Однако на сегодняшний день самым точным методом выявления и классификации ДАВФ остается ЦСА [10, 11].

Лечение

Терапия ДАВФ направлена, как правило, на полную элиминацию фистулы. Применяют эндоваскулярные, нейрохирургические, стереотаксические радиохирургические и консервативные методы лечения. Эндоваскулярные методики (трансартериальная, трансвенотная или комбинированная эмболизация) являются первой линией терапии. Нейрохирургическое пособие (прямая интраоперационная эмболизация менингеальных артерий или вен, резекция патологической ТМО и др.) обычно показано при неэффективности эндоваскулярных вмешательств или противопоказаниях к ним. Радиохирургические методы пока не нашли широкого применения и обычно используются при доброкачественных ДАВФ. Решение о выборе способа терапии принимается у каждого больного индивидуально совместно с рентгеноангиохирургом, нейрохирургом, невро-

логом и лучевым терапевтом. Агрессивные ДАВФ требуют раннего лечения для предотвращения ВЧК и НГНД. Консервативная терапия показана при доброкачественных фистулах [2, 3, 4, 6–8, 12].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Г., 47 лет, поступил в клинику для дальнейшего обследования с жалобами на головокружение, шум в голове, снижение зрения на левый глаз, боль в правом плечевом суставе, неловкость в правой руке с ограничением движений.

Считает себя больным около 10 мес: появилась приступообразная головная боль с тошнотой, рвотой, головокружением и шумом в голове. Выполнены два КТ-исследования головного мозга, изменений не обнаружено. В последующие 3 мес наблюдалось 3 эпизода кратковременной потери сознания. На 4-м месяце после появления симптомов отметил ухудшение состояния: нарушилась речь, появилась слабость в правых конечностях. По данным МРТ головного мозга — внутримозговая гематома в правой затылочной доле, ишемия правого полушария мозжечка. Консервативное лечение проводилось в условиях первичного сосудистого центра, после чего отмечалось некоторое улучшение. За 3 мес до развития симптомов перенес травму головы. На протяжении 7 лет имеет инвалидность по поводу тромбоза нижних конечностей.

В неврологическом статусе при поступлении выявлены правосторонний гемипарез, грубый мозжечковый синдром справа, левосторонняя гомонимная гемианопсия. На глазном дне — умеренные застойные явления диска зрительного нерва с обеих сторон.

Пациенту проведена мультимодальная нейровизуализация и ЦСА, (см. рис. 1–5)¹. В области правого поперечного синуса обнаружена агрессивная ДАВФ III типа по Borden, IV типа по Cognard. Фистулу ипсилатерально питают ветви средней менингеальной и затылочной артерий, относящиеся к бассейну наружной сонной артерии. Правые поперечный и сигмовидный синусы окклюзированы. Из фистулы кровь дренируется в извитые и расширенные мозжечковые вены, которые впадают в левый поперечный синус. Агрессивность ДАВФ манифестировала осложнениями: лобарной гематомой (правая затылочная доля), венозным инфарктом правого полушария мозжечка, внутричерепной гипертензией. Клинические проявления и агрессивность ДАВФ указывали на то, что у пациента имеется высокий риск рецидива ВЧК. С учетом доступа к питающим фистулу артериям показано эндоваскулярное вмешательство. Возможные факторы, способствовавшие возникновению ДАВФ: предшествующая травма головы и хронический тромбоз нижних конечностей.

Таким образом, лобарная локализация очага, молодой возраст пациента, комбинация ишемического и геморрагического инсульта, раннее появление и персистенция значительного отека должны настораживать в отношении поиска ДАВФ или иной венозной патологии. Скрининг на наличие венозной патологии в головном мозге должен включать МРА, МР-венографию, градиентные режимы (SWI/SWAN, T2*-GRE), при необходимости КТ-ангиографию с исследованием СТАСИ. Для дифференциального диагноза с опухолями всегда следует проводить КТ- или МР-перфузию. На сегодняшний день ЦСА внутренних и наружных сонных и позвоночных артерий — «золотой стандарт» диагностики и классификации ДАВФ.

¹ Цветные рисунки представлены в статье, размещенной на сайте журнала: nnp.ima-press.net

1. Chaichana KL, Coon AL, Tamargo RJ, et al. Dural arteriovenous fistulas: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am*. 2012 Jan;23(1):7-13. doi: 10.1016/j.nec.2011.09.001. Epub 2011 Oct 21.
2. Gandhi D, Chen J, Pearl M, et al. Intracranial dural arteriovenous fistulas: classification, imaging findings, and treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Jun;33(6):1007-13. doi: 10.3174/ajnr.A2798. Epub 2012 Jan 12.
3. Hacein-Bey L, Konstas AA, Pile-Spellman J. Natural history, current concepts, classification, factors impacting endovascular therapy, and pathophysiology of cerebral and spinal dural arteriovenous fistulas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Jun;121:64-75. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.01.018. Epub 2014 Jan 31.
4. Gupta A, Periakaruppan A. Intracranial dural arteriovenous fistulas: A Review. *Indian J Radiol Imaging*. 2009 Feb;19(1):43-8. doi: 10.4103/0971-3026.45344.
5. Gomez J, Amin AG, Gregg L, et al. Classification schemes of cranial dural arteriovenous fistulas. *Neurosurg Clin N Am*. 2012 Jan;23(1):55-62. doi: 10.1016/j.nec.2011.09.003.
6. Lv X, Jiang C, Li Y, et al. Transverse-sigmoid sinus dural arteriovenous fistulae. *World Neurosurg*. 2010 Aug-Sep;74(2-3):297-305. doi: 10.1016/j.wneu.2010.02.063.
7. Davies MA, Saleh J, Ter Brugge K, et al. The natural history and management of intracranial dural arteriovenous fistulae. Part 1: benign lesions. *Interv Neuroradiol*. 1997 Dec 20;3(4):295-302. Epub 2001 May 15.
8. Davies MA, Ter Brugge K, Willinsky R, et al. The natural history and management of intracranial dural arteriovenous fistulae. Part 2: aggressive lesions. *Interv Neuroradiol*. 1997 Dec 20;3(4):303-11. Epub 2001 May 15.
9. van Dijk JM, terBrugge KG, Willinsky RA, et al. Clinical course of cranial dural arteriovenous fistulas with long-term persistent cortical venous reflux. *Stroke*. 2002 May;33(5):1233-6.
10. Lee SK, Willinsky RA, Montanera W, et al. MR imaging of dural arteriovenous fistulas draining into cerebellar cortical veins. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Sep;24(8):1602-6.
11. Mossa-Basha M, Chen J, Gandhi D. Imaging of cerebral arteriovenous malformations and dural arteriovenous fistulas. *Neurosurg Clin N Am*. 2012 Jan;23(1):27-42. doi: 10.1016/j.nec.2011.09.007.
12. Paul AR, Colby GP, Huang J, et al. Selection of treatment modalities or observation of dural arteriovenous fistulas. *Neurosurg Clin N Am*. 2012 Jan;23(1):77-85. doi: 10.1016/j.nec.2011.09.004. Epub 2011 Oct 21.

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

Савелло А.В.¹, Свистов Д.В.¹, Сорокоумов В.А.²

¹Кафедра нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

²кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹194044, Санкт-Петербург, Клиническая ул., 6;

²197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта: современное состояние и перспективы

Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта (ИИ) начинают входить в клиническую практику и, как показывают результаты недавних исследований, имеют хорошие перспективы. Применение внутрисосудистых методов лечения ИИ позволяет расширить показания к ревазуляризации, создает предпосылки для улучшения исходов лечения.

Интервенционные методы лечения ИИ не стоит противопоставлять внутривенной тромболитической терапии (ВТТ) — нужно стремиться к их обоснованному совместному использованию. Перспективными направлениями развития методов ВТТ и внутрисосудистой ревазуляризации (ВСР) при ИИ являются как совершенствование инструмента и отбор наиболее безопасных и эффективных конструкций, так и выделение целевых групп пациентов, нуждающихся в этих способах лечения, на основании прогнозирования эффективности применения этих методов с учетом клинических данных, характера поражения, данных лучевых исследований (в том числе оценки перфузии, характера взаимоотношений зоны ишемического ядра и пенумбры, выраженности коллатерального кровоснабжения).

В статье обсуждаются современное состояние и перспективы ВСР церебральных артерий, показания к ее проведению и основные методики.

Ключевые слова: ишемический инсульт; внутрисосудистая ревазуляризация; тромбэктомия; интраартериальный тромболитизис.

Контакты: Александр Викторович Савелло; alexander.savello@icloud.com

Для ссылки: Савелло АВ, Свистов ДВ, Сорокоумов ВА. Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта: современное состояние и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):42–49.

Endovascular treatments for ischemic stroke: Present status and prospects

Savello A.V.¹, Svistov D.V.¹, Sorokoumov V.A.²

¹Department of Neurosurgery, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Department of Neurology and Neurosurgery with Clinic, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹6, Klinicheskaya St., Saint Petersburg 194044;

²6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

Endovascular treatments for ischemic stroke (IS) are coming into clinical practice and, as shown by recent investigations, have good prospects. These treatments for IS make it possible to expand indications for revascularization and to create prerequisite for improving the outcomes of treatment.

Interventional treatments for IS should not be set off against intravenous thrombolytic therapy (ITT); it is necessary to seek their reasonable sharing. The promising directions in the development of ITT and endovascular revascularization (EVR) for IS are to upgrade tools and to choose the safest and most effective constructions, as well as to identify target patient groups needing these treatment options based on the prediction of the efficacy of these techniques with consideration for clinical findings, the pattern of a lesion, and radiological data (including estimates of perfusion, ischemic core-penumbra relationships, and collateral blood supply intensity).

The paper discusses the present status and prospects of EVR of cerebrovascular arteries, its indications, and basic procedures.

Key words: ischemic stroke; endovascular revascularization; thrombectomy; intra-arterial thrombolysis.

Contact: Aleksandr Viktorovich Savello; alexander.savello@icloud.com

For reference: Savello AV, Svistov DV, Sorokoumov VA. Endovascular treatments for ischemic stroke: Present status and prospects. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):42–49.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-42-49>

Лечение ишемического инсульта (ИИ) — одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем в нашей стране. Широкое внедрение методики внутривенной тромболитической терапии (ВТТ) при ИИ дает шанс улучшить исходы лечения [1]. Появление и активное развитие новой

методики лечения ИИ — внутрисосудистых вмешательств, направленных на восстановление проходимости окклюзированных церебральных сосудов, — требует ее изучения, определения показаний к применению и места в общей тактике лечения.

Преимущества и недостатки рентгеноэндоваскулярных вмешательств при ИИ

Сегодня ВТТ является стандартным способом лечения больных в острейшем периоде ИИ при отсутствии противопоказаний. Метод применим в большинстве неврологических стационаров, не требует длительной или сложной подготовки. Для принятия решения о начале ВТТ необходим относительно небольшой объем клинических, инструментальных и лабораторных исследований. В то же время из-за значительного числа противопоказаний только около 5–10% больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу потенциально могут быть отобраны для этого вида лечения, а узкое «терапевтическое окно» (4,5 ч) предъявляет высокие требования к скорости транспортировки и обследования пациента. Эффективность применения препарата выбора — рекомбинантного тканевого активатора плазминогена — зависит от уровня плазминогена сыворотки, объема и давности тромба. Помимо положительного эффекта такой терапии, необходимо отметить повышение риска геморрагических осложнений (как церебральных, так и вне мозговых). Препарат обладает нейротоксичностью, имеет эффект отдачи, не сочетается с антиагрегантами и антикоагулянтами. На результат ВТТ влияет калибр пораженного сосуда: вероятность успешной реканализации варьирует от 77% для М2-сегмента средней мозговой артерии (СМА) до 35% для внутренней сонной артерии (ВСА) [2]. Низкая способность к проникновению в тромб ограничивает эффективность ВТТ при протяженных тромбозах. Так, при протяженности тромба в М1-сегменте СМА >8 мм вероятность успешной реканализации стремится к нулю, а при протяженности тромбоза до 2 мм превышает 90% [3].

Для преодоления ограничений ВТТ и повышения эффективности реканализации были предложены различные способы локального воздействия на тромб путем эндоваскулярных вмешательств.

Хотя реканализация является основным фактором, влияющим на благоприятный исход, анализ результатов реальной клинической практики (вне рамок исследований) обескураживает: так, частота реканализации терминальной части ВСА при ВТТ составляет всего 4,4%, СМА М1 — 32,3%, СМА М2 — 30,8%, основной артерии (ОА) — 4%, общая частота реканализации — 21,3% [4]. Аналогичные показатели при применении различных интервенционных, прежде всего интраартериальных, способов реканализации значительно выше и составляют: для ВСА — 39,1%, СМА М1 — 43,1%, СМА М2 — 61,5%, ОА — 52% при общей частоте реканализации — 46,5% [4].

Эндоваскулярные методики чаще и быстрее, чем ВТТ, приводят к реканализации магистральных церебральных артерий, имеют более широкое «терапевтическое окно» — до 8 ч в каротидном бассейне и до 24 ч (или даже 48 ч) в вертебробазилярном бассейне. Интервенционные вмешательства могут выполняться у части пациентов, не соответствующих критериям отбора для ВТТ, и за пределами «терапевтического окна». Если развитие ОНМК связано со стенозирующим поражением вне- или внутричерепных артерий, реканализация может быть дополнена ангиопластикой и стентированием пораженного сосуда в рамках одного вмешательства.

Перечисленные преимущества эндоваскулярной реваскуляризации (ВСР) при ИИ создают предпосылки для улучшения исходов лечения, при наличии некоторых условий, определенных в ходе рандомизированных многоцентровых исследований.

Наряду с преимуществами методы ВСР имеют и ряд существенных ограничений: их применение увеличивает время до начала лечения, процедура выполняется в рентгеноперационной квалифицированным персоналом, практически всегда требуется проведение общей анестезии. Неблагоприятная анатомия аорты и магистральных артерий может осложнить доступ к месту поражения. Необходимо также принимать во внимание потенциальное травмирующее воздействие эндоваскулярных устройств на стенку артерий, возможность фрагментации тромба и дистальной эмболии. Сама процедура затратна в связи с применением дорогостоящего инструментария.

Методики и результаты эндоваскулярного лечения ОНМК по ишемическому типу

При ИИ эффективность восстановления кровотока оценивается с помощью шкалы ТICI (Treatment in Cerebral Ischemia). Существуют несколько отличающихся деталями вариантов этой шкалы, которые применялись в исследованиях IMS III и INSTOR. В рекомендациях по оценке эффективности терапии ИИ [5] отмечается целесообразность использования модифицированной шкалы ТICI (mTICI), которая позволяет зафиксировать успешность восстановления в баллах (табл. 1).

Эта шкала отображает полноту восстановления перфузии без учета функциональной значимости той или иной зоны головного мозга, однако обеспечивает достаточно надежное прогнозирование исхода лечения. В исследовании IMS III хороший функциональный исход (инвалидность по шкале Рэнкина — mRs <3 баллов) через 90 сут при реперфузии ТICI 2a, 2b и 3 наблюдался в 34,3; 47,9 и 71,4% случаев соответственно [2].

С целью ВСР при ИИ могут применяться такие методы, как селективная интраартериальная инфузия тромболитических препаратов; эндоваскулярная экстракция, аспирация или фрагментация (разрушение) тромба. Перечисленные способы могут использоваться как самостоятельно, так и одновременно с ВТТ или после нее.

Эффективность интраартериальной тромболитической терапии (ИАТТ) была оценена в исследованиях PROACT II [6] и MELT [7]. Были получены обнадеживающие результаты интраартериальной инфузии рекомбинантной проурокиназы в течение первых 6 ч ИИ, вызванного окклюзией СМА. Как показало исследование PROACT II, лечение с интраартериальным введением рекомбинантной проурокиназы в течение 6 ч после начала ОНМК по ишемическому типу, вызванного окклюзией СМА, значительно улучшало клинические исходы на 90-й день. Так, реканализация обтурированной СМА при ИАТТ рекомбинантной проурокиназой была достигнута в 66% случаев (при ВТТ — в 18%), а доля хороших (mRs 0–2) клинических исходов на 90-е сутки составила 40 и 25% соответственно (p=0,04) при сопоставимой частоте клинически явного внутричерепного кровоизлияния [6]. Данные метаанализа также подтверждают более высокую эффективность ИАТТ по сравнению с ВТТ [8].

Таблица 1. Модифицированная шкала восстановления перфузии при ИИ

Балл mTICI	Определение
0	Отсутствие перфузии
1	Антеградная реперфузия дистальнее места первоначальной окклюзии с ограниченным заполнением дистальных ветвей с небольшой или медленной дистальной реперфузией
2a	Антеградная реперфузия менее чем половины ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии (одной крупной ветви СМА и ее территории)
2b	Антеградная реперфузия более чем половины ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии (двух крупных ветвей СМА и их территории)
3	Полная антеградная реперфузия ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии с отсутствием визуализируемой окклюзии во всех дистальных ветвях

Эффективность сочетания ВТТ и ИАТТ была показана в исследованиях IMS I и IMS II [9].

Внутрисосудистое механическое удаление тромба (тромбоэкстракция, тромбоаспирация)

Это наиболее перспективное и активно развивающееся направление интервенционного лечения ИИ. Методика позволяет достичь быстрой реканализации, поэтому ее «терапевтическое окно» при ИИ в каротидном бассейне достигает 8 ч и превышает значения, установленные для ВТТ (3–4,5 ч) и ИАТТ (6 ч).

Среди устройств для тромбоэкстракции наиболее известны MERCI, Catch, Trevo Pro, Solitaire FR. Тромбоаспирации проводится с помощью аппаратного комплекса Penumbra и техники ADAPT [10].

В настоящее время наиболее эффективными и рекомендуемыми к применению (на основании клинических исследований) являются стент-ретриверы Solitaire FR и Trevo, эффективность системы Penumbra по сравнению с ними точно не установлена [11]. Прямое сопоставление различных методов ВСТ также свидетельствует о наибольшей эффективности таких тромбоэкстракторов, как стент-ретривер [12].

По данным исследования SWIFT, применение стент-ретривера Solitaire FR позволило достичь реканализации TICI 2–3 в 61% случаев, а хороший (mRs 0–2) клинический исход через 90 сут был получен у 58% пациентов при 90-суточной летальности 17% [13]. В исследовании TREVO 2 применение стент-ретривера Trevo позволило достичь частоты реканализации TICI 2–3 в 86% случаев, а хороший клинический исход через 90 сут отмечен у 40% больных при 90-суточной летальности, составившей 34,1% [14]. Оба эти исследования показали преимущество стент-ретриверов над «петлевой» системой MERCI.

Применение аспирационной системы Penumbra позволяло реканализовать обтурированную артерию до уровня TICI 2–3 в 87% случаев с хорошим клиническим исходом через 90 сут у 41% больных при смертности 20% [15].

Для сравнения: в исследовании IMS III 90-суточная летальность в группе ВТТ достигала 22,4% при средней тяжести инсульта по шкале Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 16 баллов (при NIHSS 8–19 летальность составила 13,3%,

при NIHSS >20 – 40,8%). При использовании внутрисосудистых методов лечения 90-суточная летальность достигала 20% при медиане NIHSS 17 баллов (при NIHSS 8–19 летальность составила 13,7%, при NIHSS >20 – 33,8%). Статистически достоверные различия по этому показателю между группами отсутствовали [2].

Клинические исследования, проведенные фирмами-производителями, продемонстрировали эффективность разработанных ими устройств для реканализации церебральных артерий. Однако для клинической практики гораздо больший интерес представляют исследования, в которых внутрисосудистое лечение ИИ сравнивалось бы с известным стандартом – ВТТ. К тому же в реальной клинической практике редко применяется только один способ ВСТ или одно устройство.

С этой точки зрения представляют интерес исследования IMS III [2] и недавно опубликованные результаты рандомизированного исследования MR CLEAN [16].

В исследовании IMS III проведено сравнение эффективности сочетания ВТТ + ВСТ с ВТТ. В интервенционной части исследование включало как методы тромбоэкстракции (преимущественно системами Penumbra и MERCI), так и ИАТТ [2]. Показано, что ВТТ характеризовалась наименьшей частотой реканализации при окклюзии области бифуркации ВСА: реканализация TICI 2–3 через 24 ч по данным спиральной компьютерно-томографической ангиографии (СКТА) достигнута в 35% случаев, была значительно выше при окклюзии М1-сегмента СМА (68%) и достигала 77% при окклюзии М2-сегмента СМА. Аналогичные показатели для внутрисосудистых вмешательств составили 81, 86 и 88% соответственно, что свидетельствует о значительно более высокой вероятности реканализации крупной артерии при внутрисосудистом вмешательстве в частности, а также стабильно высокой частоте реканализации в целом [2].

Частота успешной (TICI 2–3) реканализации по результатам ангиографии (к окончанию внутрисосудистого вмешательства) составила в исследовании IMS III 65% при окклюзии ВСА, 81% при окклюзии М1-сегмента СМА, 70% при единичной окклюзии М2-сегмента СМА, 77% при множественных окклюзиях М2-сегмента СМА [2]. Известно, что реканализация обтурированной артерии при ОНМК по ишемическому типу является одним из предикторов благоприятного исхода [4].

Хотя в IMS III были показаны положительная связь между полнотой реканализации обтурированной артерии и

исходом лечения ИИ, а также более высокая частота реканализации при внутрисосудистых вмешательствах, исследование не смогло продемонстрировать преимущества использования внутрисосудистой реваскуляризации для достижения хорошего функционального исхода. В то же время методы ВТТ и внутрисосудистые вмешательства при ИИ признаны одинаково безопасными, что открыло перспективы для дальнейших исследований.

В исследовании IMS III отмечена тенденция к более высокой эффективности ВСР при тяжелом инсульте (NIHSS >19) [2]. Исследование IMS III имело ряд особенностей дизайна, которые могли повлиять на его результат. В частности, частота использования стент-ретриверов (как наиболее эффективных, по современным данным, устройств) была невелика, а само внутрисосудистое вмешательство выполнялось после неэффективной ВТТ, т. е. существенно позже нее и, вероятно, в группе пациентов с более тяжелым поражением. При этом хорошо известно, что время до реканализации — важнейший предиктор исхода лечения ОНМК по ишемическому типу: задержка в достижении реканализации на 30 мин снижает вероятность наступления хорошего исхода на 10,6% [17].

В исследовании MR CLEAN [16] было проведено сравнение групп пациентов с ИИ вследствие окклюзии артерий каротидного бассейна, получавших стандартную терапию (которая могла включать ВТТ) и подвергшихся вместе со стандартной терапией внутрисосудистому вмешательству (ИАТТ, механическая тромбоэкстракция или их сочетание). Внутрисосудистое лечение выполнялось в пределах 6 ч после начала ИИ.

Важной особенностью MR CLEAN являлась обязательная верификация методами нейровизуализации «проксимальной» окклюзии артерии в передних отделах виллизьева круга: интракраниальной части ВСА, М1–М2-сегментов СМА, А1–А2-сегментов передней мозговой артерии (ПМА), что позволило исключить из исследования больных без окклюдированного поражения крупных артерий. Принципиальным отличием от завершившегося ранее исследования IMS III являлось широкое использование стент-ретриверов — в 97,4% всех механических тромбоэкстракций. В то же время в исследовании IMS III доля пациентов, оперированных с применением стент-ретриверов, составила всего 0,9%.

Необходимо отметить, что в исследовании MR CLEAN механическая тромбоэкстракция выполнена у 195 (83,7%) пациентов, ИАТТ как самостоятельная методика — только у 1 (0,4%) пациента и вместе с механической тромбоэкстракцией — у 24 (10,3%) больных. В оставшихся 37 случаях внутрисосудистое вмешательство не проводилось по разным причинам.

В группе пациентов, подвергшихся ВСР, реканализация mTICI 2b–3 достигнута в 58,7% случаев. По данным СКТА через 24 ч в группе ВСР было выявлено отсутствие резидуального стеноза в зоне поражения у 75,4% пациентов, в то время как в группе стандартной терапии аналогичная картина наблюдалась у 32,9% больных. Объем зоны инфаркта также был меньше в группе ВСР [16].

Хороший (mRs 0–2) клинический исход через 90 сут наблюдался чаще (у 32,6% пациентов) в группе ВСР и лишь в 19,1% случаев в группе стандартной терапии (ОР 2,16; 95% ДИ 1,39–3,38) при 90-суточной летальности 21 и 22% соот-

ветственно и отсутствии различий в частоте клинически явных внутримозговых кровоизлияний [16].

Результаты исследования MR CLEAN позволили сделать вывод об эффективности и безопасности ВСР в первые 6 ч у пациентов с ИИ, вызванным окклюзией в передних отделах артериального круга большого мозга [16].

Недавно опубликованные результаты исследования ESCAPE также продемонстрировали улучшение функциональных исходов и снижение смертности в группе пациентов с ИИ, вызванным проксимальной окклюзией в передних отделах артериального круга (при условии малых размеров ишемического «ядра» и умеренного или хорошего коллатерального кровотока) при использовании ВСР [18]. Размер «ядра» ишемии считался малым при оценке по шкале ASPECTS (Alberta Score Program Early CT Score) 6–10, а коллатеральный кровоток — умеренным или хорошим при заполнении более чем 50% бассейна пораженной СМА (по данным СКТА). В исследование включали пациентов в первые 12 ч после начала ИИ, при этом они могли получать ВТТ в первые 4,5 ч (в интервенционной группе ВТТ проведена 72,7% больным). В этом исследовании было рекомендовано использование стент-ретриверов, которые применены в 86,1% случаев [18]. Хороший (mRs 0–2) клинический исход через 90 сут наблюдался у 53,0% пациентов в группе ВСР и у 29,3% больных в контрольной группе ($p < 0,001$), летальность была статистически достоверно ниже в группе ВСР (10,4%), чем в контрольной группе (19,0%; $p = 0,04$), различия в частоте клинически явных внутричерепных кровоизлияний отсутствовали [18].

В исследовании EXTEND-IA [19] для ВСР применялся исключительно стент-ретривер Solitaire FR. Показано, что ранняя тромбэктомия у пациентов с ИИ, вызванным проксимальной окклюзией в передних отделах артериального круга большого мозга, при наличии потенциально «спасаемой» ткани мозга приводит к улучшению реперфузии, раннему неврологическому восстановлению, улучшает функциональный исход по сравнению с группой только ВТТ. В этом исследовании все пациенты получили ВТТ в течение первых 4,5 ч ИИ, ВСР должна была быть начата не позднее 6 ч и закончена не позднее 8 ч после начала ИИ. Особенностью исследования являлось обязательное выполнение перфузионной компьютерной томографии (КТ) головного мозга, при этом в исследование включали только пациентов с объемом «ядра» ишемии <70 мл и наличием «ишемической пенумбры» [19]. Раннее неврологическое улучшение наблюдалось у 80% пациентов в группе ВСР + ВТТ против 37% в группе ВТТ ($p < 0,001$), хороший функциональный исход (mRs 0–2) через 90 сут зафиксирован у 71 и 40% больных соответственно ($p < 0,01$) при тенденции к снижению смертности в группе ВСР + ВТТ (9 и 20% соответственно, $p = 0,18$) [19].

Таким образом, результаты исследований IMS III, MR CLEAN, ESCAPE и EXTEND-IA позволяют уверенно говорить о безопасности эндоваскулярных вмешательств при ИИ. Хотя в исследованиях продемонстрирована высокая вероятность успешной реканализации с применением внутрисосудистых способов, улучшение клинических исходов при поражении передних отделов артериального круга большого мозга наблюдалось при более широком использовании стент-ретриверов, что позволяет считать их предпочтительными для лечения ИИ.

Важным результатом исследований стало и то, что преимущества внутрисосудистых методов лечения ИИ реализуются в улучшении клинического исхода только при условии подтвержденной «проксимальной» окклюзии крупных (BCA, M1–M2-сегменты СМА, A1–A2-сегменты ПМА) артерий каротидных бассейнов, что позволяет рекомендовать включение методов визуализации сосудов головного мозга в стандартный протокол обследования больных с ИИ (в настоящее время это не является обязательным).

Состояние церебральной перфузии и коллатерального кровотока при ИИ и исходы ВСР

Как показали проведенные исследования, клинический подход, основанный на оценке времени с момента начала ИИ и характера поражения, позволяет отобрать группу пациентов с «благоприятным» прогнозом для проведения тромболизиса или механической реканализации. Однако при этом весьма поверхностно оцениваются реальное состояние очага ишемии и характеризующих его расстройств перфузии, соотношение «ядра» ишемии и «ишемической полутени», а, следовательно, и объем погибшей и потенциально «спасаемой» ткани мозга.

Оценка коллатерального кровотока и перфузии в зоне ишемии позволила бы более тщательно отобрать пациентов, нуждающихся в реваскуляризирующих вмешательствах, а, возможно, и расширить у них «терапевтическое окно».

Для оценки коллатерального кровотока при ОНМК по ишемическому типу Американским обществом интервенционной и терапевтической радиологии предложена шкала ACG (American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology collateral grading), согласно которой, в зависимости от полноты и скорости заполнения сосудистого русла в зоне поражения по коллатералям, выделяют следующие градации (табл. 2).

Анализ данных исследования IMS III позволил установить положительную связь между степенью выраженности коллатерального кровотока, полнотой реканализации и реперфузии и улучшением клинических исходов в группе внутрисосудистого лечения [20].

Оценка очага ишемии методами нейровизуализации свидетельствует о возможности применения при КТ специализированной шкалы ASPECTS в качестве предиктора полноты реперфузии и клинического исхода как для ВТТ, так и для эндоваскулярного вмешательства. Однако эта шкала не позволяет выделить группу пациентов, которым показано внутрисосудистое вмешательство (после проведе-

ния ВТТ) [21], т. е. ее результаты не оказывают влияния на выбор лечебной тактики.

Обнадешающие данные были получены в исследовании DEFUSE-2. В исследование были включены пациенты, у которых после начала ИИ прошло до 12 ч, что существенно больше, чем в других работах, а обследование обязательно включало выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Авторами на основании более ранних исследований был сформулирован принцип «целевого несоответствия» («target mismatch»), при этом оценивалось «несоответствие» зоны «ядра» ишемии (ADC <600 с/мм² по данным МР-диффузии) и объема «ткани с критической гипоперфузией» ($T_{max} >6$ с по данным МР-перфузии). «Целевое несоответствие» считалось достигнутым при соблюдении трех условий: соотношение объема «ткани с критической гипоперфузией» к объему «ядра» ишемии >1,8; объем «ядра» ишемии <70 мл и объем ткани с «выраженной задержкой» прибытия болюса контрастного вещества ($T_{max} >10$ с) <100 мл [22].

Показано, что проведение МРТ позволяет выделить группу пациентов (с «целевым несоответствием»), у которых при выполнении внутрисосудистого вмешательства отмечаются уменьшение размеров очага ишемии и лучшие клинические исходы на 30-е сутки после ИИ [22]. Было также установлено, что низкое (<0,4) соотношение объемов зон с «критической гипоперфузией» и «выраженной задержкой контрастирования» тесно связано с выраженностью коллатерального кровотока (по данным ангиографии) и благоприятным функциональным исходом ВСР при ИИ [23].

Хорошей иллюстрацией подхода, основанного на оценке зоны ишемии, является исследование ESCAPE [18], в котором по данным КТ оценивалось сочетание таких факторов, как локализация окклюзии артерии, размер «ядра» ишемии и состояние коллатерального кровотока в бассейне СМА. Отмечено, что при небольшом размере очага ишемии (ASPECTS 6–10) и умеренном или хорошем коллатеральном кровотоке (заполнение >50% бассейна СМА) ВСР позволяет улучшить функциональные исходы и уменьшить летальность у пациентов с ИИ, вызванным проксимальной окклюзией в передних отделах артериального круга большого мозга. Кроме того, оценка состояния очага ишемии дает возможность увеличить время до начала ВСР до 12 ч [18].

Исследование EXTEND-IA [19] также продемонстрировало возможность применения перфузионной КТ для выделения группы пациентов, у которых ВСР в сочетании с

Таблица 2. Шкала оценки коллатерального кровотока ACG

Балл ACG	Определение
0	Видимые коллатерали к зоне ишемии отсутствуют
1	Медленный коллатеральный кровоток к периферии зоны ишемии с сохранением некоторой зоны дефекта перфузии
2	Быстрый коллатеральный кровоток к периферии зоны ишемии с сохранением дефекта и заполнением только части ишемизированной территории
3	Коллатерали с медленным, но ангиографически полным заполнением русла в зоне ишемии в позднюю венозную фазу
4	Быстрый и полный коллатеральный ток крови в сосудистое русло всей территории ишемии путем ретроградной перфузии
N/A	N/A Шкала неприменима

ВТТ обеспечивает более быстрое и полное неврологическое восстановление, чем в группе только ВТТ.

Таким образом, прогнозирование исходов и определение показаний к внутрисосудистому лечению ИИ может быть основано на оценке размера и характера нарушения перфузии в зоне ишемии головного мозга по данным МРТ, а хороший коллатеральный кровоток, малый размер «ядра» ишемии с наличием зоны пенумбры свидетельствуют о большей вероятности благоприятного клинического исхода ИИ при реканализации обтурированной артерии.

Проведенные исследования позволяют надеяться, что выделение группы пациентов, потенциально имеющих высокую вероятность улучшения клинического исхода после выполнения внутрисосудистого вмешательства, может служить одним из путей оптимизации лечения ИИ, обоснованного индивидуального определения длительности «терапевтического окна». Дифференцированный подход к проведению ВТТ и внутрисосудистых вмешательств на основании прецизионной оценки перфузии в зоне поражения, состояния коллатерального кровотока, вероятно, может быть положен в основу дальнейших клинических исследований и практического применения данных методов.

Осложнения ВСР при лечении ОНМК по ишемическому типу

ВСР в остром периоде ИИ может сопровождаться рядом осложнений, частота которых в исследовании SWIFT составила 12,5% [13]. В структуре осложнений доминировали клинически явные внутричерепные кровоизлияния (4,9%) и расслоение артерий (4,2%). Реже наблюдались воздушная (1,4%) и «материальная» эмболия ранее интактной сосудистой территории (0,7%), а также осложнения в месте пункции бедренной артерии (2,8%) [24].

К клинически явным внутричерепным кровоизлияниям относятся случаи, когда происходит нарастание дефицита по шкале NIHSS на 4 балла и более.

Выделяют два типа геморрагической трансформации очага ишемии после проведения ВТТ и ВСР: геморрагический инфаркт (ГИ) и паренхиматозная гематома (ПГ) [25]. ГИ в свою очередь подразделяют на два типа: ГИ1 (небольшие петехиальные кровоизлияния вдоль границ зоны ишемии) и ГИ2 (сливные петехиальные кровоизлияния в зоне ишемии без формирования масс-эффекта) [25]. Паренхиматозные гематомы, занимающие <30% области ишемии, с невыраженным масс-эффектом относят к первому типу (ПГ1). Если же объем гематомы превышает 30% зоны ишемии, сопровождается существенным масс-эффектом или имеется кровоизлияние вне зоны ишемии, то такое поражение считают паренхиматозной гематомой второго типа (ПГ2) [25]. Наибольшее клиническое значение имеют ПГ2, так как именно они вызывают ухудшение клинических показателей и прогноза у пациентов с ИИ [26].

В исследовании SWIFT частота клинически явных внутричерепных кровоизлияний по подтипам распределялась следующим образом: ПГ1 — 0,7%, ПГ2 — 0,7%, интракраниальное кровоизлияние вне зоны ишемии — 0%, внутривентрикулярное кровоизлияние — 0,7%, субарахноидальное кровоизлияние — 3,5% [24]. При этом не обнаружено статистически достоверной связи между частотой периперационных осложнений и такими показателями, как возраст, продолжительность ишемии, тип лечебного учреждения,

состояние по шкале NIHSS, проведение ВТТ, наличие фибрилляции предсердий, место окклюзии артерии и тип применяемого устройства [24].

Рентгеноэндоваскулярные методики реваскуляризации в лечении ОНМК по ишемическому типу (показания и противопоказания)

С учетом сложившейся клинической практики и результатов исследований превалирует сдержанный подход к использованию внутрисосудистых методов лечения ИИ, что обусловлено, с одной стороны, наличием стандартного рекомендованного метода лечения (ВТТ), а с другой — необходимостью расширения доказательной базы эффективности эндоваскулярного подхода на основании данных новых рандомизированных клинических исследований, дороговизны интервенционных вмешательств.

Совместные рекомендации Американской ассоциации кардиологов и специалистов по инсульту (American Heart Association и American Stroke Association) по раннему лечению пациентов с ИИ (2013) содержат некоторые *общие указания относительно внутрисосудистых методов реканализации*, часть которых мы приводим ниже [11].

Предполагается, что пациентам, подходящим под критерии ВТТ, она должна быть выполнена независимо от того, рассматривается ли возможность внутрисосудистого вмешательства [11]. Возможность проведения ИАТТ также не должна препятствовать проведению ВТТ при отсутствии противопоказаний [27].

ИАТТ признается полезной для лечения тщательно отобранной группы пациентов на протяжении 6 ч после начала «большого» ИИ, вызванного окклюзией СМА у пациентов, не являющихся кандидатами для ВТТ. В то же время оптимальная доза тромболитика для ИАТТ не определена [11]. В исследовании MR CLEAN была установлена максимальная доза урокиназы для внутриартериального введения 1 200 000 Ед, а после проведения ВТТ альтеплазой максимальная доза урокиназы, вводимой интраартериально, снижалась до 400 000 Ед [16].

Особо подчеркивается, что как для ВТТ, так и для ВСР чрезвычайно важно минимизировать время до реперфузии, так как оно является критическим для улучшения клинических исходов лечения. Отмечается, что внутрисосудистые вмешательства требуют пребывания пациента в специализированном лечебном учреждении, в котором имеются возможность быстрого выполнения церебральной ангиографии и специалисты с опытом проведения рентгеноэндоваскулярных методик [11].

При выполнении механической тромбоэкстракции предпочтение следует отдавать стент-ретриверам (Solitaire FR или Trevo). Эффективность систем тромбоаспирации по сравнению со стент-ретриверами пока не установлена [11].

Устройства для внутрисосудистой тромбоэкстракции могут быть полезны для достижения реканализации как сами по себе, так и в сочетании с тромболитической терапией в тщательно отобранной группе пациентов. Их способность улучшать исходы лечения не установлена, необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований. Польза от применения других устройств не вполне очевидна, но они могут использоваться в рамках клинических исследований [11].

ИАТТ и механическая тромбоэкстракция считаются приемлемыми методами лечения пациентов, имеющих противопоказания для ВТТ. Они также могут применяться для реканализации у пациентов с окклюзией крупной артерии, у которых ВТТ была неэффективной, однако и в этой области требуются дальнейшие рандомизированные исследования [11].

По данным последних исследований (MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA), внутрисосудистые способы реканализации в сочетании с ВТТ следует рассматривать как имеющие более высокую, чем только ВТТ, эффективность в отобранной группе пациентов (с проксимальной окклюзией в передних отделах артериального круга большого мозга).

Таким образом, внутрисосудистый метод лечения ИИ начинает входить в клиническую практику, а результаты не-

давних исследований (DEFUSE-2, MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA) позволяют с оптимизмом смотреть на перспективы его применения. Интервенционные методы лечения ИИ не стоит противопоставлять ВТТ — только их обоснованное совместное использование может улучшить результаты лечения. Перспективными направлениями развития методов ВТТ и ВСП при ИИ являются как совершенствование инструмента и отбор наиболее безопасных и эффективных конструкций, так и выделение целевых групп пациентов, нуждающихся в таком лечении, на основании прогнозирования эффективности применения этих методов с учетом клинических данных, характера поражения, результатов лучевых исследований (в том числе оценки перфузии, характера взаимоотношений зоны ишемического «ядра» и пенумбры, выраженности коллатерального кровоснабжения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамалов НА. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2S):15-22. [Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(2S):15-22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-15-22>
2. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300. Epub 2013 Feb 7.
3. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1775-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693. Epub 2011 Apr 7.
4. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2254-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535. Epub 2010 Sep 9.
5. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2650-63. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001972. Epub 2013 Aug 6.
6. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA*. 1999 Dec 1;282(21):2003-11.
7. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2633-9. Epub 2007 Aug 16.
8. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2010 May;41(5):932-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574335. Epub 2010 Apr 1.
9. IMS Study Investigators. Combined intra-venous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):904-11. Epub 2004 Mar 11.
10. Turk AS, Spiotta A, Frei D, et al. Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014 Apr 1;6(3):231-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010713. Epub 2013 Apr 27.
11. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
12. Agrawal A, Golovoy D, Nimjee S, et al. Mechanical thrombectomy devices for endovascular management of acute ischemic stroke: Duke stroke center experience. *Asian J Neurosurg*. 2012 Oct;7(4):166-70. doi: 10.4103/1793-5482.106647.
13. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1241-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1. Epub 2012 Aug 26.
14. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1231-40. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9. Epub 2012 Aug 26.
15. Tarr R, Hsu D, Kulcar Z, et al. The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *J Neurointerv Surg*. 2010 Dec;2(4):341-4. doi: 10.1136/jnis.2010.002600.
16. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587. Epub 2014 Dec 17.
17. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, et al. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*. 2009 Sep 29;73(13):1066-72. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b9c847.
18. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905. Epub 2015 Feb 11.
19. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792. Epub 2015 Feb 11.
20. Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, et al. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke*. 2014 Mar;45(3):759-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004072. Epub 2014 Jan 28.
21. Hill MD, Demchuk AM, Goyal M, et al. Alberta Stroke Program early computed tomography score to select patients for endovascular treatment: Interventional Management of Stroke (IMS)-III Trial. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):444-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003580. Epub 2013 Dec 12.
22. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):860-7. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70203-X. Epub 2012 Sep 4.

23. Olivot JM, Mlynash M, Inoue M, et al. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 Cohort. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1018-23. doi: 10.1161/STROKEA-HA.113.003857. Epub 2014 Mar 4.
24. Akins PT, Amar AP, Pakbaz RS, et al. Complications of endovascular treatment for acute stroke in the SWIFT trial with solitaire and Merci devices. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Mar;35(3):524-8. doi: 10.3174/ajnr.A3707. Epub 2013 Sep 12.
25. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999 Nov;30(11):2280-4.
26. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic Transformation of Ischemic Brain Tissue : Asymptomatic or Symptomatic? *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1330-5.
27. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *J Neurointerv Surg*. 2010 Jun;2(2):177-88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192217.

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

Громова Д.О., Захаров В.В.

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

Нарушения глотания после инсульта

Распространенность расстройства глотания (дисфагии) после инсульта составляет от 20 до 64%, что делает его одним из наиболее частых постинсультных нарушений. Расстройство глотания угрожает развитием таких жизненно опасных осложнений, как аспирационная пневмония, истощение и дегидратация. В статье приведены международные алгоритмы клинической и инструментальной оценки функции глотания и диагностики аспирации. Изложены основные принципы ведения пациентов с нарушениями глотания, а также рекомендации по организации их питания. Показаны преимущества использования быстрорастворимых пероральных лекарственных форм при медикаментозной терапии у пациентов с дисфагией после инсульта. Проанализирован имеющийся к настоящему времени международный опыт лекарственного и нелекарственного лечения дисфагии у пациентов после инсульта.

Ключевые слова: инсульт; дисфагия; аспирация.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Громова ДО, Захаров ВВ. Нарушения глотания после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):50–56.

Dysphagia after stroke

Gromova D.O., Zakharov V.V.

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

The incidence of dysphagia after stroke accounts for 20 to 64%, which makes swallowing disorder one of the most common sequels of acute cerebrovascular accident. Dysphagia may cause life-threatening complications, such as aspiration pneumonia, cachexia, and dehydration. The paper gives international algorithms for the clinical and instrumental evaluation of swallowing function and the diagnosis of aspiration. It sets forth basic principles for managing patients with dysphagia, as well as dietary recommendations for these patients. The authors show the advantages of fast-dissolving oral medicines used in the therapy of patients with dysphagia after stroke. The currently available experience of drug and non-drug treatments for dysphagia in patients after stroke is analyzed.

Key words: stroke; dysphagia; aspiration.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Gromova DO, Zakharov VV. Dysphagia after stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):50–56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-50-56>

По данным ВОЗ, каждый год регистрируется 2,5–3 новых случая инсульта на 1000 человек [1]. Предполагается, что в реальности этот показатель может быть еще больше, так как многие случаи инсульта со стертой или атипичной клинической картиной не диагностируются. Инсульт по-прежнему остается третьей по распространенности причиной смерти после болезней сердца и злокачественных новообразований и первой причиной инвалидизации в экономически развитых странах. Так, на каждые 10 тыс. человек, живущих на планете, приходится в среднем 3,2 случая стойкой утраты трудоспособности в результате перенесенного инсульта [1–3].

Одним из наиболее опасных осложнений инсульта является нарушение глотания (дисфагия) [1, 4, 5]. Глотание — жизненно важная функция, которая обеспечивается иннервацией жевательных мышц, языка, мышц глотки и пищевода. Развитие пареза или иных неврологических расстройств в указанных мышцах ведет к нарушениям глотания, кото-

рые в свою очередь чреваты опасными для жизни и здоровья пациента осложнениями. К их числу относится аспирация жидкости и пищи с развитием аспирационной пневмонии. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что риск развития пневмонии после инсульта прямо пропорционален тяжести аспирации [6–10]. Наличие дисфагии, кроме того, может вызывать нарушения нормального потребления жидкости и пищи с развитием истощения и дегидратации. Поэтому у всех пациентов, перенесших инсульт, следует как можно раньше оценивать функцию глотания и при выявлении дисфагии учитывать этот симптом при кормлении пациента, проведении реабилитационных мероприятий и медикаментозного лечения [6–10].

Распространенность дисфагии в раннем постинсультном периоде, по данным международных эпидемиологических исследований, составляет от 19,7 до 63% (табл. 1) [11–15].

Таблица 1. Распространенность дисфагии в раннем постинсультном периоде [11–15]

Источник	Всего пациентов	Время после развития инсульта	Число пациентов с дисфагией, %
G. Mann и соавт., 1999, Австралия [11]	128	1–10 дней	64
M. Gosney и соавт., 2006, Великобритания [12]	203	1–7 дней	29
G.C. Remesso и соавт., 2011, Бразилия [13]	596	1–14 дней	19,7
A.F. Baroni и соавт., 2012, Бразилия [14]	212	1–5 дней	63
R. Terre и F. Mearin, 2006, Испания [15]	28	3 мес	46

Клиническая картина и диагностика дисфагии и ее осложнений

В норме процесс глотания состоит из следующих этапов [16]:

1) *оральная подготовительная фаза* — происходит измельчение пищи и подготовка пищевого комка для глотания. С помощью корня языка контролируется позиция (расположение) пищевого комка, что предотвращает его попадание в глотку;

2) *оральная пропульсивная фаза* — с помощью языка пищевой комок перемещается в глотку и запускается акт глотания;

3) *фарингеальная фаза* — скоординированные движения языка и глоточных структур продвигают пищевой комок из глотки в пищевод. Смыкание голосовых связок и обратное движение надгортанника предотвращают попадание частиц пищи или жидкости в трахею;

4) *эзофагеальная фаза* — с помощью координированного сокращения мышц пищевода происходит продвижение пищевого комка по пищеводу в направлении желудка.

Дисфагия определяется как трудности на любой стадии акта глотания. Однако по данным видеофлюороскопии функции глотания (ВФФГ) дисфагия после инсульта чаще всего выражается в задержке и снижении эффективности глоточной фазы [6, 7].

Наиболее часто дисфагия после инсульта встречается у пациентов со стволовой локализацией ишемического очага. В этом случае она развивается в результате инфаркта ядер языкоглоточного и блуждающего нервов, реже в сочетании с поражением ядра подъязычного нерва. Ишемическое повреждение указанных структур приводит к развитию вялого паралича в мышцах глотки, надгортанника, мягкого неба и языка. Дисфагия может также развиваться в результате центрального паралича указанных мышц в рамках псевдобульбарного синдрома при двустороннем поражении корково-ядерных путей. В последнем случае речь, как правило, идет о пожилых пациентах, у которых инсульт развивается на фоне длительно существующей хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Клинически нарушения глотания у пациента, перенесшего инсульт, можно заподозрить по следующим признакам [6, 10]: поперхивание пищей и/или кашель во время еды; слюнотечение; выпадение пищи изо рта или застрева-

ние ее за щекой; медленный, требующий усилий прием пищи; трудности при проглатывании таблеток; воздержание от приема пищи или жидкости; жалобы на застревание пищи в горле; гастроэзофагеальный рефлюкс и/или изжога. Наличие перечисленных выше или подобных симптомов требует тщательной оценки функции глотания.

Дисфагия является важным фактором риска такого серьезного и угрожающего жизни или здоровью пациента осложнения, как аспирация. *Аспирация* — это попадание любой инородной частицы в дыхательные пути ниже уровня истинных голосовых связок. На возможность аспирации указывают [6, 15]: наличие в постинсультном периоде любых субъективных жалоб на трудности при глотании; изменение тембра голоса (тихий или хриплый), а также «влажный», булькающий голос, особенно после приема воды; увеличение латентного периода глотательного рефлекса; кашель во время или после глотания; частое покашливание в течение дня, «очищение» горла в начале разговора; наличие патологических изменений на рентгенограммах грудной клетки; хроническая или рекуррентная инфекция нижних дыхательных путей; длительно сохраняющаяся субфебрильная температура и/или лейкоцитоз в крови; аускультативные и иные физикальные признаки очаговых изменений в легких.

Особая настороженность в отношении аспирации и ее осложнений необходима при ведении пациентов со стволовой локализацией инсульта с уменьшением секреции слюны в полости рта и у пациентов с признаками иммунодефицитного состояния.

Выделяют *клинически явную* и *скрытую* аспирацию. О клинически явной аспирации говорят в том случае, если этот диагноз может быть заподозрен на основании опроса и осмотра пациента по одному или нескольким из приведенных выше признаков. *Скрытая аспирация* характеризуется проникновением частичек пищи ниже уровня истинных голосовых связок без поперхивания, кашля или иной клинической симптоматики. Таким образом, скрытую аспирацию можно диагностировать только с помощью инструментальных методов исследования, например ВФФГ. Поэтому в идеале все пациенты с подозрением на дисфагию и/или наличием перечисленных факторов риска нарушений глотания должны быть тщательно обследованы, в том числе с использованием параклинических методов, для выявления скрытой аспирации. Данные международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что распространенность аспирации в остром периоде инсульта по данным ВФФГ составляет от 30 до 51%. При этом у 9–27% больных, перенесших инсульт, аспирация носит скрытый характер (табл. 2) [11, 15, 17, 18].

Связь между аспирацией и развитием пневмонии также изучалась в ряде исследований. Так, согласно данным K. Nakajoh и соавт. [19], распространенность пневмонии у лежачих пациентов с дисфагией после инсульта составляет 63%. У пациентов, перенесших инсульт, функция глотания должна оцениваться как можно раньше, перед пере-

Таблица 2. Распространенность аспирации в раннем постинсультном периоде

Источник	Всего пациентов	с дисфагией	Число пациентов, % с клинически явной аспирацией	со скрытой аспирацией
G. Mann и соавт., 1999, Австралия [11]	128	64	22	—
S.K. Daniels и соавт., 1998, США [17]	55	65	38	25,5
R. Terre и F. Mearin, 2006, Испания [15]	28	64	30	15
P. Falsetti и соавт., 2009, Италия [18]	151	41	14	9

ходом на пероральное питание [20]. Для выявления дисфагии пациента просят выпить без остановки 100 мл воды из чашки. Возникновение кашля или хриплого голоса во время питья или в течение 1 мин после этого свидетельствует о наличии дисфагии [21]. Согласно другой методике, на дисфагию указывает наличие любых 2 из 6 симптомов: дисфония, дизартрия и кашель в течение дня, патологический рвотный рефлекс, кашель и изменение голоса после глотания воды [22, 23].

«Золотым стандартом» диагностики дисфагии и аспирации является ВФФГ с барием. Данная методика позволяет выявить не только клинически явную, но и скрытую аспирацию. Пациент садится на стул и принимает пищу различной консистенции, которая содержит рентгеноконтрастные вещества. Сразу после ВФФГ выполняют рентгенографию грудной клетки для оценки наличия скрытой аспирации бария в трахеобронхиальное дерево. С помощью данной методики можно определить не только наличие или отсутствие аспирации, но и патологический механизм, лежащий в основе дисфагии [24, 25].

Ведение пациентов с дисфагией

Первоочередной задачей врача при ведении пациентов с дисфагией является организация осторожного и в то же время полноценного кормления и приема жидкости для предотвращения таких осложнений, как аспирация, истощение и дегидратация. С этой целью международным научным сообществом были разработаны следующие практические рекомендации [26]:

- В остром периоде инсульта пациент должен находиться на парентеральном питании, пока функция глотания не будет надлежащим образом оценена.
- Следует тщательно соблюдать гигиену полости рта с использованием минимального количества воды.
- Оценка функции глотания должна проводиться сразу после нормализации уровня сознания, желательно логопедом или иным обученным специалистом.
- При трудностях проведения или неоднозначности результатов клинической оценки следует использовать рентгенографические и иные параклинические методики.
- Невролог или иной подготовленный врач должны оценить функцию глотания, риск аспирации и питание пациента и на основании данной оценки разработать план кормления, индивидуальную диету и систему мониторинга приема твердой и жидкой пищи.
- Перед выпиской следует обучить пациента (или членов его семьи) правильному приему пищи (или кормлению), в том числе парентеральному.

Необходимо поощрять пациента в стремлении самостоятельно принимать пищу и оказывать ему помощь только при необходимости. Если все же пациенту при приеме пищи требуется посторонняя помощь, то следует придерживаться общепринятых рекомендаций по организации кормления пациента с дисфагией (Heart and Stroke Association of Ontario, 2002 [26]):

- Необходимо проверять еду на подносе пациента, чтобы убедиться в соответствии предлагаемой пищи диете.
- Во время приема пищи нужно обеспечить спокойную, тихую обстановку и минимизировать ситуации, отвлекающие пациента.
- Пациент должен находиться в определенном положении: туловище под углом 90° к плоскости сидения, шея чуть согнута.
- При необходимости в качестве опоры следует использовать подушки.
- Осуществлять гигиенические мероприятия в полости рта нужно до каждого приема пищи.
- Кормление пациента происходит в положении сидя, помощник должен находиться на уровне глаз пациента.
- Нельзя использовать столовые металлические и пластиковые ложки, кормить пациента следует только маленькой (чайной) металлической ложкой.
- Темп кормления должен быть медленным.
- Следует использовать специальную посуду для приема жидкости (например чашки с носиком) для предотвращения запрокидывания головы и снижения риска аспирации; некоторым пациентам легче пить с помощью соломинки.
- Необходимо убедиться, что пациент беспрепятственно глотает, прежде чем предлагать дополнительную еду или жидкость.
- Важно следить за возможным возникновением любых проблем во время приема пищи и в течение 30 мин после него.
- Необходимо повторно проводить туалет ротовой полости сразу после еды для удаления остатков пищи.
- Пациент должен находиться в вертикальном удобном положении по крайней мере 30 мин после приема пищи, что способствует пищеводному клиренсу и опорожнению желудка, а также снижению вероятности гастроэзофагеального рефлюкса.
- При трудностях глотания твердой пищи следует использовать пюре и густые жидкости; для обеспечения полноценности питания при необходимости можно применять пищевые добавки.
- Следует контролировать полноценность питания, обращать внимание на недоеденные продукты.

• Количество потребляемой пищи, любые возникающие изменения при глотании, проблемы с самостоятельным питанием должны быть зафиксированы.

Жизненно важным мероприятием у пациентов с постинсультной дисфагией является модификация диеты с целью снижения риска аспирации и в то же время обеспечения полноценного питания и потребления жидкости [26, 27]. При дисфагии из рациона исключают твердую, мелкую и волокнистую пищу. По возможности избегают приема водянистой пищи, так как при ее проглатывании чаще всего происходит аспирация. Обычно придерживаются следующей тактики: при переходе с парентерального питания на пероральное сначала используют продукты с пюреобразной консистенцией и густые жидкости. После улучшения состояния и при отсутствии аспирации при глотании разрешается прием водянистой пищи [28, 29].

Изменение диеты может приводить к снижению чувства удовольствия от приема пищи, что в свою очередь становится причиной отказа от еды, недостаточности питания и истощения пациентов. Поэтому на всех этапах ведения пациента с дисфагией обязателен тщательный контроль нутритивного и гидратационного статуса. Другая проблема может возникнуть в результате чрезмерного использования загустителей на основе крахмала. Они могут увеличить потребление углеводов и привести к нарушению правильного баланса питательных веществ. Это особенно актуально у пациентов с сахарным диабетом. Такие пациенты перед назначением модифицированной диеты должны быть обязательно проконсультированы диетологом.

При невозможности или чрезмерном риске перорального приема пищи прибегают к парентеральному питанию через назогастральный или чрескожный зонд. Назогастральный зонд применяют в тех случаях, когда дисфагия носит транзиторный характер, так как длительное его использование чревато опасными осложнениями: гастроэзофагеальный рефлюкс, хронический эзофагит, травматическое воздействие самого зонда и как следствие — язвы и прободение пищевода с развитием гнойного медиастинита. Поэтому, если у пациента отмечается выраженная дисфагия в течение 6 нед и более, следует рассматривать вопрос о наложении гастростомы или еюностомы [6].

Медикаментозная терапия и дисфагия

Очевидно, что пациенты, перенесшие инсульт с первых часов и даже минут после возникновения неврологической симптоматики нуждаются в активной фармакотерапии с целью профилактики повторного инсульта, оптимизации церебрального кровотока и нейронального метаболизма. Следует подчеркнуть, что наличие нарушений глотания ни в коем случае не может служить противопоказанием или ограничением в отношении профилактики повторного инсульта. С этой целью по соответствующим показаниям проводится антигипертензивная, антитромбоцитарная или антикоагулянтная, а также гиполипидемическая терапия. При невозможности проглатывания пероральных лекарственных форм их измельчают и добавляют в пищу. Поэтому дисфагия является безусловным показанием для предпочтения при проведении медикаментозной терапии парентеральных или диспергируемых препаратов.

Пероральные диспергируемые (растворимые, быстро растворимые) лекарственные формы активно разрабаты-

ваются начиная с 80-х годов 20 в. Главной особенностью диспергируемых лекарственных форм является их способность быстро растворяться в слюне при попадании в полость рта. При этом всасывание препарата происходит в желудочно-кишечном тракте, куда лекарство поступает вместе с проглоченной слюной. При использовании диспергируемых лекарственных форм не требуется запивания их водой [30].

Назначение диспергируемых лекарственных форм позволяет значительно увеличить приверженность терапии и, следовательно, ее эффективность в следующих ситуациях:

- у пациентов раннего детского возраста, не «умеющих» глотать большие таблетки;
- у пациентов пожилого возраста, особенно при наличии выраженных когнитивных нарушений (КН) и апраксии глотания;
- при выраженной тошноте и рвоте;
- при уклонении от приема пероральных препаратов вследствие психических расстройств (например, при шизофрении);

• у путешествующих или работающих пациентов при отсутствии доступа к воде;

• при наличии неврологических нарушений акта глотания: при дисфагии после инсульта, паркинсонизме, миастении, миопатиях и иной нервно-мышечной патологии, боковом амиотрофическом склерозе и др.

Как свидетельствуют изложенные выше данные, постинсультная дисфагия является безусловным показанием для приоритетного использования диспергируемых лекарственных форм. Это позволяет пациентам избежать неприятностей, связанных с парентеральным введением препаратов и в то же время минимизировать риск аспирации и ее осложнений.

Недавно в распоряжении российских врачей появилась диспергируемая форма вазотропного и нейрометаболического препарата кавинтон — кавинтон комфорте. Кавинтон (винпоцетин) представляет собой этиловый эфир аповинкаминовой кислоты, который оказывает благоприятное воздействие на церебральный кровоток и нейрональный метаболизм. Препарат обладает комплексным механизмом действия: ингибирует фосфодиэстеразу, что вызывает периферическую вазодилатацию сосудов микроциркуляторного русла без эффекта обкрадывания, увеличивает деформируемость эритроцитов. Кроме того, он модифицирует активность ионных каналов как в нейронах, так и в миоцитах микрососудистой стенки. В результате уменьшается содержание внутриклеточного кальция, и напротив, увеличивается концентрация калия в цитоплазме клеток. Развивается гиперполяризация клеточных мембран, что делает их менее возбудимыми; следовательно, нейроны становятся менее чувствительными к повреждающему действию возбуждающих аминокислот, а миоциты — к действию тканевых медиаторов, вызывающих вазоконстрикцию. Итогом комплексного эффекта препарата, таким образом, оказываются увеличение церебрального кровотока и нейропротекция [31].

Клиническая эффективность кавинтона изучалась в исследовании «СОКОЛ» (Сравнительная Оценка эффективности Кавинтона и Общепринятых схем Лечения острых нарушений мозгового кровообращения). В исследовании принимал участие 661 пациент, перенесший ишемический инсульт, в возрасте от 30 до 70 лет (средний возраст $58,7 \pm 7,9$ года), 54,3% составили мужчины. Из них 344 (52%) пациента

были рандомизированы в терапевтическую группу и наряду с общепринятой терапией базисного сосудистого заболевания получали кавинтон. Препарат назначали на 5–14-й день после острого нарушения мозгового кровообращения при условии ясного сознания пациента, стабильного соматического состояния, при отсутствии деменции или других тяжелых расстройств, которые препятствовали бы проведению запланированных обследований. Винпоцетин назначали в виде инфузий в 400 мл физиологического раствора в течение 7 дней по следующей схеме: 25, 25, 25, 25, 50, 50, 50 мг. Далее пациенты получали таблетированный кавинтон по 10 мг 3 раза в день после еды в течение 3 мес (90 дней). Другие 317 (48%) пациентов составили группу контроля, в которой проводилась только базисная терапия [32].

Было показано, что на фоне использования кавинтона отмечалось достоверно более выраженное увеличение самостоятельности пациентов за счет большего регресса двигательных и КН (см. рисунок) [32].

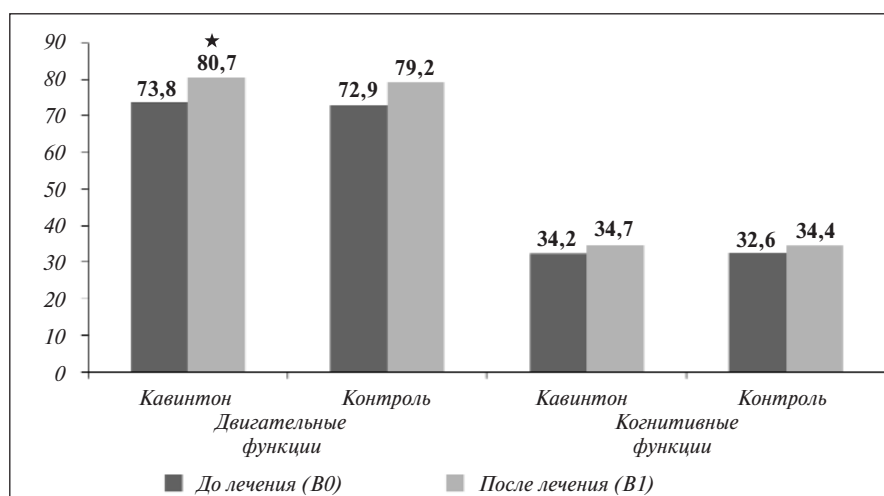
К концу срока наблюдения доля пациентов с клинически значимыми речевыми, мнестическими расстройствами и нарушением внимания на фоне терапии кавинтоном была достоверно меньшей, чем в контрольной группе. При этом число нежелательных реакций (НР) на фоне терапии этим препаратом составило 6,5% по сравнению с 2,3% в контрольной группе. Не отмечалось серьезных, угрожающих жизни или здоровью НР. Кавинтон также не оказывал влияния на артериальное давление и сердечный ритм [32].

Таким образом, применение кавинтона в восстановительном периоде ишемического инсульта способствует более значительному регрессу двигательных расстройств и КН и достижению большей функциональной независимости пациентов. Препарат хорошо переносится, поэтому может быть рекомендован для практического использования. При этом разработка новой лекарственной формы винпоцетина — пероральный диспергируемый кавинтон комфорт — позволяет проводить лечение и пациентам с нарушениями глотания после инсульта.

Лечение дисфагии

Для уменьшения выраженности нарушений глотания используются физические методы, такие как чрескожная электрическая и транскраниальная магнитная стимуляция, специальные упражнения на растяжение и улучшение координированности мышц, участвующих в акте глотания, и некоторые медикаментозные препараты [33].

Чрескожная электрическая стимуляция заключается в применении небольших электрических импульсов для стимуляции мышц глотки, связанных с глотанием, через электроды, прикрепленные к коже. Данный метод коррекции



Показатели функциональной независимости (шкала FIM — Functional Independence Measure) в группах исследования до и после проведения терапии (B0 — B1) [32]

дисфагии широко используется в США, хотя по сих пор нет абсолютно надежных доказательств его клинической эффективности [34].

Использование *транскраниальной магнитной стимуляции* достоверно улучшает функцию глотания у пациентов после инсульта. Одна из методик описана Е.М. Khedr и соавт. [35]: пациентам с постинсультной дисфагией проводили стимуляцию 300 повторными магнитными импульсами в область «пищеводной» зоны моторной коры обоих полушарий с частотой 3 Гц и высокой мощностью в течение 5 дней.

Упражнения, улучшающие функцию глотания, включают маневр Мендельсона (пациент длительно поддерживает гортань во время глотания с помощью мышц шеи или руки), маневр Масако (пациент выталкивает язык и потом глотает) и др. Также могут применяться различные техники с компенсаторным изменением позиции головы и шеи, двойным глотанием или кашлем после глотания [36, 37].

Имеются отдельные сообщения о медикаментозной терапии дисфагии. Так, по данным I. Perez и соавт. [38], нифедипин уменьшает время прохождения пищевого комка через глотку и задержку глотания, однако механизм действия препарата остается неизвестным. Т. Arai и соавт. [39] исследовали эффективность агонистов дофаминовых рецепторов и амантадина и сообщили о достоверном снижении распространенности скрытой аспирации на фоне применения этих препаратов у нормотоников, перенесших инсульт. При наличии артериальной гипертензии уменьшение выраженности дисфагии было отмечено на фоне применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента имидаприла. Терапия указанным препаратом также способствовала уменьшению распространенности скрытой аспирации и времени прохождения пищевого комка через глотку. Показано также снижение риска развития аспирационной пневмонии на фоне применения антиагреганта цилостазола [40].

1. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
2. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2005. Т.1. С. 232-303. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. *Narusheniya krovoobrazhcheniya v golovnom i spinnom mozge. Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Circulatory disorders in the brain and spinal cord. Diseases of the nervous system. A guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 2005. Vol.1. P. 232-303.]
3. Скворцова ВИ, Губский ЛВ, Стаховская ЛВ и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология, национальное руководство. Гусев ЕИ, Коновалова АИ, Скворцова ВИ, редакторы. Москва: ГЕОТАР-МЕДИА; 2009. С. 592-615. [Skvortsova VI, Gubskii LV, Stakhovskaya LV, et al. Ischemic stroke. In: Gusev EI, Konovalova AI, Skvortsova VI, editors. *Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo* [Neurology. A national guide]. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2009. P. 592-615.]
4. Кадыков АС, Шахпаронова НВ. Лечение и реабилитация больных в восстановительном резидуальном периодах инсульта. Москва; 2014. 93 с. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. *Lechenie i reabilitatsiya bol'nykh v vosstanovitel'nom rezidual'nom periodakh insulta* [The treatment and rehabilitation of patients in recovery residual period of stroke]. Moscow; 2014. 93 s.]
5. Кадыков АС, Черникова ЛА, Шахпаронова НВ. Реабилитация неврологических больных. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 288 с. [Kadykov AS, Chernikova LA, Shakhparonova NV. *Reabilitatsiya neurologicheskikh bol'nykh* [Rehabilitation of neurological patients]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
6. Teasell R., Foley N., Martino R., et al. Dysphagia and Aspiration Following Stroke. Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation, chapter 15, September 2013, p. 1-74.
7. Altman KW. Oropharyngeal dysphagia pathophysiology, complications and science-based interventions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2012;72:119-26. doi: 10.1159/000340000. Epub 2012 Sep 24..
8. Falsetti P, Acciai C, Palilla R, et al. Oropharyngeal dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and clinical predictors in patients admitted to a neurorehabilitation unit. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009 Sep-Oct;18(5):329-35. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.01.009.
9. Flowers HL, Silver FL, Fang J, et al. The incidence, co-occurrence, and predictors of dysphagia, dysarthria, and aphasia after first-ever acute ischemic stroke. *J Commun Disord.* 2013 May-Jun;46(3):238-48. doi: 10.1016/j.jcomdis.2013.04.001. Epub 2013 Apr 12.
10. Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke.* 2005 Dec;36(12):2756-63. Epub 2005 Nov 3.
11. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke.* 1999 Apr;30(4):744-8.
12. Gosney M, Martin MV, Wright AE. The role of selective decontamination of the digestive tract in acute stroke. *Age Ageing.* 2006 Jan;35(1):42-7.
13. Remesso GC, Fukujima MM, Chiappetta AL, et al. Swallowing disorders after ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011 Oct;69(5):785-9.
14. Baroni AF, Fabio SR, Dantas RO. Risk factors for swallowing dysfunction in stroke patients. *Arq Gastroenterol.* 2012 Apr-Jun;49(2):118-24.
15. Terre R, Mearin F. Oropharyngeal dysphagia after the acute phase of stroke: predictors of aspiration. *Neurogastroenterol Motil.* 2006 Mar;18(3):200-5.
16. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev.* 2001 Apr;81(2):929-69.
17. Daniels SK, Brailey K, Priestly DH, et al. Aspiration in patients with acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998 Jan;79(1):14-9.
18. Falsetti P, Acciai C, Palilla R, et al. Oropharyngeal dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and clinical predictors in patients admitted to a neurorehabilitation unit. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009 Sep-Oct;18(5):329-35. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.01.009.
19. Nakajoh K, Nakagawa T, Sekizawa K, et al. Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. *J Intern Med.* 2000 Jan;247(1):39-42.
20. Chong MS, Lieu PK, Sitoh YY, et al. Bedside clinical methods useful as screening test for aspiration in elderly patients with recent and previous strokes. *Ann Acad Med Singapore.* 2003 Nov;32(6):790-4.
21. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ. The Burke dysphagia screening test: validation of its use in patients with stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994 Dec;75(12):1284-6.
22. Daniels SK, Anderson JA, Willson PC. Valid items for screening dysphagia risk in patients with stroke: a systematic review. *Stroke.* 2012 Mar;43(3):892-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.640946. Epub 2012 Feb 2.
23. Osawa A, Maeshima S, Tanahashi N. Water-swallowing test: screening for aspiration in stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(3):276-81. doi: 10.1159/000348683. Epub 2013 Mar 26.
24. Edmiston J, Connor LT, Loehr L, Nassief A. Validation of a dysphagia screening tool in acute stroke patients. *Am J Crit Care.* 2010 Jul;19(4):357-64. doi: 10.4037/ajcc2009961. Epub 2009 Oct 29.
25. Sellars C, Dunnet C, Carter R. (1998). A preliminary comparison of videofluoroscopy of swallow and pulse oximetry in the identification of aspiration in dysphagic patients. *Dysphagia.* 1998 Spring;13(2):82-6.
26. Improving Recognition and Management of Dysphagia in Acute Stroke. *Heart and Stroke Foundation of Ontario, 2002.*
27. Bach DB, Pouget S, Belle K, et al. An integrated team approach to the management of patients with oropharyngeal dysphagia. *J Allied Health.* 1989 Fall;18(5):459-68.
28. Diniz PB, Vanin G, Xavier R, Parente MA. Reduced incidence of aspiration with spoon-thick consistency in stroke patients. *Nutr Clin Pract.* 2009 Jun-Jul;24(3):414-8. doi: 10.1177/0884533608329440.
29. Keller H, Chambers L, Niezgoda H, Duizer L. Issues associated with the use of modified texture foods. *J Nutr Health Aging.* 2012 Mar;16(3):195-200.
30. Hirani H, Rathod DA, Vadalia KR. Orally disintegrated tablets: a review. *Tropical J of Pharmaceutical Res.* 2009;8(2):162-72.
31. Kiss B, Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine. *Acta Pharm Hung.* 1996 Sep;66(5):213-24.
32. Табеева ГР, Азимова ЮЭ. Мультимодальная стратегия нейропротекции при инсульте: результаты российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы «СОКОЛ» (Сравнительная Оценка эффективности Кавинтона и Общепринятых схем Лечение, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;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 nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;12(2):20-30. (In Russ.).]
33. Foley N, Teasell R, Salter K, et al. Dysphagia treatment post stroke: a systematic review of randomised controlled trials. *Age Ageing.* 2008 May;37(3):258-64. doi: 10.1093/ageing/afn064.
34. Gallas S, Marie JP, Leroi AM, Verin E. Sensory transcatheter electrical stimulation improves post-stroke dysphagic patients. *Dysphagia.* 2010 Dec;25(4):291-7. doi: 10.1007/s00455-009-9259-3. Epub 2009 Oct 24.
35. Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Rothwell JC. Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Neurol Scand.* 2009 Mar;119(3):155-61. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01093.x. Epub 2008 Sep 3.
36. McCullough GH, Kamarunas E, Mann GC, et al. Effects of Mendelsohn maneuver on measures of swallowing duration

- post stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2012 May-Jun;19(3):234-43. doi: 10.1310/tsr1903-234.
37. Terre R, Mearin F. Effectiveness of chin-down posture to prevent tracheal aspiration in dysphagia secondary to acquired brain injury. A videofluoroscopy study. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 May;24(5):414-9, e206. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01869.x. Epub 2012 Feb 6.
38. Perez I, Smithard DG, Davies H, Kalra L. Pharmacological treatment of dysphagia in stroke. *Dysphagia.* 1998 Winter; 13(1):12-6.
39. Arai T, Sekizawa K, Yoshimi N, et al. Cabergoline and silent aspiration in elderly patients with stroke. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Dec;51(12):1815-6.
40. Osawa A, Maeshima S, Tanahashi N. Efficacy of Cilostazol in Preventing Aspiration Pneumonia in Acute Cerebral Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Aug;22(6): 857-61. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.06.008. Epub 2012 Aug 9.

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

Вахнина Н.В., Милованова О.В., Гринюк В.В.

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

Неврологические расстройства у больных артериальной гипертензией

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных сосудистых заболеваний. Среди органов-мишеней АГ чаще и раньше других страдает головной мозг. В российской неврологической практике зачастую наблюдается гипердиагностика неврологических осложнений АГ. Так, головная боль, головокружение, снижение памяти на текущие события, нарушение ночного сна и многие другие жалобы пациента, страдающего АГ, обычно расцениваются как проявление «дисциркуляторной энцефалопатии». Между тем, головная боль у пациентов с АГ носит преимущественно первичный характер (головная боль напряжения и мигрень). В то же время головная боль, связанная с резким выраженным подъемом артериального давления, встречается лишь у небольшого числа пациентов. Роль цереброваскулярных заболеваний в развитии головокружения у пациентов с АГ также преувеличена. В подавляющем большинстве случаев у таких пациентов на самом деле определяются доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит или вестибулярная мигрень. Причиной несистемного головокружения у больных АГ обычно являются психогенные нарушения или мультисенсорная недостаточность. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения может вызывать несистемное головокружение как субъективный эквивалент нарушения постуральной устойчивости.

Когнитивные нарушения (КН) являются самым частым и самым ранним проявлением сосудистого поражения головного мозга при АГ. КН при АГ в большинстве случаев носят сосудистый характер и связаны с цереброваскулярным поражением головного мозга в результате лакунарных инфарктов и лейкоареоза. Однако часто имеют место КН смешанного характера, когда у пациентов с АГ выявляются также признаки дегенеративного заболевания, чаще всего болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; неврологические нарушения.

Контакты: Наталия Васильевна Вахнина; nvakhnina71@mail.ru

Для ссылки: Вахнина НВ, Милованова ОВ, Гринюк ВВ. Неврологические расстройства у больных артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):57–64.

Neurological disorders in hypertensive patients

Vakhnina N.V., Milovanova O.V., Grinyuk V.V.

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

Hypertension is one of the most common vascular diseases. The brain as target organs in hypertension is damaged more often and earlier. Neurological complications due to hypertension are frequently hyperdiagnosed in Russian neurological practice. Thus, headache, dizziness, impaired recall of recent events, nocturnal sleep disorders, and many other complaints in a hypertensive patient are usually regarded as a manifestation of dyscirculatory encephalopathy. At the same time headaches (tension headache and migraine) in hypertensive patients are predominantly primary; headache associated with dramatic marked elevations in blood pressure is encountered in only a small number of patients. The role of cerebrovascular diseases in the development of dizziness in hypertensive patients is also overestimated. The vast majority of cases, patients with this complaint are in fact identified to have benign paroxysmal postural vertigo, Meniere's disease, vestibular neuronitis, or vestibular migraine. Psychogenic disorders or multisensory insufficiency are generally responsible for non-systemic vertigo in hypertensive patients. Chronic cerebral circulatory insufficiency may cause non-systemic vertigo as a subjective equivalent of postural instability.

Cognitive impairments (CIs) are the most common and earliest manifestation of cerebrovascular lesion in hypertension. In most cases, CIs in hypertension were vascular and associated with cerebrovascular lesion due to lacunar infarcts and leukoaraiosis. However, mixed CIs frequently occur when hypertensive patients are also found to have signs of a degenerative disease, most commonly in Alzheimer's disease.

Key words: hypertension; neurological disorders.

Contact: Natalia Vasilyevna Vakhnina; nvakhnina71@mail.ru

For reference: Vakhnina NV, Milovanova OV, Grinyuk VV. Neurological disorders in hypertensive patients. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):57–64.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-57-64>

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных сосудистых заболеваний с широким спектром опасных осложнений. По эпидемиологическим

данным, частота АГ среди лиц старше 18 лет составляет 15%, а 30–54 лет — 23% [1]. Чрезвычайно велика доля пациентов с АГ в практике невролога, особенно это касается па-

циентов среднего и пожилого возраста. АГ, несомненно, является наиболее значимым фактором риска как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения. При этом головной мозг нередко страдает раньше других органов-мишеней АГ, таких как миокард и почки. Поэтому важной задачей невролога является ранняя диагностика сосудистого поражения головного мозга при АГ для оптимизации ведения пациента и профилактики повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и прогрессирования сосудистых когнитивных нарушений (КН).

Однако в российской неврологической практике зачастую наблюдается гипердиагностика неврологических осложнений АГ, когда любые жалобы или объективные симптомы у пациента с этим заболеванием связывают с реальным или мнимым сосудистым поражением головного мозга. Так, головная боль, головокружение, снижение памяти на текущие события, нарушение ночного сна и многие другие жалобы пациента, страдающего АГ, расценивают как проявление «дисциркуляторной энцефалопатии» без должного клинического анализа указанных симптомов. В то же время эти симптомы, безусловно, могут быть проявлением других патологических состояний, таких как первичная головная боль, вестибулярные расстройства и др. Недостаточная диагностика сопутствующих и непосредственно не связанных с АГ неврологических расстройств также негативно влияет на ведение пациентов и часто приводит к неполной или некорректной терапии, хронизации сопутствующих неврологических расстройств и как результат — к существенному ухудшению качества жизни пациентов.

АГ и головная боль

Головная боль — самая частая, а иногда и единственная жалоба пациентов с АГ. Согласно международной классификации головных болей, связанная с повышением артериального давления (АД) цефалгия относится к вторичной головной боли. В патогенезе данного вида головной боли имеют значение церебральная ангиодистония и изменение реологических свойств крови [2]. По современным представлениям [3], АГ может вызывать головную боль в следующих случаях: острый подъем диастолического АД (ДАД) до 120 мм рт. ст. или на 25% от исходного уровня, наличие феохромоцитомы или острой гипертонической энцефалопатии. Последняя характеризуется подъемом ДАД до 130–150 мм рт. ст., отеком дисков зрительных нервов, очаговой неврологической симптоматикой и/или нарушением сознания. Подъем АД при преэклампсии или эклампсии беременных также может сопровождаться головной болью.

Однако, как показывают результаты исследований, в подавляющем большинстве случаев головная боль при АГ носит первичный характер и не связана с основным заболеванием. Уже в 1972 г. N.S. Weiss [4] при обследовании 6672 пациентов с гипертонической болезнью установил, что головная боль выявляется лишь у 25% больных и не связана с уровнем АД. По данным В.К. Russmussen и соавт. [5], из 1000 человек, страдающих головной болью, лишь у 11% регистрируется АГ. При этом достоверных различий в частоте возникновения головной боли среди нормотоников и гипертоников не выявлено.

Причинно-следственная связь между уровнем АД и цефалгией может иметь различный характер: первичная головная боль как сильный стрессорный фактор может вы-

зывать повышение АД. Так, при обследовании 91 пациента АГ выявлена у 76 [2]. Было показано, что в большинстве случаев головная боль у пациентов не связана с АГ и возникает задолго до повышения АД. Наиболее часто у таких пациентов имелись головная боль напряжения (85%) и мигрень (15%). При этом факторами риска хронизации головной боли при АГ, как и в популяции в целом, были злоупотребление анальгетиками и эмоциональные расстройства. В то же время не прослеживается связи между риском развития головной боли и тяжестью АГ [2]. У всех больных с этим заболеванием и головной болью выявлялись тревожные и/или депрессивные нарушения, тяжесть которых была статистически связана с наличием и выраженностью головной боли.

При обследовании 12 пациентов с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» и головной болью в 100% случаев выявлена головная боль напряжения, в 25% — мигрень, в 8% — пучковая головная боль. Назначение соответствующей терапии привело к регрессу симптоматики у всех пациентов [6].

АГ и головокружение

Головокружение также является частой жалобой у пациентов с АГ [7]. Дифференциальная диагностика головокружения при АГ требует тщательного анализа жалоб пациента и анамнеза. При детальном расспросе можно столкнуться с множеством разнообразных субъективных ощущений, которые пациенты определяют как «головокружение»: чувство неустойчивости при ходьбе, иллюзия вращения окружающих предметов, ощущение приближающегося обморока, невозможность сосредоточиться, «туман» в голове. Очевидно, что синдромальный, топический и нозологический диагноз при различных видах головокружения также будет различным [8]. Однако, по данным эпидемиологических исследований, головокружение чаще всего бывает вызвано патологией периферического вестибулярного аппарата и психическими нарушениями [9].

Из 590 пациентов в возрасте 16–90 лет, обратившихся на амбулаторный прием к неврологу с жалобами на головокружение, заболевания периферического отдела вестибулярного анализатора являлись причиной головокружения у 65,9% [10]. При этом чаще всего встречались доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (33,9%), болезнь Меньера (20%) и вестибулярный нейронит (8,1%). Второй по частоте причиной головокружения (21,4%) была постуральная фобическая неустойчивость, в развитии которой основную роль играют психогенные факторы. И лишь у 10,9% пациентов выявлено поражение ЦНС (мигрень, дисциркуляторная энцефалопатия на фоне АГ и сахарного диабета), что соответствует эпидемиологическим данным. Системное головокружение было вызвано в подавляющем большинстве наблюдений доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, болезнью Меньера, вестибулярным нейронитом и мигренью. Представленность указанных патологических состояний мало зависела от возраста пациентов. Несколько иная картина отмечалась при несистемном головокружении: в младших возрастных группах наиболее распространенными его причинами были психогенные нарушения, тогда как в более старших — хроническая цереброваскулярная патология (20%) и мультисенсорная недостаточность (20%).

В исследовании В.А. Толмачевой и В.А. Парфенова [11] из 106 пациентов 30–65 лет, страдающих АГ (длительность заболевания — $13,67 \pm 7,9$ года), 60 предъявляли жалобы на головокружение, которое в большинстве случаев расценивалось как одно из проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности. 30 пациентов не страдали головокружением. Было показано, что в подавляющем большинстве случаев головокружение при АГ не связано с основным заболеванием. Из 60 пациентов с головокружением у 10% диагностировано доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, у 5% — вестибулярный нейронит, у 1,6% — болезнь Меньера, у 1,6% — невринома слухового нерва, у 1,6% — вестибулярная мигрень, у 1,6% — синдром слабости синусового узла. В остальных случаях (78%) головокружение возникло на фоне эмоциональных нарушений, таких как генерализованное тревожное, ипохондрическое и паническое расстройство, а также различные виды соматоформных расстройств. Таким образом, у большинства пациентов с АГ и головокружением данный симптом имел психогенную природу. В этом исследовании не показано связи между наличием и выраженностью головокружения и гемодинамически значимыми изменениями церебральных сосудов. У пациентов, имевших такие изменения, головокружение наблюдалось редко и носило несистемный характер в виде чувства приближающегося обморока.

Таким образом, можно сделать вывод, что роль цереброваскулярных заболеваний в развитии головокружения у пациентов с АГ преувеличена. Особенно это касается системного головокружения. Однако хроническая недостаточность мозгового кровообращения может вызывать несистемное головокружение в виде чувства пошатывания и/или неустойчивости при ходьбе. Вероятно, эти ощущения являются субъективным эквивалентом нарушения постуральной устойчивости в результате лейкоареоза и разобщения фронтостриарных и фронтоцереbellарных нейрональных «кругов».

АГ и эмоциональные нарушения

Зачастую в повседневной неврологической практике психическому статусу пациента уделяется недостаточно внимания, что приводит к недооценке вклада функциональных расстройств в имеющуюся симптоматику [12]. По данным эпидемиологических исследований, у пациентов с АГ распространенность психических расстройств значительно выше, чем в популяции. Причинно-следственные связи между АГ и нарушениями тревожно-депрессивного круга носят двусторонний характер. С одной стороны, цереброваскулярное заболевание может быть непосредственной причиной «органической» (сосудистой) депрессии, а с другой — наличие аффективных нарушений повышает, как напрямую, так и опосредованно, риск возникновения и неблагоприятного течения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний за счет увеличения уровня кортизола, активации тромбоцитов и симпатико-адреналовой системы, повышения уровня воспалительных показателей крови. Примечательно, что депрессия занимает 3-е место среди 9 факторов риска смерти от болезни сердца и сосудов, по данным Inter-Heart Study [13].

В структуре психических расстройств в кардиологической практике чаще всего встречаются депрессия (21%),

тревожные (17%), конверсионные (12%), соматоформные расстройства, в том числе ипохондрические (15%) [14].

В работе Н.В. Юдиной [14] был исследован психический статус 210 пациентов с АГ I и II стадии. Те или иные психические расстройства обнаружены у 76% пациентов. При этом тревожные расстройства выявлялись у 48,1% пациентов, депрессия — у 45,6%, астения — у 45,0%, фобические нарушения — у 15,0%, соматоформные, диссоциативные или конверсионные расстройства — у 11,9% и ипохондрические — у 5,0%. В этих же стадиях АГ невротические нарушения (вследствие стресса) зафиксированы у 42,5% пациентов, расстройства депрессивного спектра — у 32,5%, расстройства личности и поведения — у 6,9%, органические непсихотические расстройства — у 18,1%. Также показана важная роль психосоциальных факторов (семейно-бытовые, производственные) в формировании психических расстройств.

В кардиологической практике встречаются два основных типа депрессии: нозогенная и соматореактивная [15]. Нозогенная депрессия развивается непосредственно в результате сосудистого поражения головного мозга. Нередко она совпадает по времени с обострением сосудистого заболевания. В типичных случаях такая депрессия на начальных этапах проявляется преимущественно астеническими расстройствами. В дальнейшем прогрессирование симптоматики сопровождается появлением тревоги, подавленности, различных фобий, нередко возникает страх телесной уязвимости, что приводит к снижению физической активности. У больных, перенесших инсульт, сосудистая депрессия встречается в 30–50% случаев, тревожные расстройства — в 4–28%. При хронической недостаточности мозгового кровообращения депрессивные расстройства выявляются у 30–71% больных [16]. Риск возникновения сосудистой депрессии зависит, прежде всего, от локализации очага поражения головного мозга. Наибольший риск отмечается при поражении левой лобной доли или базальных ганглиев слева [14–16].

Соматореактивная депрессия является эмоциональной реакцией пациента на тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы. Иногда она также связана по времени с обострением основного сосудистого заболевания, например, может развиваться после острого коронарного события. Соматогенная депрессия характеризуется затяжным течением, проявляется вначале острым тревожно-депрессивным расстройством, а затем расстройством идентичности личности с феноменом «прозрения» и «переоценки ценностей»: переосмысление жизни, своего я, окружающих объектов, приводящее к осознанию себя совершенно другим человеком, часто обладающим диаметрально противоположными качествами. В дальнейшем формируется картина тревожно-депрессивного расстройства с соматовегетативными, ипохондрическими симптомами [14–16].

АГ и КН

АГ может быть причиной КН различной степени выраженности вплоть до сосудистой деменции. Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии достоверной и сильной статистической связи между АГ и КН. Так, I. Skoog и соавт. [17, 18], на основании 15-летнего наблюдения за пациентами старше 70 лет пришли к выводу, что исходно высокое АД (180/100 и бо-

лее) достоверно коррелирует с риском развития деменции. В исследовании Honolulu-Asia Aging Study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, показана статистическая связь между уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития КН в дальнейшем. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития КН на 7–16% [19]. Негативное влияние АД на когнитивные функции было продемонстрировано и в ряде других исследований [20, 21].

Ю.А. Старчина и соавт. [22, 23] изучали распространенность и клинические особенности КН и эмоционально-поведенческих расстройств у пациентов с АГ. Было показано, что КН встречаются не менее чем у 73,7% пациентов с АГ. При этом у пациентов без инсульта в анамнезе КН в большинстве случаев были легкими (46,7%), реже – умеренными (УКН, 26,7%). Наличие инсульта в анамнезе увеличивало риск развития более выраженных КН: у пациентов с АГ и инсультом УКН (72,7%) преобладали над легкими КН (18,2%). В то же время тяжелые КН (деменция) наблюдались относительно редко и только у пациентов, перенесших инсульт (9%). Наличие и выраженность КН у пациентов с АГ не всегда соответствовали жалобам когнитивного характера, что свидетельствует о необходимости объективной оценки когнитивных функций у пациентов с АГ. При этом прослеживалась достоверная корреляция между выраженностью КН и уровнем САД. Другим значимым предиктором развития более выраженных КН был возраст пациентов.

Сходные результаты были получены О.В. Ереминой [24]: когнитивные функции у 147 пациентов (средний возраст $63,2 \pm 10,8$ года) с АГ оценивали в зависимости от стадии АГ и других клинических характеристик. Распространенность легких КН составила 68%, умеренных – 16,3% и тяжелых – 4,8%. Факторами риска развития более выраженных КН были пожилой возраст пациентов, II и III стадия АГ, низкий уровень образования и наличие сопутствующей дислипидемии. Кроме того, авторы отметили достоверную корреляцию между наличием КН и гипертонической гипертрофией левого желудочка. Эти данные косвенно подтверждают предположение о том, что гипертрофия левого желудочка может рассматриваться как показатель состояния церебральных сосудов и, следовательно, как предиктор сосудистого поражения головного мозга при АГ.

КН при АГ в большинстве случаев носят сосудистый характер и связаны с цереброваскулярным поражением головного мозга в результате лакунарных инфарктов и лейкоареоза. Однако очевидно, что наличие АГ не защищает от других заболеваний пожилого возраста, в том числе болезни Альцгеймера (БА). Более того, по некоторым данным, риск БА у пациентов с АГ выше, чем среди их сверстников с нормальным АД. Это объясняется тем, что лакунарные инфаркты и/или лейкоареоз, связанные с АГ, могут декомпенсировать бессимптомные стадии БА и ускорять ее клиническую манифестацию. Таким образом, в части случаев КН у пациентов с АГ носят нейродегенеративный характер. Дифференциальный диагноз сосудистых и смешанных (сосудисто-дегенеративных) КН имеет немаловажное значение для выбора терапевтической тактики и определения прогноза [25, 26].

Дифференциальная диагностика сосудистых и нейродегенеративных КН у пациентов с АГ базируется на анализе

клинических особенностей, данных нейровизуализации и динамического наблюдения. На сосудистую природу КН на фоне АГ указывает преобладание в нейропсихологическом статусе недостаточности внимания, управляющих («лобных») функций головного мозга и зрительно-пространственных расстройств, что соответствует так называемому подкорковому типу КН.

К управляющим (регуляторным, исполнительным – от англ. *executive*) функциям головного мозга относятся:

- *целеполагание*: способность произвольно выбирать и ставить перед собой цель деятельности. Целеполагание считается функцией наиболее передних отделов лобной доли (полюса) и цингулярной извилины. При недостаточности данной функции снижаются активность психических процессов, мотивация и инициатива, развивается эмоциональная индифферентность;

- *устойчивость внимания*: способность построить свою познавательную деятельность и поведение в соответствии с поставленной целью, а также способность к торможению менее значимых или неприемлемых в существующей ситуации мотиваций. Данная составляющая управляющих функций связана с орбитофронтальной корой. При недостаточности указанного фактора поведение пациента становится импульсивным, он часто отвлекается от намеченного плана деятельности, снижается критика;

- *переключаемость* (интеллектуальная гибкость): способность в изменившихся условиях менять парадигму деятельности, переходить от уже достигнутой цели к новой. Переключаемость является функцией дорзолатеральной лобной коры. При недостаточности данного фактора развиваются инертность и персеверации.

Как правило, в структуре КН, сопровождающих АГ, присутствуют один или несколько приведенных выше признаков недостаточности управляющих (лобных) функций, причем именно эти расстройства развиваются в первую очередь [22, 23, 27–29].

Память у пациентов с сосудистыми КН на фоне АГ страдает в легкой или умеренной степени. Нарушения в большей степени затрагивают кратковременную память, в то время как память на недавние и отделенные события относительно сохранна. Анализ нейропсихологических особенностей мнестических расстройств свидетельствует о том, что в их основе лежит недостаточность воспроизведения, в то время как запоминание и хранение информации не нарушены. Об этом свидетельствует эффективность семантического опосредования и подсказок при тестировании мнестической функции [28, 29]. В сфере гнозиса и праксиса, как уже говорилось, могут определяться нарушения пространственных функций. В большей степени страдает конструктивный праксис. Однако конструктивная диспраксия чаще определяется на стадии сосудистой деменции и менее характерна для легких КН и УКН [27, 28]. Речь при «чистых» сосудистых КН у пациентов без инсульта в анамнезе не страдает.

Наличие сопутствующего нейродегенеративного процесса видоизменяет картину КН при АГ. Наиболее специфической чертой сопутствующей БА являются более выраженные нарушения памяти. Качественным отличием мнестических расстройств при сочетанном сосудисто-дегенеративном поражении головного мозга от «чистой» цереброваскулярной патологии являются признаки первичной недостаточности

Характеристика клинических исследований мемантина при легкой или умеренной сосудистой деменции [42, 43]

Исследование	Дизайн	Критерии включения, балл КШОПС	Число пациентов	Длительность наблюдения, нед
9202/МММ 500 [43]	Двойное слепое рандомизированное, мемантин/плацебо	10–22	579	28
9403/МММ 300 [44]	То же	12–20	321	28

Примечание. КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса.

запоминания новой информации — так называемый гиппокампальный тип нарушений памяти. Его нейропсихологические характеристики — значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением; неэффективность семантического опосредования запоминания и подсказок при воспроизведении; нарушение воспроизведения в форме узнавания (в заданиях с множественным выбором); посторонние вpletения при воспроизведении. Указанные особенности мнестических расстройств определяются уже в ранних стадиях нейродегенеративного процесса [26–28].

Другой специфической особенностью сопутствующей БА является формирование корковых дисфазических расстройств. Этот признак в отличие от нарушений памяти не обязателен для установления диагноза и в типичных случаях развивается несколько позже. Дисфазические расстройства начинаются с недостаточности номинативной функции речи: пациент забывает названия предметов, сперва низкочастотных, а затем и обыденных. Со временем может сформироваться полная клиническая картина акустико-мнестической (по другой классификации — транскортикальной сенсорной) афазии [26, 27].

Большое значение имеет динамическое наблюдение за пациентами. «Чистые» сосудистые КН характеризуются относительно медленным прогрессированием либо могут иметь стационарный характер при достижении адекватного контроля АД. Прогрессирование обычно носит ступенчатый характер: выраженное ухудшение (в связи с ОНМК) сменяется различной продолжительности периодом стационарного состояния. При сопутствующем нейродегенеративном процессе прогрессирование более плавное и не зависит от контроля АД. Однако темп прогрессирования может существенно варьировать: относительно длительные периоды стационарного состояния у пациентов пожилого и старческого возраста не исключают полностью диагноза сопутствующей БА [26, 27].

Лечение неврологических расстройств на фоне АГ

Как показано выше, лечение пациентов с неврологическими расстройствами на фоне АГ должно быть дифференцированным и определяться непосредственной причиной тех или иных нарушений. Головная боль и головокружение у пациентов с АГ в большинстве случаев не связаны с основным заболеванием, поэтому их терапия базируется на общих принципах ведения пациентов с этими расстройствами. При этом основное внимание у таких пациентов следует уделять лечению базисного сосудистого заболевания, в первую очередь коррекции повышенного АД как главного фактора риска инсульта и сосудистой деменции.

Наиболее частым неврологическим осложнением, непосредственно связанным с АГ, являются КН. Так как АГ — сильный фактор риска когнитивной недостаточности, можно предположить, что надлежащий контроль АД способствует уменьшению риска нарушений высших мозговых функций. В многочисленных наблюдательных исследованиях убедительно показан положительный эффект антигипертензивной терапии при профилактике деменции [30–34]. При этом прослеживалась статистическая связь с возрастом начала терапии и ее продолжительностью. Чем моложе были пациенты в начале наблюдения и чем длительнее был сам период наблюдения, тем более существенно снижался риск развития деменции. В то же время риск развития деменции не зависел от используемого класса антигипертензивных препаратов.

В исследовании Syst-Eur установлено, что на фоне монотерапии пролонгированным блокатором кальциевых каналов нитрендипином или при его сочетании с эналаприлом и в ряде случаев с гидрохлортиазидом за 2 года наблюдения число случаев деменции было почти в 2 раза меньше, чем на фоне использования плацебо, что было статистически достоверно [35]. В исследовании PROGRESS показано достоверное уменьшение числа случаев деменции, связанной с повторными инсультами, в то время как различий в общей заболеваемости деменцией не отмечено. В этом исследовании применяли периндоприл в виде монотерапии или в комбинации с индапамидом [36]. В других исследованиях (SHEP, SCOPE, HYVET-Cog) связи между проводимой антигипертензивной терапией и риском развития деменции не выявлено [37–41].

Таким образом, антигипертензивная терапия, безусловно, показана для профилактики инсульта и других сосудистых событий. При этом своевременно назначенное длительное последовательное лечение может способствовать уменьшению риска прогрессирования КН.

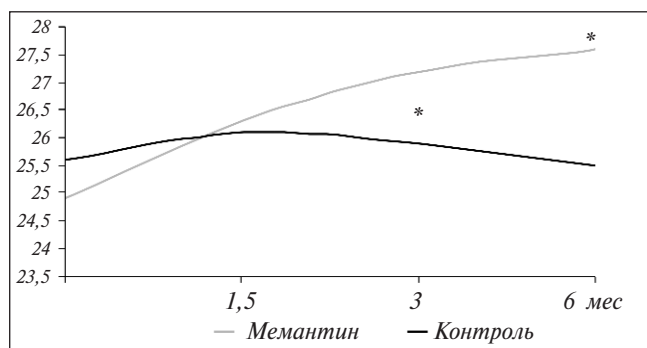
По некоторым данным, адекватная антигипертензивная терапия не только способствует сдерживанию развития КН, но и может оказать благоприятное влияние на уже имеющиеся нарушения. Так, по данным Ю.А. Старчиной и соавт. [22, 23], постепенная нормализация АД, основанная на применении ингибитора ангиотензинпревращающего фермента цизалаприла в течение 6 мес, оказывала благоприятное влияние на когнитивные функции.

Специфическая терапия КН на фоне АГ базируется на общепринятых принципах лечения КН в целом. При УКН и выраженных КН как сосудистой, так и нейродегенеративной этиологии хорошо зарекомендовал себя обратимый блокатор НМДА-рецепторов к глутамату акатинол мемантин.

Согласно общепринятым международным рекомендациям, мемантин рекомендован при болезни Альцгеймера с синдромом деменции умеренной и значительной выраженности. Однако в нашей стране препарат используется также при сосудистой деменции и КН, не достигающих выраженности деменции. Эффективность акатинола мемантина при сосудистой деменции анализировалась в двух рандомизированных исследованиях: 9403/Orgogzo и 9202/Wilcock (см. таблицу) [42, 43]. В обоих исследованиях было отмечено умеренное, но статистически достоверное преимущество акатинола мемантина перед плацебо по когнитивным показателям и в эмоционально-поведенческой сфере.

Наиболее крупное наблюдательное исследование симптоматического эффекта акатинола мемантина при синдроме УКН в России было проведено под руководством академика Н.Н. Яхно [44]. 240 пациентов с КН, не достигающими выраженности деменции, различной этиологии находились под наблюдением в течение 6 мес. Средний возраст пациентов составил 69,2±5,7 года. 148 пациентов получали акатинол мемантин в дозе 20 мг/сут в течение 6 мес, 92 пациента составили группу сравнения. В группе сравнения допускалось применение некоторых сосудистых и метаболических препаратов. Было установлено, что на фоне применения акатинола мемантина отмечался достоверный регресс выраженности КН, прежде всего благодаря уменьшению степени нарушений управляющих функций, мнестических и зрительно-пространственных расстройств, а также регресс эмоциональных нарушений. В то же время в группе сравнения положительная динамика аналогичных показателей отсутствовала или была существенно менее выраженной (см. рисунок). Терапевтический эффект отмечен у пациентов как с изначально более выраженными (22–24 балла по КШОПС), так и с менее выраженными (25–27 баллов) нарушениями. Величина терапевтического эффекта не зависела от этиологии синдрома УКН или наличия у пациентов сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании О.С. Левина и соавт. [45] 40 пациентов с диагнозом «синдром УКН» без уточнения этиологии получали акатинол мемантин в течение 6 мес. Результаты нейропсихологического тестирования и оценки эмоционально-поведенческого статуса у этих пациентов сравнивали с аналогичными результатами 20 пациентов с синдромом УКН также без уточнения этиологии, которые получали пираретам. Было показано, что доля пациентов с ухудшени-



Когнитивные функции на фоне терапии мемантином у пациентов с синдромом УКН (КШОПС, суммарный балл).

* — $p < 0,05$

ем или отсутствием положительной динамики когнитивных функций на фоне терапии акатинолом мемантином была достоверно меньшей, чем при использовании пираретама. Общая оценка когнитивных функций по КШОПС, а также показатели слухо-речевой памяти в обеих терапевтических группах достоверно улучшились к 3-му месяцу наблюдения, однако только в группе акатинола мемантина это улучшение сохранялось и через 6 мес наблюдения. Одновременно отмечались улучшение зрительной памяти, беглости речи, регресс выраженности депрессивных нарушений и улучшение качества жизни, но только в группе мемантина. Анализ подгрупп показал большую величину терапевтического эффекта у пациентов с «подкорковым» типом КН по сравнению с амнестическим и у пациентов с высоким риском развития деменции. Таким образом, можно сделать вывод о большей эффективности акатинола мемантина при КН сосудистой этиологии.

По наблюдениям Т.Г. Вознесенской, терапия акатинолом мемантином способствует регрессу как КН, так и эмоционально-аффективных и поведенческих расстройств у пациентов с КН легкой и умеренной выраженности [46].

Таким образом, детальный анализ неврологической симптоматики у пациентов с АГ позволяет в большинстве случаев установить точную природу нарушений, которые далеко не всегда связаны с основным заболеванием. Определение непосредственной причины расстройств будет способствовать их более дифференцированной, а, следовательно, и более эффективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазов ЕИ, Вихерт АМ, Оганов РГ. В кн. Академия Медицинских Наук СССР. Сессия общего собрания 51-я. Тезисы докладов. Москва; 1984. С. 4-8. [Chazov EI, Vikhert AM, Oganov RG. In: *Akademiya Meditsinskikh Nauk SSSR. Sessiya obshchego sobraniya 51-ya. Tezisy dokladov* [Academy of Medical Sciences of the USSR. 51st Session of the General Assembly. Abstracts]. Moscow; 1984. P. 4-8.]
2. Парфенов ВА, Алексеев ВВ, Шварева НС, Рыжак АА. Головная боль у больных артериальной гипертензией. Клиническая геронтология. 2001;6(5):3-9. [Parfenov VA, Alekseev VV, Shvareva NS, Ryzhak AA. Headache in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2001;6(5):3-9. (In Russ.)].
3. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders Cranial Neuralgia and facial Pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1-96.
4. Weiss NS. Relation of high blood pressure to headache episaxis and selected other symptoms. *N Engl J Med*. 1972 Sep 28;287(13):631-3.
5. Russmussen BK, Jensen R, Shroll M, Olsen J. Epidemiology of a general population — a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1147-57.
6. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37-42. [Parfenov VA, Neverovskii DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(1):37-42. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-37-42>
7. Толмачева ВА. Причины головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(4):18-23. [Tolmacheva VA. Causes of vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry,*

- psychosomatics. 2010;2(4):18-23. (In Russ.)). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-111>
8. Замерград МВ. Головокружение у пациентов с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии. Медицинский совет. 2014;(5):22-6. [Zamergrad MV. Dizziness in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Meditsinskii sovet*. 2014;(5):22-6. (In Russ.)].
 9. Brandt T, Bronstein AM. Cervical vertigo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jul;71(1):8-12.
 10. Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. Москва: МИА; 2009. 152 С. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. *Golovokruzhenie: diagnostika i lechenie, rasprostranennyye diagnosticheskie oshibki* [Dizziness: diagnosis and treatment, common diagnostic errors]. Moscow: MIA; 2009. 152 P.]
 11. Толмачева ВА, Парфенов ВА. Причины головокружения у пациентов с артериальной гипертензией и его лечение. Врач. 2007;(4):49-53. [Tolmacheva VA, Parfenov VA. Causes of dizziness in patients with arterial hypertension and its treatment. *Vrach*. 2007;(4):49-53. (In Russ.)].
 12. Смуглевич АБ. Психокardiология и основные аспекты психосоматической медицины. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005;7(3):6-9. [Smulevich AB. Psychocardiology and the main aspects of psychosomatic medicine. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2005;7(3):6-9. (In Russ.)].
 13. Rosengren A, Hauken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTER-HEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):953-62.
 14. Юдина НВ, Ишутина НП, Раева ТВ. Психические расстройства на начальных стадиях эссенциальной артериальной гипертензии. Медицинская наука и образование Урала. 2009;(1):70-3. [Yudina NV, Ishutina NP, Raeva TV. Mental disorders in the initial stages of essential arterial hypertension. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2009;(1):70-3. (In Russ.)].
 15. Смуглевич АБ. Лекции по психосоматике. Москва: МИА; 2014. С. 101-14. [Smulevich AB. *Lektsii po psikhosomatike* [Lectures on psychosomatics]. Moscow: MIA; 2014. P. 101-14.]
 16. Kanner AM. Depression in neurological disorders. *Lundbec Inst*; 2005. 161 p.
 17. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996 Apr 27;347(9009):1141-5.
 18. Skoog I. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *Biomed Pharmacother*. 1997;51(9):367-75.
 19. Launer L, Masaki K, Petrovich H, et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995 Dec 20;274(23):1846-51.
 20. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001 Jan-Feb;12(1):33-9.
 21. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006 Sep;5(9):735-41.
 22. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008;(4):19-23. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova I, et al. Cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2008;(4):19-23. (In Russ.)].
 23. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией — начальные проявления сосудистой патологии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130>
 24. Еремина ОВ. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией. Дисс. канд. мед. наук. 2007. 150 С. [Eremina OV. *Kognitivnye narusheniya u bol'nykh arterial'noi gipertenziei*. Diss. cand. med. sci. 2007. 150 P.]
 25. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813-7.
 26. Мхитарян ЭА, Преображенская ИС. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврологический журнал. 2006;(Приложение 1):4-12. [Mkhitarian EA. Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease and cerebrovascular disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(S1):4-12. (In Russ.)].
 27. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. Неврологический журнал. 2007;12(5):45-50. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive impairment: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(5):45-50. (In Russ.)].
 28. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005;105(2):13-7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. The syndrome of moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2005;105(2):13-7. (In Russ.)].
 29. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврологический журнал. 2004;(2):30-5. [Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Light and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004;(2):30-5. (In Russ.)].
 30. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology*. 2009 May 19;72(20):1727-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f. Epub 2009 Feb 18.
 31. Perila R, White LR, Masaki K, et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006 May;37(5):1165-70. Epub 2006 Apr 6.
 32. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol*. 1999 Aug;56(8):991-6.
 33. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketos CG, et al. Antihypertensive medication use and incidence of Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*. 2006 May;63(5):686-92. Epub 2006 Mar 13.
 34. Qui C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungholmen study: a 6 years follow-up study. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):223-8.
 35. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 Oct 24;352(9137):1347-51.
 36. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1069-75.
 37. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research group. *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255-64.
 38. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) Study Group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo controlled study. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):875-84. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4. Epub 2008 Aug 29.
 39. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):875-86.

40. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008 Aug;7(8):683-9. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1. Epub 2008 Jul 7.
41. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008 Sep 18;359(12):1225-37. doi: 10.1056/NEJMoa0804593. Epub 2008 Aug 27.
42. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. on behalf of the MMM 500 group. A double blind placebo controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 Nov;17(6):297-305.
43. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized placebo controlled trial (MMM 300 trial group). *Stroke.* 2002 Jul;33(7):1834-9.
44. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал.* 2010; 15(2):52-8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitarian EA. The efficacy of memantine in patients with non-dementive cognitive disorders. The results of the multicenter clinical observation. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2010;15(2):52-8. (In Russ.)].
45. Левин ОС, Юнищенко НА, Дударова МА. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;(7):36-42. [Levin OS, Yunishchenko NA, Dudarova MA. The effectiveness of akatinol memantine in patients with moderate cognitive disorder. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;(7):36-42. (In Russ.)].
46. Вознесенская ТГ. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина. *Неврологический журнал.* 2009;(3):49-55. [Voznesenskaya TG. Emotional-affective and behavioral disorders in mild and moderate cognitive impairment. The experience of memantine administration. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2009;(3):49-55. (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.

Трофимова Н.В., Преображенская И.С.

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

Некоторые аспекты лечения когнитивных нарушений: цитиколлин – фармакологические характеристики, возможные преимущества, аспекты применения

Обзор посвящен фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам цитиколлина и его применению при когнитивных нарушениях (КН). Цитиколлин способен потенцировать нейропластичность и является естественным предшественником фосфолипидов, главным образом фосфатидилхолина, который служит источником холина в метаболических путях биосинтеза ацетилхолина. Анализируются исследования, касающиеся влияния цитиколлина на когнитивные функции, в том числе возможной роли цитиколлина в повышении экспрессии сиртуина 1 (SIRT1). Приведены данные новых многоцентровых испытаний препарата при синдроме деменции у пожилых пациентов с клинической картиной спутанности сознания (VITA) и легких КН сосудистого генеза (IDEALE). Исследования VITA и IDEALE показали, что парентеральное и пероральное введение цитиколлина эффективно и безопасно в лечении умеренных КН сосудистого генеза и деменции с картиной спутанности сознания. Терапия цитиколлином может использоваться для снижения риска побочных эффектов и замедления утраты терапевтического эффекта препаратов леводопы. Отмечено положительное влияние цитиколлина на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера при условии применения его в качестве средства дополнительной терапии.

Ключевые слова: цитиколлин; когнитивные нарушения; нейродегенерация; нейропротективное действие; сиртуины; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@ya.ru

Для ссылки: Трофимова НВ, Преображенская ИС. Некоторые аспекты лечения когнитивных нарушений: цитиколлин – фармакологические характеристики, возможные преимущества, аспекты применения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):65–70.

Some aspects of treatment for cognitive impairments. Cyticolin: pharmacological characteristics, possible benefits, aspects of use
Trofimova N.V., Preobrazhenskaya I.S.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Disorders, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

The paper reviews the data available in the literature on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of cyticolin and its use in cognitive impairments (CIs).

It assesses trials investigating the effect of cyticolin on cognitive functions, including its possible role in increasing Sirtuin 1 (SIRT1) expression. The results of the latest multicenter trials of the drug used to treat dementia syndrome are analyzed in elderly patients with clinical presentations of mental confusion (the VITA trial) and mild vascular CIs (the IDEALE trial).

Cyticolin is able to potentiate neuroplasticity and is a natural precursor of phospholipids, mainly phosphatidylcholine that serves as a source of choline in the metabolic pathways of acetylcholine biosynthesis. The VITA and IDEALE have shown that the parenteral and oral administrations of cyticolin are effective and safe in the treatment of moderate vascular CIs and dementia with clinical presentations of mental confusion. Cyticolin therapy is used to reduce the risk of side effects and to delay of loss of the therapeutic effects of levodopa preparations. Cyticolin has been noted to have a positive effect on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease if it is used as an additional therapy.

Key words: cyticolin; cognitive impairments; neurodegeneration; neuroprotective effect; sirtuins; Alzheimer's disease; Parkinson's disease.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@yandex.ru

For reference: Trofimova NV, Preobrazhenskaya IS. Some aspects of treatment for cognitive impairments. Cyticolin: pharmacological characteristics, possible benefits, aspects of use. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015; 7(4):65–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-65-70>

Когнитивные функции – основа познания окружающего мира, самого себя, определения своей роли в мире и выстраивания взаимоотношений с окружающим миром, собой и другими людьми [1, 2].

Распространенность когнитивных нарушений (КН) весьма велика, особенно среди лиц пожилого возраста. По

данным сплошных популяционных исследований, 15–25% лиц старше 65 лет имеют КН [1, 3, 4]. Еще выше распространенность КН среди пациентов с неврологическими заболеваниями. Скрининг КН с помощью наиболее простых экспресс-методик на амбулаторном неврологическом приеме показал, что не менее 70% пациентов пожилого возраста,

Доля основных нозологических форм в общей структуре деменции

Заболевание	Доля от общего числа больных с деменцией, %
БА	25–50
БА + цереброваскулярное заболевание	10–25
Сосудистая деменция	10–15
ДТЛ + БП	5–15
Алкогольная деменция	4–10
Лобно-височные дегенерации	2–5
Нормотензивная гидроцефалия	1–3
Опухоли головного мозга	1–2
Дисметаболическая энцефалопатия	<1
Посттравматическая энцефалопатия	<1

Примечание. БП — болезнь Паркинсона.

обратившихся к врачу по какой-либо причине, имеют КН различной степени выраженности [1, 5, 6].

С практических позиций очень важна оценка тяжести КН. Выделяют легкие, умеренные и выраженные КН [1, 7, 8]:

легкие КН проявляются уменьшением толерантности к интеллектуальным нагрузкам: пациенты быстрее устают, жалуются на снижение умственной работоспособности или уровня концентрации внимания на фоне утомления. Нейропсихологическое исследование может не выявлять отклонений от среднестатистических нормативов или эти отклонения незначительны (так называемые субъективные КН) [9];

умеренные КН представляют собой уже сформировавшийся, клинически очерченный синдром, который, однако, не лишает пациента самостоятельности. Пациент предъявляет жалобы на нарушение когнитивных функций (нередко на это же указывают его родственники); нейропсихологическое исследование подтверждает наличие КН. Пациенты с умеренными КН сохраняют самостоятельность, профессиональные и социально-бытовые компетенции, но повседневная деятельность требует от них больших усилий и сопровождается значительным психофизиологическим напряжением. Наибольшие затруднения пациенты испытывают в непривычных для себя видах деятельности [7, 9, 10];

тяжелые КН, достигшие степени деменции, являются самыми значимыми с медико-социальной точки зрения. Такие пациенты неспособны к продолжению профессиональной деятельности, испытывают трудности при самообслуживании, нарушена их бытовая независимость [11].

Самые частые причины развития деменции — болезнь Альцгеймера (БА), БА в сочетании с цереброваскулярным заболеванием, сосудистые поражения головного мозга, деменция с тельцами Леви (ДТЛ; табл. 1) [7, 11].

При БА, смешанной деменции, ДТЛ препаратами первого выбора являются ингибиторы церебральной ацетилхолинэстеразы. При сосудистой деменции, лобно-височной деменции, максимально раннее назначение ингиби-

торов ацетилхолинэстеразы нецелесообразно. Средством базисной симптоматической терапии деменции с доказанным действием являются также антагонисты рецепторов к N-метил-D-аспартату (антагонисты NMDA-рецепторов, акатинол мемантин) [1, 7, 11].

У пациентов с легкими и умеренными КН, не достигающими степени деменции, лечение следует начинать с выявления их причины, устранения обратимых КН и средств патогенетической терапии в остальных случаях. Обязательно применение нелекарственных методов лечения — когнитивного и двигательного тренинга, когнитивной стимуляции, психотерапевтических приемов. В качестве дополнительных методов лечения можно назначать препараты, влияющие на холинергические, дофаминергические, норадренергические церебральные системы, а также вазоактивные и нейрометаболические средства [1, 7]. Причем наибольший интерес на сегодняшний день представляют препараты с комплексным действием, улучшающие нейротрансмиссию, обладающие нейропротективными, а также нейрорепаративными свойствами, усиливающие эндогенные механизмы нейропластичности.

К таким препаратам относится эндогенное соединение цитиколин (цитидин-5'-дифосфат холин, Цераксон®). Цитиколин является необходимым промежуточным веществом в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран. Он стимулирует биосинтез фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран нейронов, восстанавливая тем самым их целостность при ишемическом повреждении, в эксперименте показана способность препарата проникать через гематоэнцефалический барьер и повышать выживаемость нейронов в условиях экспериментальной ишемии. Биодоступность препарата при внутривенном и пероральном применении практически одинакова. После введения цитиколина быстро проникает в ткани и активно включается в метаболизм, широко распространяясь в коре головного мозга, белом веществе, подкорковых ядрах, мозжечке, становясь частью структурных фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран [12, 13].

Цитиколин снижает скорость апоптоза — программируемой клеточной смерти, патологического процесса, лежащего в основе как нейродегенеративного, так и сосудистого поражения головного мозга. Отмечено положительное влияние цитиколина на нейропластичность. Являясь естественным предшественником фосфатидилхолина, цитиколин участвует в метаболических путях биосинтеза ацетилхолина. Препарат увеличивает церебральный метаболизм норадреналина и дофамина, модулирует работу глутаматергической системы. Кроме того, он обеспечивает стабильный уровень кардиолипина — уникального внутреннего митохондриального фосфолипида, обогащенного ненасыщенными жирными кислотами, который крайне важен для митохондриального электронного транспорта. Все эти факты могут объяснить предположительное нейропротективное действие препарата при гипоксии и ишемии. Нейропротективное действие цитиколина также может быть результатом подавления им высвобождения свободных жирных кислот, что в свою очередь снижает скорость патологических процессов, протекающих в нервной клетке при ишемии. Помимо этого, препарат обладает выраженным нейрорепаративным эффектом, стимулируя процессы нейропластичности, нейро- и ангиогенеза [13–18].

Интересна возможность нейропротективного действия цитиколина как результат взаимодействия с белками сиртуинами (NAD-зависимые деацетилазы), которые способны замедлять старение у низших организмов и увеличивать продолжительность жизни и снижать риск возрастных заболеваний у высших организмов [19–21].

У млекопитающих имеется 7 сиртуинов (SIRT1–7), которые вырабатываются разными тканями [20, 21]. Последние данные показывают, что SIRT1 является важным регулятором самообновления взрослых гиппокампальных нейронных стволовых клеток (aNSC), а также взрослых нервных клеток-предшественников (aNPC) [22]. При исследовании на мышах показано, что *SIRT3* оказывает нейропротективное действие при апоптозе корковых нейронов, однако данных об этом белке немного [23]. Ген *SIRT3* у человека содержит тандемные повторы с переменным числом звеньев (VNTR), изменчивость которых коррелирует с продолжительностью жизни [19]. Еще одно исследование указывает, что экспрессия гена *SIRT3* связывает унаследованные варианты митохондриальной ДНК и окислительный стресс [24].

SIRT1 был тщательно изучен при нескольких нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА, БП и хорея Гентингтона. Также были проведены интересные исследования, касавшиеся бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, прионных заболеваний и церебральной ишемии [25]. Поскольку почти при всех этих заболеваниях установлено, что SIRT1 оказывает защитный эффект в различных моделях животных и клеточной культуре, можно предположить, что любой препарат, способный активировать SIRT1, будет полезен более чем при одном типе заболевания.

Выяснено, что у пациентов с БА при избыточной экспрессии SIRT1 снижается количество амилоидных бляшек и улучшается память, при этом делеция в гене *SIRT1* сопровождается противоположным эффектом [26]. Кроме того, SIRT1 может активировать транскрипцию «хорошей секретазы», ADAM10 (наиболее важный фермент, оказывающий влияние на а-секретазу и как следствие — активирующий физиологический путь расщепления белка-предшественника амилоида) [25]. Результатом указанных процессов является снижение уровня амилоидного белка [27]. Предполагается также, что дефицит SIRT1 связан с повышением уровня фосфорилированного тау-белка [28].

Положительное действие SIRT1 показано на многих *in vitro* моделях [25, 29]. SIRT1 уменьшает уровень амилоидного белка, а также его токсичность [30]. Уровень агрегированного а-синуклеина снижается в мозге мышей с гиперэкспрессией SIRT1 и повышается при наличии делеции SIRT1 [31].

В отличие от SIRT1 на данный момент отсутствуют исследования роли и влияния SIRT2 при БА [32]. Однако исследования, посвященные связи SIRT2 с церебральной нейродегенерацией, до сих пор свидетельствовали об общем негативном влиянии SIRT2 на течение нейродегенеративного процесса [20]. Кроме того, снижение активности SIRT2 оказывает нейропротективный эффект. Таким образом, скорее всего, действие SIRT1 и SIRT2 противоположно. Интересно оценить влияние SIRT2 при БА, в частности, сможет ли угнетение активности SIRT2 предотвратить образование амилоидных бляшек или нейрофибриллярных сплетений [20, 27].

Недавно О. Hurtado и соавт. [33] показали, что цитиколин повышает экспрессию белка SIRT1 в головном мозге

крыс, культивируемых нейронах и циркулирующих мононуклеарных клетках крови. В ходе эксперимента на модели церебрального инсульта у крыс сиртинол (специфический ингибитор SIRT1) блокировал нейропротективный эффект цитиколина. Индуцируемое цитиколином снижение объема инфаркта полностью останавливалось в отсутствие SIRT1, что подчеркивает нейропротективное действие препарата. Кроме того, было установлено, что цитиколин и активатор SIRT1 ресвератрол при совместном приеме в субэффективных по отдельности дозах оказывают мощное синергетическое действие, которое приводило к 60% сокращению объема инфаркта после окклюзии средней мозговой артерии.

Положительный терапевтический эффект препарата продемонстрирован в многочисленных исследованиях при инсульте, черепно-мозговой травме различной степени тяжести, а также у пожилых пациентов с КН сосудистого и нейродегенеративного генеза [1, 14, 15]. Клинические исследования, выполненные недавно, позволили получить дополнительные данные относительно эффективности цитиколина. Исследование IDEALE (Studio di intervento nel decadimento vascolare lieve) было посвящено оценке эффективности и безопасности цитиколина (Цераксон®) у пожилых пациентов с легкими и умеренными сосудистыми КН [34]. В исследование было включено 349 пациентов с баллами по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) >21, предъявлявших жалобы на нарушения памяти. Испытуемые были распределены на две группы: в основной группе пациенты (n=265) получали цитиколин 500 мг дважды в день перорально натощак, в контрольной группе (n=84) лечение цитиколином не проводилось.

Функциональную активность исследовали с помощью шкалы ежедневной активности (ADL) и шкалы инструментальных действий по самообслуживанию (IADL); выраженность эмоциональных и поведенческих расстройств — с помощью гериатрической шкалы депрессии (GDS) и нейропсихиатрического опросника (NPI); сопутствующие заболевания — с помощью кумулятивной шкалы рейтинга заболеваний (CIRS).

Состояние пациентов оценивали исходно (T₀), а также через 3 и 9 мес терапии (T₁ и T₂). Средний балл MMSE в группе лечения оставался практически неизменным в течение долгого времени (22,4±4 в T₀; 22,7±4 в T₁; 22,9±4 в T₂). Легкое улучшение (увеличение среднего балла MMSE в среднем на 0,5 пункта) было зафиксировано через 9 мес. Важно отметить, что в группе контроля наблюдалось достоверное снижение общего балла MMSE в течение 9 мес (21,5 — изначально, 20,4 — через 3 мес и 19,6 — через 9 мес). Через 3 и 9 мес различия в выраженности КН у пациентов основной и контрольной групп достигли статистической достоверности. Как в основной, так и в контрольной группе не отмечено существенных нежелательных реакций (НР).

Эффективность лечения зависит от его длительности, что подтверждалось улучшением по MMSE в среднем на 0,5 пункта через 9 мес наблюдения. Таким образом, авторы исследования пришли к выводу, что цитиколин позволяет задержать прогрессирование постинсультных КН и отсрочить развитие деменции у этой категории пациентов.

Исследование VITA было посвящено оценке безопасности, переносимости и эффективности цитиколина (Цераксон®) при его введении внутривенно в дозе 2 г/сут у пожилых пациентов с клинической картиной спутанности

сознания [35]. В исследовании принимали участие пациенты старше 65 лет с умеренными или тяжелыми КН сосудистого генеза. Использовались шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS), шкала Рэнкина (модифицированная версия) и индекс Бартел. Критериями включения были оценка по шкале NIHSS 8–14, оценка по шкале Рэнкина 4–5 и индекс Бартел 40–20. Исследование длилось 6 мес и было разделено на три этапа. На первом этапе (Т₁) пациенты получали лечение цитиколином 2 г в виде медленных внутривенных вливаний с физиологическим раствором 500 мл в течение 5 дней; при неэффективности лечение продлевали еще на 5 дней. На втором этапе (Т₂) после повторной клинической оценки и проверки НР и переносимости начинали лечение цитиколином 1000 мг внутримышечно в течение 21 дня. Во время третьего (заключительного) этапа (Т₃) оценивали результаты. Лечение завершили 197 пациентов; 75 (27%) пациентов выбыли из исследования. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 81,5 года; средний возраст пациентов контрольной группы — 86,7 года. Контрольная группа внутривенно получала физиологический раствор (500 мл) и глюкозу 5% (500 мл). Проведенное исследование показало, что цитиколлин эффективен в лечении острой спутанности сознания у пожилых пациентов. Положительные результаты были отмечены по шкале NIHSS на этапах Т₁ и Т₂, по шкале Рэнкина на этапах Т₁–Т₃ и по шкале ADL на этапах Т₁ и Т₂. Значимого результата по шкале IADL не получено. При хроническом течении цереброваскулярных расстройств назначение цитиколина внутривенно в дозе 2 г в 500 мл физиологического раствора в течение 5 или 10 дней достоверно улучшало функциональное состояние пациентов; отмечалось также снижение степени обремененности ухаживающих лиц. Через 5 дней (80% случаев), 10 дней (20% случаев; Т₂), или 2 мес (Т₃) после начала лечения была отмечена положительная динамика ключевых показателей эффективности. Эффективность лечения была выше у более пожилых пациентов. Серьезных НР не зафиксировано в течение всего периода наблюдения.

Терапевтический потенциал цитиколина при расстройствах памяти был изучен в ряде клинических исследований у пациентов с БА. В 1994 г. J. Saamargo и соавт. [36] впервые выполнили двойное слепое исследование 20 пациентов с БА, цель которого состояла в определении влияния терапии цитиколином (по 1000 мг/сут в течение 1 мес) на когнитивные функции. Как показали результаты исследования, выраженность КН (оценка по шкале MMSE) статистически достоверно ($p < 0,005$) уменьшилась у пациентов как с ранним, так и с поздним началом заболевания. В некоторых исследованиях оценивали влияние цитиколина на церебральную гемодинамику у пациентов с БА. Было показано, что цитиколлин значительно улучшает церебральный кровоток по сравнению с плацебо [37, 38]. В целом клинические исследования продемонстрировали способность цитиколина улучшать когнитивные функции при БА, особенно в сочетании с базисной симптоматической терапией ингибиторами ацетилхолинэстеразы через потенцирование

холинергической системы, усиление биосинтеза ацетилхолина и активацию церебральных мускариновых рецепторов.

Эффективность цитиколина в лечении КН у пациентов с БП оценивалась в 6 контролируемых исследованиях, включавших более 160 больных. Так, A. Agnoli и соавт. [39] изучили эффективность цитиколина при БП в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. Все включенные в исследование пациенты до начала лечения цитиколином получали препараты леводопы. У пациентов основной группы, получавших цитиколлин, зафиксировано достоверное уменьшение выраженности ригидности и брадикинезии по сравнению с группой плацебо. R. Eberhardt соавт. [40] оценили эффективность цитиколина у 85 пациентов с БП. Пациенты основной группы получали обычную для них дозу леводопы (в среднем 381 мг/сут) + 1200 мг цитиколина ежедневно; пациенты контрольной группы — только половину обычной дозы леводопы в сочетании с цитиколином в той же дозе, что и у пациентов основной группы. Положительная динамика двигательных функций зафиксирована в обеих группах, при этом у пациентов, получавших низкую дозу леводопы, эффект был более выраженным. Авторы пришли к заключению, что цитиколлин, возможно, оказывает действие на церебральные дофаминергические рецепторы. Полученные результаты позволили предположить, что дополнительное лечение цитиколином пациентов с БП может быть полезно для снижения риска НР и замедления утраты терапевтического эффекта леводопы.

С точки зрения безопасности холин имеет низкий уровень токсичности; кроме того, прием холина с цитидином в виде цитиколина дополнительно снижает индекс токсичности в 20 раз [41]. В проведенных исследованиях сообщается о возможности развития преходящих симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (особенно после парентерального введения) [13].

Редкими, но возможными НР являются головная боль, а также ощущения покалывания и онемения различной локализации [42]. Среди 2817 пациентов всех возрастов с различными неврологическими нарушениями, включенных в исследования оценки эффективности и безопасности цитиколина, только у 5,01% имелись НР. Ни в одном случае выраженность НР не потребовала прекращения лечения [43].

Таким образом, данные исследований, посвященных эффективности и безопасности цитиколина у пациентов с деменцией, позволяют сделать вывод о его эффективности для лечения КН в сочетании со средствами базисной симптоматической терапии (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов). При легких и умеренных КН применение цитиколина в дополнение к патогенетической терапии обеспечивает умеренное, но последовательное улучшение памяти и поведения. Вероятно, описанные эффекты возникают при длительном лечении. Биодоступность препарата при внутривенном и пероральном применении практически одинакова. Терапия цитиколином характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием тяжелых НР.

1. Захаров ВВ, Парфенов ВА, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2015. 192 с. [Zakharov VV, Parfenov VA, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rassstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2015. 192 p.]
2. Преображенская ИС. Легкие и умеренные когнитивные нарушения: клинические проявления, этиология, патогенез, подходы к лечению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(1):59–63. [Preobrazhenskaya IS. Mild and moderate cognitive impairments: clinical manifestations, etiology, pathogenesis, treatment approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2013;5(1):59–63. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2401>
3. DiCarlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Jul;48(7):775–82.
4. Graham JE, Rockwood K, Beattie EL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997 Jun 21;349(9068):1793–6.
5. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;(11):27–32. [Zakharov VV. National program for research on the epidemiology and therapy of cognitive disorders in the elderly («Prometheus»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(11):27–32. (In Russ.)].
6. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):30–5. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;4(2):30–5. (In Russ.)].
7. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2005;11(Приложение 1):4–12. [Yakhno NN. Cognitive disorders in neurological clinic. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;11(S1):4–12. (In Russ.)].
8. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia. A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
9. Захаров ВВ. Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений. *Consilium Medicum*. 2014;(2):24–9. [Zakharov VV. Medicamental and non-medicamental methods of correction of cognitive impairment. *Consilium Medicum*. 2014;(2):24–9. (In Russ.)].
10. Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd; 2001. 56 p.
11. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 256 с. [Levin OS. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 256 p.]
12. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J Neural Transm (Vienna)*. 2000;107(8–9):1027–63.
13. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol*. 2011 Mar 14;52 Suppl 2:S1–S62.
14. Парфенов ВА. Цитиколин при ишемическом инсульте — исследование ICTUS. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(4):71–6. [Parfenov VA. Citicoline for ischemic stroke: ICTUS trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;4(4):71–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-426>
15. Парфенов ВА. Цитиколин в лечении ишемического инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(3–4):69–74. [Parfenov VA. Citicoline in the treatment of stroke and vascular cognitive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2009;1(3–4):69–74. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-59>
16. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs*. 2014 Mar;28(3):185–93. doi: 10.1007/s40263-014-0144-8.
17. Hurtado O, Moro MA, Cardenas A, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis*. 2005 Mar;18(2):336–45.
18. Gutierrez-Fernandez M, Rodriguez-Frutos B, Fuentes B, et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012 Feb;60(3):310–7. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015. Epub 2011 Dec 30.
19. Bellizzi D, Dato S, Cavalcante P, et al. Characterization of a bidirectional promoter shared between two human genes related to aging: SIRT3 and PSMD13. *Genomics*. 2007 Jan;89(1):143–50. Epub 2006 Oct 23.
20. Donmez G. Sirtuins as possible targets in neurodegenerative diseases. *Curr Drug Targets*. 2013 Jun 1;14(6):644–7.
21. Donmez G, Guarente L. Aging and disease: connections to sirtuins. *Aging Cell*. 2010 Apr;9(2):285–90. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00548.x.
22. Ma CY, Yao MJ, Zhai QW, et al. SIRT1 suppresses self-renewal of adult hippocampal neural stem cells. *Development*. 2014 Dec;141(24):4697–709. doi: 10.1242/dev.117937.
23. Kim SH, Lu HF, Alano CC. Neuronal SIRT3 protects against excitotoxic injury in mouse cortical neuron culture. *PLoS One*. 2011 Mar 1;6(3):e14731. doi: 10.1371/journal.pone.0014731.
24. D'Aquila P, Rose G, Panno ML, et al. SIRT3 gene expression: a link between inherited mitochondrial DNA variants and oxidative stress. *Gene*. 2012 Apr 15;497(2):323–9. doi: 10.1016/j.gene.2012.01.042. Epub 2012 Jan 27.
25. Zhang F, Wang S, Gan L, et al. Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system. *Prog Neurobiol*. 2011 Nov;95(3):373–95. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.09.001. Epub 2011 Sep 10.
26. Donmez G, Wang D, Cohen D, Guarente L. SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. *Cell*. 2010 Jul 23;142(2):320–32. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.020.
27. Donmez G, Outeiro TF. SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration. *EMBO Mol Med*. 2013 Mar;5(3):344–52. doi: 10.1002/emmm.201302451. Epub 2013 Feb 18.
28. Min SW, Cho SH, Zhou Y, et al. Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy. *Neuron*. 2010 Sep 23;67(6):953–66. doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.044.
29. Donmez G. The neurobiology of sirtuins and their role in neurodegeneration. *Trends Pharmacol Sci*. 2012 Sep;33(9):494–501. doi: 10.1016/j.tips.2012.05.007. Epub 2012 Jun 30.
30. Albensi BC, Mattson MP. Evidence for the involvement of TNF and NF- κ B in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse*. 2000 Feb;35(2):151–9.
31. Donmez G, Arun A, Chung CY, et al. SIRT1 protects against α -synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci*. 2012 Jan 4;32(1):124–32. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3442-11.2012.
32. Polito L, Kehoe PG, Davin A, et al. The SIRT2 polymorphism rs10410544 and risk of Alzheimer's disease in two Caucasian case control cohorts. *Alzheimers Dement*. 2013 Jul;9(4):392–9. doi: 10.1016/j.jalz.2012.02.003. Epub 2012 May 30.
33. Hurtado O, Hernandez-Jimenez M, Zaruk JG, et al. Citicoline (CDP-choline) increases Sirtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke. *Alzheimers Dement*. 2013 Jul;9(4):392–9.

- doi: 10.1016/j.jalz.2012.02.003. Epub 2012 May 30.
34. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420. Epub 2013 Feb 5.
35. Putignano S, Gareri P, Castagna A, et al. Retrospective and observational study to assess the efficacy of citicoline in elderly patients suffering from stupor related to complex geriatric syndrome. *Clin Interv Aging*. 2012;7:113-8. doi: 10.2147/CIA.S29366. Epub 2012 May 10.
36. Caamargo J, Gumes MJ, Franco A, Cacabelos R. Effects of citicoline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 Apr;16(3):211-8.
37. Fernandes-Novoa L, Alvares XA, Franco-Maside A, et al. CDP-choline-induced blood histamine changes in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 May;16(4):279-84.
38. Franco-Maside A, Caamano J, Gomez MJ, Cacabelos R. Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 Oct;16(8):597-607.
39. Agnoli A, Ruggieri S, Denaro A, Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-cholin). *Neuropsychobiology*. 1982;8(6):289-96.
40. Eberhardt R, Birbamer G, Gerstenbrand F, et al. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther*. 1990 Nov-Dec;12(6):489-95.
41. D'Orlando KJ, Sandage BW Jr. Citicoline (CDP-choline): mechanism of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res*. 1995 Aug;17(4):281-4.
42. Dinsdale JR, Griffiths GK, Castello J, et al. CDP-choline: repeated oral dose tolerance studies in adult healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1983;33(7A):1061-5.
43. Lozano-Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2,817 cases. *Arzneimittelforschung*. 1983;33(7A):1073-80.

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.

Чечет Е.А., Исайкин А.И.

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

Ведение пациентов с головной болью и цервикалгией в амбулаторной практике

Ведение пациентов с головной болью (ГБ, цефалгия) в сочетании с болью в шее (цервикалгия) остается актуальной проблемой современной медицины. Сопутствующая цервикалгия при цефалгии существенно снижает качество жизни таких пациентов и встречается более чем у половины пациентов. Цервикалгию рассматривают в качестве фактора риска приступов мигрени и головной боли напряжения (ГБН). К одной из наиболее частых форм вторичных цефалгий относят цервикогенную головную боль (ЦГБ). Показано, что для больных с ежедневной ГБ характерна функциональная недостаточность антиноцицептивной системы, играющей важную роль в поддержании и хронизации боли в шее. Нередко диагностика различных цефалгических синдромов и определение причин цервикалгии вызывают затруднения у врача, до сих пор высока частота ошибочных диагнозов, а, соответственно, и неадекватного лечения. Выявление у пациента с цефалгией различных коморбидных нарушений, в том числе цервикалгии, позволяет назначить эффективное лечение и добиться хороших результатов.

Ключевые слова: цервикалгия; боль в шее; головная боль напряжения; мигрень; первичная головная боль; вторичная головная боль; цервикогенная головная боль; диагностика; лечение.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Чечет ЕА, Исайкин АИ. Ведение пациентов с головной болью и цервикалгией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):71–77.

Management of patients with headache and cervicgia in outpatient practice

Chechet E.A., Isaikin A.I.

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

The management of patients with headache (cephalgia) concurrent with neck pain (cervicalgia) remains an urgent problem of modern medicine. Concurrent cervicalgia in cephalgia substantially lowers quality of life in these patients and is encountered in more than half the patients. Cervicalgia is considered as a risk factor of migraine and tension headache attacks. Cervicogenic headache is assigned to one of the most common forms of secondary cephalgias. It is shown that patients with daily headache have functional insufficiency of the antinociceptive system that plays an important role in the maintenance and chronization of neck pain. The diagnosis of different cephalgic syndromes and the identification of causes of cervicalgia commonly raise problems in a physician; the rate of misdiagnoses and hence inadequate treatment has been high so far. The detection of various comorbid conditions, including cervicalgia, in a patient with cephalgia makes it possible to use effective treatment and to achieve good results.

Keywords: cervicalgia; neck pain; tension headache; migraine; primary headache; secondary headache; cervicogenic headache; diagnosis; treatment.

Contact: Aleksei Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru

For reference: Chechet EA, Isaikin AI. Management of patients with headache and cervicgia in outpatient practice. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):71–77.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-71-77>

Одно из ведущих мест среди причин обращаемости в амбулаторной практике занимает головная боль (ГБ), или цефалгия. По данным исследования глобального бремени болезней 2013 г., цефалгия занимает ведущее положение в структуре самых частых причин нетрудоспособности [1].

В Международной классификации расстройств, сопровождающихся ГБ (МКГБ-3 бета, 2013), представлена современная версия диагностических критериев различных типов цефалгии [2]. Выделяют первичную цефалгию, при

которой не удастся выявить органическую причину боли, и вторичную (симптоматическую), обусловленную органическими поражениями головного мозга, других структур, расположенных в области головы и шеи, или системными заболеваниями [2].

Жалобы на боль в шее (цервикалгия) предъявляют около 60–80% страдающих ГБ [3, 4]. Цервикалгия — вторая после боли в нижней части спины причина значительного социально-экономического ущерба для общества. Боль в шее зна-

чительно ухудшает качество жизни; после первого эпизода в 60% случаев она принимает персистирующее и рекуррентное течение [5]. У пациентов с болью в шее распространенность эпизодической ГБ в 2 раза выше, а хронической ГБ (более 15 дней в месяц) — в 4 раза выше, чем у людей без цервикалгии, и на 20–40% выше по сравнению с пациентами, имеющими скелетно-мышечную боль другой локализации [6].

Цервикалгия: эпидемиология, факторы риска и причины

Распространенность цервикалгии в популяции достигает 38%, при этом боль в шее хотя бы раз на протяжении жизни отмечалась в 71% случаев [7]. У большинства (75%) пациентов, перенесших цервикалгию, в последующие 5 лет наблюдаются повторные обострения шейной боли [8]. Цервикалгией наиболее часто страдают женщины 35–49 лет [9, 10]. У пациентов моложе 30 лет вероятность достижения ремиссии значительно выше [8].

К основным факторами риска цервикалгии относят: цефалгию, боль в спине, депрессивные и тревожные расстройства, низкую удовлетворенность условиями труда, сидячий образ жизни, неправильную организацию рабочего места, травму шейного отдела в анамнезе [10, 11]. Наиболее подвержены развитию боли в шее служащие государственных и муниципальных учреждений, офисные и медицинские работники, операторы связи [9].

Анализ первичной обращаемости к врачам показал, что чаще всего встречается неспецифическая шейная боль, которая не связана с поражением корешков спинного мозга и специфическими заболеваниями и имеет скелетно-мышечное происхождение, т. е. ее источниками могут быть мышцы, суставы и связки [12, 13]. Спровоцировать боль могут неловкое движение, локальное переохлаждение, длительная статическая нагрузка с перенапряжением мышц и блокированием фасеточных суставов на шейном уровне. Большую роль в развитии боли в шее играет поражение дугоотростчатых (фасеточных) суставов вследствие гиперфлексии, избыточной ротации или тракционного механизма воздействия, например хлыстовой травмы [12].

Специфические причины вертеброгенной цервикалгии отмечаются у 1% больных, это переломы позвоночника, инфекционные поражения позвоночника (туберкулез, дисцит), первичные и метастатические опухоли шейного отдела позвоночника, ревматоидный артрит и другие заболевания соединительной ткани. Невертеброгенная боль может быть обусловлена заболеваниями внутренних органов, например стенокардией, эзофагитом, тиреоидитом. Боль в шее отмечается при фибромиалгии [12, 13].

При неспецифической цервикалгии пациенты, как правило, жалуются на слабую или умеренную боль в шее, усиливающуюся при движении или в определенном положении. Объем движений в шейном отделе позвоночника нередко ограничен. При распространении боли на плечо и руку используется термин «цервикобрахиалгия», в случае иррадиации боли в область головы — «цервикокраниалгия».

Первичная ГБ и боль в шее

Первичная ГБ занимает 1-е место по распространенности (до 95%) среди всех форм цефалгии [14]. Наиболее частые формы первичной ГБ — мигрень и головная боль напряжения (ГБН). ГБН, как правило, двусторонняя, сжимающе-

го или давящего характера, ее интенсивность может колебаться в течение дня от легкой до умеренной. Пациенты часто описывают ГБН как чувство напряжения, стягивания вокруг головы по типу «каска» или «обруча». Для мигрени характерны эпизодические приступы пульсирующей боли средней или высокой интенсивности в одной половине головы. Типичны усиление ГБ при физической активности, а также наличие таких симптомов, как тошнота, рвота, непереносимость света (фотофобия), звука (фонофобия) во время приступа. У пациентов с мигренью отмечается повышенная чувствительность к различным внешним и внутренним факторам (триггерам), провоцирующим развитие приступа ГБ, среди которых изменение погоды, нарушение режима сна и отдыха, нерегулярное питание, прием алкоголя, гормональные изменения у женщин, эмоциональный стресс и др. [14].

Наряду с жалобами на приступы ГБ у пациентов с мигренью и ГБН нередко отмечаются разнообразные коморбидные нарушения, в первую очередь дисфункция перикраниальных мышц (ДПМ) и цервикалгия. Термином «дисфункция перикраниальных мышц» обозначают болезненность и напряжение мышц области шеи и головы [15, 16]. При тщательном сборе анамнеза подобные жалобы встречаются у большинства пациентов с ГБН; боль в шее нарастает по мере увеличения интенсивности, частоты ГБ и ее силы во время приступа [15, 16]. Также у многих (до 67%) больных мигренью выявляются ДПМ, напряжение и болезненность мышц шеи и надплечий; это служит постоянным источником дискомфорта и боли, создавая предпосылки для более тяжелого течения межприступного периода, высокой частоты сопутствующих эпизодов ГБН и более высоких показателей тревоги и депрессии [14]. Во время приступа мигрени до 40% пациентов испытывают боль в области затылка и/или шеи [17]. При этом независимо от интенсивности ГБ данные жалобы встречаются чаще, чем жалобы на тошноту, и могут предшествовать мигренозной атаке или отмечаться в ее начале, сопутствовать приступу или возникать после него [18, 19]. Некоторые авторы предполагают, что боль в шее неразрывно связана с этим видом цефалгии и не должна рассматриваться только как сопутствующее состояние или коморбидное нарушение. При хронической цервикалгии во время мигренозного приступа пациентов часто беспокоит усиление боли в шее. Было показано, что напряжение мышц шеи способствует сокращению интервала между мигренозными атаками и повышению риска хронизации ГБ [20]. Обнаружена прямая корреляция между болью в шее и частотой приступов мигрени, а также их продолжительностью [21]. При этом степень ограничения объема движений в шейном отделе позвоночника не имела такой связи [22]. Хроническая мигрень чаще, чем эпизодическая, ассоциируется с цервикалгией. Наличие шейной боли может быть одним из факторов неэффективности лечения и служит предиктором инвалидности, не зависящим от частоты и тяжести мигрени [23]. Показано, что у пациентов с мигренью мышцы области шеи (грудино-ключично-сосцевидная и затылочная, верхняя порция трапецевидной мышцы) характеризуются более низким порогом боли от давления. Боль в шее также рассматривают в качестве основного фактора риска мигрени и ГБН [24].

Более редкие варианты первичной ГБ — кластерная (пучковая) ГБ, пароксизмальная гемикrania и гемикrania континуа — также могут сопровождаться болью в шее. Для

пучковой ГБ характерна высокоинтенсивная мучительная боль в одной половине головы, включая затылочную область, в виде серии приступов, длительностью 15–180 мин (от 1 до 8 раз в сутки) с сопутствующими автономными симптомами (покраснение конъюнктивы, слезотечение, насморк, заложенность носа, ринорея, отечность века, миоз, птоз) на болевой стороне в сочетании с двигательным беспокойством и ажитацией. При этом у 10% пациентов приступ начинается с ипсилатеральной боли в шее [25]. При пароксизмальной гемикрании характер боли и сопутствующие симптомы аналогичны таковым при пучковой ГБ, но атаки более кратковременные (не более 30 мин) и отмечаются до 40 раз в течение суток. Механические факторы, такие как поворот и сгибание головы, давление на остистые отростки C_{IV-V} или место выхода большого затылочного нерва могут спровоцировать приступ пароксизмальной гемикрании [26, 27]. Гемикрания континуа, характеризующаяся строго односторонней ежедневной ГБ в лобно-височно-орбитальной области, также может сопровождаться ипсилатеральной болью в шее, при этом механические факторы не влияют на паттерн ГБ [28]. Стоит отметить, что пароксизмальная гемикрания и гемикрания континуа относятся к группе цефалгий, чувствительных к терапии индометацином, что служит важным дифференциальным признаком [14].

Вторичная ГБ и боль в шее

Цервикогенная головная боль (ЦГБ) — одна из наиболее частых форм вторичных цефалгий. Она представляет собой ГБ, ощущаемую в области иннервации первой и/или второй ветвей тройничного нерва, и, как правило, сопровождается болью в шее. Источником ГБ в данном случае выступает патология в области цервикальных структур: верхних шейных синовиальных суставов (атлантоокципитальных, латеральных атлантоаксиальных, дугоотростчатых C_{II-III}), связок, сухожилий, C_{II/III} межпозвоночного диска, мышц (субокципитальной, нижней задней шейной, нижней превертебральной шейной, трапециевидной, грудино-ключично-сосцевидной) [29]. Боль чаще начинается в шее или затылочной области и ипсилатерально иррадирует в лобно-глазничную и височную области [28]. Характер и интенсивность ГБ, частота и продолжительность приступов переменны и непатогномоничны для данного заболевания [30, 31]. Возможны выраженные тошнота, рвота, фото- и фонофобия. При дифференциальной диагностике с мигренью следует учитывать, что для ЦГБ смена стороны локализации боли нехарактерна, при этом всегда вовлечена одна половина головы, а распространение боли, как правило, «сзади наперед»: от затылочной к лобно-височной области [32, 33]. ГБ наиболее часто провоцируется механическими факторами: локальным давлением в шейно-затылочной области на симптоматической стороне, движением в шейном отделе позвоночника или длительным вынужденным (нефизиологическим) положением головы. Латентный период между возникновением ГБ и провоцирующим его фактором составляет не более 30 мин [31]. Качество жизни больного ЦГБ снижается не только из-за ГБ, но и из-за уменьшения объема движений в шейном отделе. Нередко ЦГБ предшествует первичная ГБ [30].

В анамнезе у пациентов с ЦГБ отмечаются случаи травматических повреждений, среди которых 1-е место занимает хлыстовая травма [34]. Между тем любая травма

шеи, в том числе хлыстовая, не всегда сопровождается стойкой ГБ [5]. При наблюдении за 222 пациентами с ГБ после хлыстовой травмы в течение 6 мес ЦГБ выявлена только в 3% случаев [35].

В МКГБ-3 бета в качестве причин ЦГБ рассматриваются такие заболевания, как шейный спондилез, остеохондроз, опухоли, переломы, инфекционные поражения, патология шейного отдела позвоночника при ревматоидном артрите, однако до сих пор они не считаются установленными причинами ГБ [2]. Важно отметить, что большинство заболеваний шейного отдела позвоночника бессимптомны, либо характеризуется болью в шее без распространения в область головы.

В случае, когда ГБ вызвана миофасциальным шейным синдромом или шейной радикулопатией, возможно установление альтернативных диагнозов, представленных в приложении к МКГБ-3 бета: «головная боль, вызванная шейной миофасциальной болью», «головная боль, вызванная поражением верхних шейных корешков» (A11.2.5 и A11.2.4 соответственно) [2]. Связь шейной радикулопатии с ГБ обнаружена в 10% случаев [36].

При дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) нередко коморбидным нарушением является патология шейного отдела позвоночника [28]. Также обнаружена прямая корреляция между болью в области ВНЧС и болью в шее [37]. Лицевая боль и ГБ на стороне дисфункции ВНЧС отмечаются у 10% больных [28], поэтому в случае сопутствующей цервикалгии возможны диагностические ошибки.

Анатомо-функциональная связь ГБ и цервикалгии

Напряжение и болезненность перикраниальных и шейных мышц могут быть обусловлены рефлекторным напряжением, в основе которого лежит механизм «порочного круга» [16]. На фоне эмоционального стресса рефлекторно возникает напряжение мышц, которое в свою очередь ведет к возбуждению ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС, в том числе мотонейронах передних рогов спинного мозга. Постоянная интенсивная ноцицептивная афферентация за счет тонического мышечного напряжения способствует развитию центральной сенситизации и «растормиванию» гамма-мотонейронов, вследствие чего возникает стойкий спазм шейных мышц [15]. Недостаточность ингибиторных влияний ствола, контролирующего расслабление мышц, также играет несомненную роль в поддержании мышечно-тонического синдрома [16]. Данный механизм наиболее отчетливо прослеживается при ГБН.

В патогенезе ГБ важную роль играет чувствительное ядро тройничного нерва. Оно служит основой периферического отдела ноцицептивной системы и отвечает за болевую чувствительность головы, образуя две системы: тригемино-васкулярную и тригемино-цервикальную. В качестве ведущей причины возникновения мигрени рассматривается центральная сенситизация тригемино-васкулярной системы в сочетании с распространяющейся корковой депрессией и недостаточностью нисходящих модулирующих влияний антиноцицептивной системы [29]. Для больных с ежедневной ГБН также характерна функциональная недостаточность антиноцицептивной системы, приводящая к постепенной сенситизации ядра тройничного нерва [38, 39].

В то же время связь тригеминальных и цервикальных структур осуществляется за счет тригемино-цервикального комплекса, благодаря переключению болевой импульсации с нейронов первых трех шейных сегментов (C_{1-III}) на ядро спинномозгового пути тройничного нерва. За счет этой анатомо-функциональной особенности патологические изменения в любой структуре, иннервируемой верхними шейными спинальными нервами (атлантоокипитальное сочленение, латеральные атлантоаксиальные суставы, C_{II-III}, C_{III-IV} дугоотростчатые, или фасеточные, суставы, C_{II-III} межпозвоночный диск, шейные мышцы и сухожилия, корешки и нервы), могут быть источниками ГБ [40–42]. Этот механизм рассматривают при ЦГБ.

Обследование пациентов с цефалгией и болью в шее

Многие неврологи и большинство терапевтов в нашей стране испытывают трудности при диагностике и лечении ГБ, несмотря на имеющиеся четкие диагностические критерии в МКГБ-3 бета. До сих пор пациентам с ГБ ошибочно ставят такие шаблонные диагнозы, как «дисциркуляторная энцефалопатия вследствие артериальной гипертензии и/или атеросклероза сосудов головного мозга», «постравматическая энцефалопатия», «вертебробазилярная недостаточность», «гипертензионно-гидроцефальный синдром», «вегетативно-сосудистая дистония», «гипоплазия позвоночной артерии», «остеохондроз шейного отдела позвоночника», «радикулопатия»; сохраняется тенденция к гипердиагностике вторичных форм цефалгии [43]. Наиболее часто подобные диагнозы устанавливают пациентам с хронической ГБ и болью в шее [44]. В основе ошибочной оценки лежат неправильные представления о причинах и патогенезе цефалгии и цервикалгии. К сожалению, не только пациенты, но и многие врачи разделяют точку зрения, что повышение артериального давления (АД), сосудистая патология головного мозга, сужение позвоночных артерий, остеохондроз шейного отдела позвоночника — причина ГБ. Также врачи часто не принимают во внимание эмоциональные нарушения (депрессивные, тревожные расстройства, нарушения сна), приводящие к хронизации цефалгии и персистированию боли в шее [14].

Диагностика первичной цефалгии (в первую очередь ГБН и мигрени) исключительно клиническая, т. е. базируется на анализе жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра, проведение дополнительных исследований не требуется из-за их низкой информативности и отсутствия специфических изменений. Например, часто назначаемые врачам электроэнцефалография (ЭЭГ), ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи и головного мозга, рентгенография черепа, нейровизуализационные методики, консультация окулиста не входят в международные алгоритмы диагностики первичной ГБ [9, 10].

Дополнительные исследования проводят только при подозрении на вторичные формы ГБ, ее нетипичном течении, наличии «красных флажков» — сигналов опасности [45]. Если у больного имеются такие симптомы прежде всего рекомендовано проведение компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии.

«Красные флажки» при ГБ [45]:

- внезапное возникновение новой, необычной для пациента высокоинтенсивной ГБ;

- прогрессивно нарастающая ГБ;
- появление или усиление ГБ при физической нагрузке, половом акте, кашле, чихании, натуживании (эквиваленты пробы Вальсальвы);
- появление ГБ в возрасте старше 50 лет;
- впервые появившаяся ГБ у пациента с онкологическим заболеванием;
- присутствие очаговых неврологических знаков или симптомов системного заболевания (нарушения движения, нарушения сознания, судорожные приступы и т. д., лихорадка, сыпь, артралгии, миалгии).

При наличии сопутствующей боли в шее следует провести пальпацию мышц: грудинно-ключично-сосцевидных, нижних косых, ременных и трапециевидных. Наличие болезненности в двух или более мышечных группах рассматривается как «шейный мышечно-тонический синдром» [14]. Оценку качества жизни при боли в шее следует проводить с помощью высокочувствительного опросника — индекса ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (The Neck Disability Index) [46]. Неврологическое и невроортопедическое обследование позволяет исключить поражение корешков и спинного мозга, предположить источник боли с помощью оценки состояния мышц и связок, конфигурации позвоночника, ограничения объема движений в пораженных сегментах, воспроизведения типичного болевого паттерна [47]. В случае травм шейного отдела позвоночника в анамнезе, при подозрения на специфические причины цервикалгии, а также неэффективности лечения показаны дополнительные методы обследования [48]. Стоит учитывать, что дегенеративно-дистрофические изменения и спондилоартроз, выявленные при рентгенографии, не исключают наличия других причин цервикалгии, так как обнаруживаются у большинства пациентов и без боли в шее. Рентгенография шейного отдела позвоночника рекомендована для исключения переломов позвонков, воспалительных изменений (спондилитов), остеопороза, первичных и метастатических опухолей и других изменений. При травме шеи в анамнезе и выявлении при объективном осмотре патологической подвижности позвонков необходимо провести рентгенографию с функциональными пробами (в положении максимального сгибания и разгибания головы) [47]. КТ и МРТ шейного отдела позвоночника показана при выявлении симптомов поражения корешков или спинного мозга. Тем не менее врачи нередко назначают нейровизуализационные исследования без конкретных показаний, что в конечном счете приводит к ухудшению состояния пациента из-за неадекватной оценки тяжести заболевания и лечения «межпозвоночной грыжи» вместо скелетно-мышечной патологии.

Лечение пациентов с цефалгией и болью в шее

Одно из наиболее эффективных направлений лечения пациентов с хронической цефалгией и шейным болевым синдромом — мультидисциплинарный и мультимодальный подход [49, 50]. Он включает в себя когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), лечебную физкультуру (ЛФК), мануальную терапию, постизометрическую релаксацию (ПИР), другие методы релаксации, различные образовательные программы для пациентов (брошюры и видеофильмы о ГБ и боли в шее с рекомендациями), оптимизацию лекарственной терапии.

КПТ основывается на выявлении ложных представлений о ГБ и цервикалгии, разъяснении механизмов формирования и хронизации болевого синдрома, коррекции дезадаптивных стратегий преодоления боли (например, катастрофизации) [14].

ЛФК — один из основных и действенных методов профилактики хронизации ГБ и лечения боли в шее. В настоящее время имеются убедительные данные о преимуществе любых физических упражнений: динамических (изотонических), статических (изометрических), дыхательных, упражнений на растяжение и расслабление мышц верхнего плечевого пояса, включая глубокие мышцы шеи [50].

Лечение цефалгии проводится в соответствии с рекомендациями Европейской федерации. Пациентам с эпизодической ГБН (1–2 приступа в неделю) и мигренью (1–2 приступа в месяц) показан прием анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эффективно и безопасно применение таких НПВП, как ибупрофен, нимесулид, кеторолак и др. [51–55].

В качестве купирующей терапии при мигрени в случае тяжелых, интенсивных и дезадаптирующих приступов может быть рассмотрено назначение триптанов и эрготомин-содержащих препаратов. При частоте ГБН более 2 раз в неделю либо при большой частоте мигренозных атак (3 и более в месяц или 2 тяжелые продолжительные атаки с выраженной дезадаптацией) показано профилактическое лечение. Эффективны трициклические антидепрессанты (ТЦА), среди которых наиболее изучен амитриптилин. Для профилактического лечения мигрени используют бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и антиконвульсанты [14]. Подбор конкретного лекарственного средства должен осуществляться для каждого пациента индивидуально, с учетом эмоциональных и коморбидных нарушений. Могут быть эффективны ботулинотерапия и биологическая обратная связь [5, 56].

Большое значение имеет лечение шейного болевого синдрома, который в свою очередь может осложнять течение первичной ГБ. Пациентам с мышечно-тоническим шейным синдромом и ЦГБ следует рекомендовать миорела-

ксанты изолированно или в комбинации с НПВП. Учитывая механизм формирования мышечного напряжения, предпочтение следует отдать миорелаксантам центрального действия.

Эффективность мануальной терапии, иглорефлексотерапии и различных методов физиотерапии в качестве самостоятельных методов лечения не доказана, но они могут быть использованы в рамках мультимодального подхода [49].

Учитывая наличие других коморбидных нарушений возможно назначение ТЦА, нейролептиков и других психотропных препаратов, но в отношении боли в шее данные о их эффективности немногочисленны и противоречивы.

Также нет доказательств эффективности введения лекарственных средств в дугоотростчатые суставы, мышцы, эпидуральное пространство у пациентов с цервикалгией, но в случае ЦГБ может отмечаться значительный эффект [57].

Хирургическое лечение боли в шее (фиксационные методики, удаление грыжи диска) обсуждается, если консервативные методы терапии в течение как минимум 2 лет не дали результата, а также при ЦГБ (невролиз большого затылочного нерва, декомпрессия корешка С_{II} и ганглия его сенсорной ветви, радиочастотная денервация синувтербрального нерва, корешка С_{II-IV}, фасеточных суставов).

Таким образом, пациенты с различными формами цефалгии часто предъявляют жалобы на боль в шее. В свою очередь, цервикалгия может быть симптомом ГБ, сопутствующим заболеванием или коморбидным нарушением, она служит основным фактором риска первичной ГБ. Частое сочетание цефалгии и шейной боли вероятнее всего обусловлено тесной анатомо-функциональной связью тригеминальных и цервикальных структур тригемино-цервикального комплекса. Мультидисциплинарный подход — наиболее эффективное направление терапии пациентов с хронической цефалгией и цервикалгией. Пациентам с ГБ в сочетании с болью в шее следует избегать длительных статических или чрезмерных нагрузок, переохлаждения. Особое внимание должно уделяться ЛФК и обучению пациента основам ПИР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629–808. doi: 10.1177/0333102413485658.
3. Nilsson N. The prevalence of cervicogenic headache in a random population sample of 20–59 year olds. *Spine* (Phila Pa 1976). 1995 Sep 1;20(17):1884–8.
4. Leone M, D'Amico D, Grazzi L, et al. Cervicogenic headache: a critical review of current diagnostic criteria. *Pain*. 1998 Oct;78(1):1–5.
5. Табеева ГР. Цервикалгии, цервикокраниалгии и цервикогенные головные боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2):90–6. [Tabeeva GR. Cervicalgia, cervicocranialgia, and cervicogenic headache. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2):90–6. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-90-96>
6. Hagen K, Einarsen C, Zwart J, et al. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms among 51050 adults in Norway. *Eur J Neurol*. 2002 Sep;9(5):527–33.
7. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J*. 2006 Jun;15(6):834–48. Epub 2005 Jul 6.
8. Carroll LJ, Hogg-Johnson S, van der Velde G. Course and prognostic factors for neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *J Manipulative Physiol Ther*. 2009 Feb;32(2 Suppl):S87–96. doi: 10.1016/j.jmpt.2008.11.013.
9. Hoy DG, Protani M, De R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):783–92. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.019.
10. Croft PR, Lewis M, Papageorgiou AC, et al. Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. *Pain*. 2001 Sep;93(3):317–25.
11. Binder AI. Neck pain. *BMJ Clin Evid*. 2008 Aug 4;2008. pii:1103.
12. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine*

- [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 368 p.]
13. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guide for physicians)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
 14. Осипова ВВ, Табеева ГР. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство. Москва: МИА; 2014. 336 с. [Osipova VV, Tabeeva GR. *Pervichnye glavnyye boli: diagnostika, klinika, terapiya. Prakticheskoe rukovodstvo* [Primary headaches: diagnosis, clinic, therapy. A practical guide]. Moscow: MIA; 2014. 336 p.]
 15. Осипова ВВ. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(4):29-36. [Osipova VV. Pericranial muscle dysfunction in primary headache and its correction. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):29-36. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-113>
 16. Осипова ВВ, Вознесенская ТГ. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;107(3):64-73. [Osipova VV, Voznesenskaya TG. Comorbidity of migraine: a review of literature and approaches to the study. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(3):64-73. (In Russ.).]
 17. Kelman L. Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache*. 2005 Sep;45(8):1038-47.
 18. Calhoun AH, Ford S, Millen C, et al. The Prevalence of Neck Pain in Migraine. *Headache*. 2010 Sep;50(8):1273-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01608.x. Epub 2010 Jan 18.
 19. Calhoun AH, Ford S, Pruitt AP. Presence of neck pain may delay migraine treatment. *Postgrad Med*. 2011 Mar;123(2):163-8. doi: 10.3810/pgm.2011.03.2274.
 20. Wober C, Brannath W, Schmidt K, et al. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: The PAMINA study. *Cephalalgia*. 2007 Apr;27(4):304-14.
 21. Ford S, Calhoun A, Kahn K, et al. Predictors of Disability in Migraineurs Referred to a Tertiary Clinic: Neck Pain, Headache Characteristics, and Coping Behaviors. *Headache*. 2008 Apr;48(4):523-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.00859.x.
 22. Carvalho GF, Chaves TC, GonHalves MC, et al. Comparison Between Neck Pain Disability and Cervical Range of Motion in Patients With Episodic and Chronic Migraine: A Cross-Sectional Study. *J Manipulative Physiol Ther*. 2014 Nov-Dec;37(9):641-6. doi: 10.1016/j.jmpt.2014.09.002. Epub 2014 Oct 3.
 23. Ford S, Calhoun A, Kahn K, et al. Predictors of disability in migraineurs referred to a tertiary clinic: neck pain, headache characteristics, and coping behaviors. *Headache*. 2008 Apr;48(4):523-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.00859.x.
 24. Albers L, Milde-Busch A, Bayer O. Prevention of headache in adolescents: population-attributable risk fraction for risk factors amenable to intervention. *Neuropediatrics*. 2013 Feb;44(1):40-5. doi: 10.1055/s-0032-1332742. Epub 2013 Jan 8.
 25. Solomon S, Lipton RB, Newman L. Nuchal features of cluster headache. *Headache*. 1990 May;30(6):347-9.
 26. Sjaastad O, Russell D, Saunte C, Horven I. Chronic paroxysmal hemicrania. 6. Precipitation of attacks. Further studies on the precipitation mechanisms. *Cephalalgia*. 1982 Dec;2(4):211-4.
 27. Sjaastad O, Saunte C, Graham JR. Chronic paroxysmal hemicrania. 7. Mechanical precipitation of attacks: new cases and localization of trigger points. *Cephalalgia*. 1984 Jun;4(2):113-8.
 28. Vincent MB. Headache and Neck. *Curr Pain Headache Rep*. 2011 Aug;15(4):324-31. doi: 10.1007/s11916-011-0195-1.
 29. Табеева ГР, Сергеев АВ. Цервикогенная головная боль: патофизиология, клиника, подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(2):11-9. [Tabeeva GR, Sergeev AV. Cervicogenic headache: pathophysiology, clinical picture, approaches to therapy. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(2):11-9. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-79>
 30. Vincent M, Luna RA. Cervicogenic headache — a comparison with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*. 1999 Dec;19 Suppl 25:11-6.
 31. Fredriksen TA, Hovdal H, Sjaastad O. «Cervicogenic headache»: clinical manifestation. *Cephalalgia*. 1987 Jun;7(2):147-60.
 32. Antonaci F, Bono G, Chimento P. Diagnosing cervicogenic headache. *J Headache Pain*. 2006 Jun;7(3):145-8. Epub 2006 Mar 31.
 33. Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009 Oct;8(10):959-68. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70209-1.
 34. Vincent MB. Is a de novo whiplash-associated pain most commonly cervicogenic headache? *Cephalalgia*. 2008 Jul;28 Suppl 1:32-4. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01616.x.
 35. Drottning M, Staff PH, Sjaastad O. Cervicogenic headache (CEH) after whiplash injury. *Cephalalgia*. 2002 Apr;22(3):165-71.
 36. Abbed KM, Coumans JV. Cervical radiculopathy: pathophysiology, presentation, and clinical evaluation. *Neurosurgery*. 2007 Jan;60 (1 Suppl 1):S28-34.
 37. Stiesch-Scholz M, Fink M, Tschernitschek H. Comorbidity of internal derangement of the temporomandibular joint and silent dysfunction of the cervical spine. *J Oral Rehabil*. 2003 Apr;30(4):386-91.
 38. Shulman EA, Levin M, Lake AE, et al. Refractory migraine. Mechanisms and management. New York: Oxford University Press; 2010. 474 p.
 39. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. 2nd ed. London: Martin Dunitz; 2002. 290 p.
 40. Bartsch T, Goadsby P. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003 Aug;126(Pt 8):1801-13. Epub 2003 Jun 23.
 41. Goadsby PJ, Bartsch T. On the functional neuroanatomy of neck pain. *Cephalalgia*. 2008 Jul;28 Suppl 1:1-7. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01606.x.
 42. Wang E, Wang D. Treatment of cervicogenic headache with cervical epidural steroid injection. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Sep;18(9):442. doi: 10.1007/s11916-014-0442-3.
 43. Азимова ЮЭ. Распространенность головных болей и причины обращения к врачу по поводу головной боли по данным Интернет-опроса. Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Головная боль — актуальная междисциплинарная проблема». Смоленск; 2009. 122 с. [Azimova YuE. *Rasprostranennost' glavnykh bolei i prichiny neobrashcheniya k vrachu po povodu glavnoi boli po dannym Internet-oprosa. Materialy mezhegional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Golovnaya bol' — aktual'naya mezhdistsiplinarnaya problema»* [The prevalence of headaches and reasons for not applying to the doctor about headache according to the online survey. Materials of the interregional scientific-practical conference «Headache — relevant interdisciplinary problem»]. Smolensk; 2009. 122 p.]
 44. Яхно НН, Парфенов ВА, Алексеев ВВ. Головная боль. Москва: Русский Врач; 2000. 150 с. [Yakhno NN, Parfenov VA, Alekseev VV. *Golovnaya bol'* [Headache]. Moscow: Russkii Vrach; 2000. 150 p.]
 45. Bigal ME, Lipton RB. The differential diagnosis of chronic daily headaches: an algorithm-based approach. *J Headache Pain*. 2007 Oct;8(5):263-72. Epub 2007 Oct 23.
 46. Бахтадзе МА, Вернон Г, Кузьминов КО и др. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее: оценка надежности русской версии. Российский журнал боли. 2013;39(2):6-13. [Bakhtadze MA, Vernon G, Kuz'minov KO, et al. The index of disability due to neck pain: assessment of reliability of the russian version. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2013;39(2):6-13. (In Russ.).]
 47. Исайкин АИ. Боль в шейном отделе позвоночника. Трудный пациент. 2012;10(7):36-44. [Isaikin AI. Pain in the cervical spine. *Trudnyi patsient*. 2012;10(7):36-44. (In Russ.).]
 48. Douglass AB, Bope ET. Evaluation and treatment of posterior neck pain in family practice. *J Am Board Fam Pract*. 2004 Nov-Dec;

- 17 Suppl:S13-22.
49. Tsakitzidis G, Remmen R, Dankaerts W, et al. Non-specific neck pain and evidence-based practice. *European Scientific Journal*. 2013 Jan; 9(3):1857-7881
50. Kay TM, Gross A, Goldsmith CH. Exercises for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;8:CD004250. doi: 10.1002/14651858.CD004250.pub4.
51. Meredith JT, Wait S, Brewer KL. A prospective double-blind study of nasal sumatriptan versus IV ketorolac in migraine. *Am J Emerg Med*. 2003 May;21(3):173-5.
52. 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.
53. Forrest JB, Camu F, Greer IA, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth*. 2002 Feb;88(2):227-33.
54. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Братыгина ЕА, Аширова ТБ. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *Русский Медицинский Журнал*. 2009;17(21):1466-72. [Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, Ashirova TB. The frequency of side effects with prolonged use of nimesulide in real clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;17(21):1466-72. (In Russ.)].
55. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products. Doc. Ref. EMEA/432604/2007. <http://www.emea.europa.eu>.
56. Ashkenazi A, Blumenfeld A. Onabotulinumtoxin A for the treatment of headache. *Headache*. 2013 Sep;53 Suppl 2: 54-61. doi: 10.1111/head.12185.
57. Peloso PMJ, Gross A, Haines T, et al. Medicinal and injection therapies for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD000319.

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

Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В., Борисова М.Н.

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

Нейротоксичность общих анестетиков: современный взгляд на проблему

Отмечено, что все рутинно используемые в клинической практике общие анестетики оказывают нейротоксическое влияние на головной мозг у разных видов животных, включая приматов. Негативные эффекты, наблюдаемые как у молодых, так и у половозрелых особей, включали апоптотическую гибель нейронов, угнетение процессов нейро- и глиогенеза, нейровоспаление наряду с расстройствами обучаемости и памяти. В ряде эпидемиологических исследований установлена связь между применением наркоза в раннем детском возрасте (ранее 3–4 лет) и развитием в последующем нарушений обучения и языковых проблем, тогда как в других работах такой зависимости не выявлено. У пациентов среднего и пожилого возраста применение наркоза часто связано с развитием послеоперационной когнитивной дисфункции. Остается невыясненным, что является ключевым звеном ее патогенеза: сама общая анестезия или другие факторы, такие как операционная травма, воспалительный ответ, болевой синдром, интраоперационные осложнения, основная патология пациента. Сделан вывод о необходимости дополнительных экспериментальных и клинических исследований для изучения патогенеза этих нежелательных феноменов с целью их профилактики и коррекции.

Ключевые слова: общая анестезия; нейродегенерация; нейротоксичность; когнитивные нарушения; нарушение обучаемости; детский возраст.

Контакты: Алексей Мурадович Овезов; amolex@mail.ru

Для ссылки: Овезов АМ, Пантелеева МВ, Князев АВ и др. Нейротоксичность общих анестетиков: современный взгляд на проблему. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):78–82.

Neurotoxicity of general anesthetics: A modern view of the problem

Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lugovoy A.V., Borisova M.N.

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

All general anesthetics routinely used in clinical practice are noted to have a neurotoxic effect on the brain in different animal species including primates. The negative effects observed both in young and sexually mature animals include apoptotic neuronal cell death, suppression of neurogenesis and gliogenesis, neuroinflammation, as well as learning and memory impairments. A number of epidemiologic surveys have established an association between anesthesia in patients younger than 3 to 4 years and subsequent learning disabilities and language disorders whereas others have not found this link. In middle-aged and elderly patients, anesthesia is frequently associated with the development of post-operative cognitive dysfunction. The key component of its pathogenesis (general anesthesia itself or other factors, such as operative injury, an inflammatory response, pain syndrome, intraoperative complications, underlying disease in a patient) remains unelucidated. It is concluded that there is a need for additional experimental and clinical studies of the pathogenesis of these undesirable phenomena to be prevented and corrected.

Key words: general anesthesia; neurodegeneration; neurotoxicity; cognitive impairments; learning disabilities; childhood.

Contact: Aleksey Muradovich Ovezov; amolex@mail.ru

For reference: Ovezov AM., Panteleeva MV, Knyazev AV, et al. Neurotoxicity of general anesthetics: A modern view of the problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(4):78–82.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-78-82>

Ежегодно в мире миллионы пациентов разного возраста подвергаются воздействию общей анестезии при диагностических процедурах и хирургических вмешательствах. Общие анестетики оказывают множественные эффекты на ЦНС. Накопленные в ходе многочисленных экспериментальных исследований данные о способности общей анестезии оказывать нейротоксическое влияние на развивающийся головной мозг стали в дальнейшем объектом бурных дебатов. Осталось непонятным, подвержен ли развивающийся

мозг ребенка негативному воздействию анестезии, может ли это впоследствии привести к дефектам нейропсихологического развития и, наконец, насколько изменения зрелого и стареющего мозга, лишенного потенциала нейропластичности, присущего детскому мозгу, служат прогностически неблагоприятными факторами развития долгосрочного когнитивного дефицита после хирургических вмешательств.

Впервые потенциально негативное влияние общих анестетиков на развивающийся мозг было отмечено около

15 лет назад в экспериментальной работе С. Ikonomidou и соавт. [1]. Применение в течение нескольких часов антагониста NMDA-рецепторов МК801 вызывало распространенную апоптотическую нейродегенерацию в различных областях мозга 7-дневных детенышей крыс. Позже, в 2003 г., V. Jevtovic-Todorovic и соавт. [2] представили доказательства негативного действия комбинации анестетиков (мидазолам, закись азота и изофлюран) на развивающийся головной мозг крыс. При этом авторы отмечали снижение уровня синаптических протеинов (синаптофизин, синаптобревин, амфифизин и др.), прогрессирующую потерю нейронов в ядрах таламуса, гиппокампе и коре, а также долгосрочный прогрессирующий дефицит определенных функций мозга как через 4 нед, так и спустя 4,5 мес после анестезии. Интересно, что наркоз-индуцированная апоптотическая нейродегенерация выявлялась только у 7-дневных особей (момент пика синаптогенеза для крыс), тогда как у 14-дневных детенышей признаков нейродегенерации не обнаружено. В дальнейшем способность общих анестетиков вызывать распространенную нейродегенерацию и нейрональную гибель, а также поведенческие и когнитивные нарушения (КН) с их персистированием в половозрелом возрасте была подтверждена в многочисленных экспериментальных исследованиях у различных видов животных, включая приматов [3, 4]. Таким образом, появились убедительные доказательства того, что широко применяемые внутривенные и ингаляционные анестетики, как по отдельности, так и в комбинациях на животных моделях, могут вызывать в развивающемся мозге апоптотическую нейрональную гибель, обусловленную запуском внутри- и внеклеточных каскадов, наравне с путями, задействующими нейротрофический фактор головного мозга; причем само воздействие носит строго возраст- и отчасти дозозависимый характер [5].

Однако оставалось неясным: могут ли результаты, полученные на моделях грызунов и других животных, быть перенесены на человека, даже учитывая схожесть гистологических изменений у приматов [6]. Действительно, детеныши грызунов незрелые, максимальное развитие мозга у них происходит только после рождения, тогда как у приматов и человека головной мозг крайне активно развивается уже во внутриутробном периоде [7]. Важны и видовые различия в периодах формирования и развития головного мозга, когда он максимально подвержен нейротоксическому влиянию анестетиков. Так, если критическим для крыс периодом является 0–14-й день жизни, то для человека — это примерно 20-я неделя гестации, а для макаков резусов — 6-й день после рождения, что соответствует 26-й неделе гестации у человека [8]. Поэтому нейротоксический эффект анестетиков должен максимально реализоваться только у незрелого мозга плода и быть незаметным у доношенных новорожденных или детей младшего возраста. К тому же условия проведения анестезии на моделях животных и в клинической практике значительно отличаются, особенно это касается возможности интраоперационного мониторинга состояния гемодинамики, газового состава крови и обеспечения кислородом. Являясь рутинным в клинической анестезиологии, мониторинг технических неосуществим у детенышей экспериментальных животных, что делает неконтролируемым риск развития метаболического ацидоза, гиперкапнии, гипергликемии или гемодинамических сдвигов и как следствие — неврологических нарушений [9].

Немаловажны и отличия в дозах анестетиков (применение завышенных доз у животных), а также чрезмерная длительность их воздействия относительно сроков морфофункционального развития головного мозга у животных и человека. Наконец, не учитывается и воздействие операционной травмы — отсутствие таковой у животных в эксперименте и явное ее наличие при хирургических операциях в клинической практике [10].

С учетом экспериментальных данных, даже признавая потенциальную способность общих анестетиков вызывать нейрональную гибель в мозге человека (кстати, чрезвычайно сложно доказуемую), куда более важно было установить факт влияния наркоза на неврологическое развитие у детей в долгосрочной перспективе. С 2007 г. проведен ряд крупных ретроспективных когортных исследований. Так, С. DiMaggio и соавт. [11] проанализировали данные 383 детей, оперированных по поводу врожденных грыж в течение первых 3 лет жизни. Выяснилось, что по сравнению с когортой 5050 детей того же возраста, не подвергавшихся хирургическим вмешательствам, поведенческие нарушения и задержка развития встречались в 2,3 раза чаще в основной группе пациентов. Для определения влияния средовых факторов (домашнее окружение, модель воспитания, система обучения) те же исследователи изучали психоневрологические исходы у 10 450 sibсов, из которых 304 перенесли операции в возрасте до 3 лет [12]. Оказалось, что отклонения неврологического развития и поведенческие расстройства диагностировались в среднем на 60% чаще (ОР 1,6; 95% ДИ 1,4, 1,8)¹ у оперированных детей, при этом ОР увеличился с 1,1 при однократном хирургическом вмешательстве до 2,9 и 4,0 при наличии в анамнезе 2 и более 3 вмешательств соответственно.

В дальнейшем для исключения различных вмешивающихся факторов, в том числе генетических, был проведен ретроспективный анализ 1142 пар монозиготных близнецов. Показано, что те пары, в которых один или оба близнеца в возрасте до 3 лет подвергались воздействию общей анестезии, имели значительные худшие показатели обучения и когнитивные проблемы по сравнению с неоперированными близнецами. Однако при анализе пар дискордантных близнецов обнаружилось, что нарушения обучаемости были в равной степени выражены у обоих близнецов, даже если один из них никогда не был оперирован под общим обезболиванием [13].

Ряд крупных эпидемиологических анализов был проведен группой специалистов из клиники Мейо. Так, результаты обследования 5320 детей, подвергавшихся пре- и интранатальному воздействию различных анестетиков в течение родового периода, показали, что в целом трудности обучения, диагностированные в возрасте до 19 лет, обнаружены у 921 ребенка, причем процент выявленных нарушений достоверно не отличался в группах с родоразрешением путем кесарева сечения с применением общей анестезии и самостоятельного родоразрешения с использованием только региональной анальгезии — 19,4 и 20,8% соответственно [14]. В дальнейшем у той же когорты пациентов оценено наличие трудностей в обучении (математика, языковое обучение или чтение) вследствие воздействия общей анестезии, но уже постнатально, до 4-летнего возраста. Обнаружено, что тру-

¹ ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

дности обучения достоверно чаще выявлялись у детей, неоднократно подвергавшихся хирургическому вмешательству под общим обезболиванием [15]. Аналогичные выводы были сделаны и при анализе однократного и многократного воздействия общей анестезии до 2-летнего возраста в той же популяции [16].

Интересные результаты получены еще в одном крупном исследовании, проведенном в Дании. T.G. Hansen и соавт. [17] сравнивали показатели школьной успеваемости у 2689 подростков 15–16 лет, перенесших хирургическое вмешательство по поводу паховой грыжи в первый год жизни и ранее, и у 14 575 детей случайной выборки того же возраста. После оптимизации демографических и социокультурных факторов выяснилось, что относительно короткая (30–60 мин) экспозиция анестетиков не приводила к снижению способности к обучению, даже при том, что на момент операции возраст детей составлял 12 мес и менее и, следовательно, они должны были быть более подвержены негативным эффектам анестезии, чем дети более старшего возраста. В то же время дизайн данного исследования не позволял оценить наличие когнитивного дефицита в определенных сферах, так как не включал в себя батареи различных нейропсихологических тестов. И наконец, в крупном ретроспективном исследовании, выполненном в Австралии, зафиксировано увеличение риска развития речевого дефицита и нарушений абстрактного мышления у детей в возрасте 10 лет, подвергавшихся общей анестезии в возрасте до 3 лет, по сравнению с контрольной группой обследованных. Примечательно, что в отношении других исследуемых доменов (словарный запас, поведение, моторные функции) достоверных различий между группами не выявлено [18].

Стоит отметить, что интерпретация перечисленных эпидемиологических исследований имеет некоторые ограничения: во-первых, трудно было учесть все этнические, социокультурные различия детей и их семей, которые сказывались на их воспитании и уровне обучения; во-вторых, исследования проводились с 1976 по 1982 г., когда для анестезии использовались в основном галотан и закись азота (сегодня они практически не применяются в экономически развитых странах), и, в-третьих, трудности и неспособность к обучению не являются специфическими маркерами последствий негативного влияния наркоза на нейропсихологические функции. К тому же не учитывались такие факторы, как основное заболевание и объем операции, способные впоследствии в значительной степени повлиять на состояние когнитивных функций. Таким образом, к сожалению, полученные результаты не могут быть однозначно экстраполированы на современную анестезиологическую практику [19].

Для адекватной оценки эффектов общей анестезии и минимизации вмешивающихся факторов очевидна необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований, являющихся «золотым стандартом» для выполнения подобных задач [20]. В настоящее время в рамках программы SmartTots (www.smarttots.org), поддерживаемой американским Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) и Международным обществом анестезиологических исследований (International Anesthesia Research Society, IARS), проводится ряд проспективных исследований, оценивающих влияние наркоза в раннем воз-

расте. В частности, целью начавшегося в 2012 г. многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования GAS, является попытка выявить негативные эффекты наркоза при операциях у детей раннего возраста. В исследование уже включено более 700 детей в 7 странах в возрасте 20 нед и младше, оперированных по поводу паховой грыжи и рандомизированных в группы, получающие общую анестезию севофлураном или регионарную анестезию бупивакакаином без седации. Оценка когнитивных функций будет проведена в возрасте 2 и 5 лет с использованием батареи тестов для различных возрастных групп. Набор пациентов в настоящее время завершен, однако, учитывая дизайн исследования, первые результаты ожидаются не ранее 2017 г. [5]. Несколько иной подход используется в другом проспективном мультицентровом исследовании PANDA (Pediatric Anesthesia and NeuroDevelopmental Assessment Study), основной задачей которого является проверка гипотезы однократного воздействия общей анестезии до 3-летнего возраста на когнитивные функции в возрасте 8–15 лет. На сегодня в исследование включено 94 из 120 запланированных пар близнецов, и оно близко к завершению [21]. Наконец, в третьем исследовании MASK (MAyo Safety in Kids study) проводится сравнение широкого ряда показателей когнитивных функций у детей 8–12 или 15–19 лет, однократно или многократно подвергавшихся общей анестезии в возрасте до 3 лет, с таковыми у никогда не получавших наркоз детей. Нейропсихологическое тестирование участников исследования проводится с декабря 2012 г. и продолжится до декабря 2016 г. [22]. По мнению авторов, ценность исследования очевидна: в случае отсутствия четкого негативного влияния наркоза на «практически здоровых» (без сопутствующей патологии) пациентов положительный сигнал о безопасности общей анестезии может быть адресован практически миллионам родителей, однако пациенты, имеющие сопутствующие заболевания или подвергающиеся более длительному или частому общему обезболиванию, должны быть обследованы более тщательно. Важно отметить и ряд существенных ограничений: в текущих исследованиях точно не определен фенотип послеоперационной когнитивной дисфункции, остается неясным, какие именно неврологические домены нужно исследовать, и все ли когнитивные навыки (чтение, письмо, арифметические операции) имеют отношение к исполнительным функциям, которые потенциально в одинаковой степени страдают при воздействии общей анестезии.

В ряде описанных исследований показано, что частота воздействия общих анестетиков является существенным фактором риска появления в последующем КН [12, 15, 16]. Данное наблюдение может отражать эффект кумуляции доз анестетиков, но также может являться маркером влияния основного заболевания или сопутствующей патологии, которые в свою очередь, вероятно, делают этих детей более подверженными негативным последствиям наркоза. Частота применения общей анестезии в период уязвимости головного мозга рождает важный для клинической практики вопрос: является ли также опасным комбинирование различных анестезиологических процедур в одну более продолжительную? Интересно, что в работах *in vitro* показано цитопротективное действие общих анестетиков при короткой их экспозиции перед продолжительной процедурой общей анестезии, что демонстрирует эффекты медикаментозного пре кондиционирования [23]. Проведенное нами экс-

периментальное исследование влияния тотальной внутрибрюшинной анестезии пропофолом на нейронную популяцию гиппокампа неполовозрелых крыс показало, что после 30-минутной экспозиции анестетика количество структурно измененных нейронов возрастало в 2 раза, однако необратимых изменений (гибели) нейронов не наблюдалось. По-видимому, это связано, во-первых, с возрастом исследуемых особей и, во-вторых, с дозой и временем воздействия пропофола. Тем не менее, обнаруженные изменения могут указывать на негативное влияние наркоза на головной мозг даже вне критического периода его развития [24]. Принимая во внимание перечисленные факты, остается неясным, необходимо ли комбинировать препараты и методы или же предпочтительнее использование одного анестетика с разделением анестезиологических процедур во времени.

Принятые ранее определения «безопасный» и «уязвимый» периоды для нейронов головного мозга в свете данных последних работ могут быть подвергнуты сомнению. Так, если ранее 3–4-й год жизни для головного мозга человека считался рубежом, после которого негативное влияние общих анестетиков, вероятно, не отражается на дальнейшем развитии [25], то в более поздних работах предполагается наличие гораздо более широкого временного диапазона уязвимости мозга, по крайней мере у половозрелых особей мышей [26, 27]. При этом, вероятно, важен не столько возраст животного, сколько возраст самого нейрона в момент экспозиции анестетика, что может являться более четким предиктором нейродегенеративных изменений [5]. Подтверждением этой гипотезы могут служить данные R.D. Hofacer и соавт. [26], обнаруживших изофлоран-индуцированную дегенерацию гранулярных клеток зубчатой извилины гиппокампа при воздействии анестетиком ранее 18-го дня жизни нейронов. Проведенное нами экспериментальное исследование влияния тотальной внутрибрюшинной анестезии пропофолом на нейронную популяцию гиппокампа неполовозрелых крыс показало, что после 30 мин экспозиции анестетика количество структурно измененных нейронов возрастало в 2 раза, однако необратимых изменений (гибели) нейронов не наблюдалось. По-видимому, это связано с возрастом исследуемых особей, а также дозой и экспозицией пропофола. Тем не менее обнаруженные изменения могут указывать на негативное влияние наркоза на головной мозг даже вне критического периода его развития. В дополнение к этим результатам было показано существование различных временных окон для уязвимости разных регионов мозга в соответствии с пиком синаптогенеза в последних [28]. В нейрогенных нишах (субвентрикулярной зоне и зернистом слое зубчатой извилины гиппокампа), в ко-

торых происходит нейрогенез в мозге взрослых млекопитающих, в том числе человека, уязвимость может присутствовать на протяжении всей жизни, несколько снижаясь в пожилом возрасте [29]. В недавно опубликованной работе T. Kawano и соавт. [30] продемонстрировано увеличение концентрации нейровоспалительных маркеров (провоспалительных цитокинов) в гиппокампе старых особей крыс, а также наличие у них когнитивного дефицита на 7-й день после операции. Это согласуется с представленными выше данными и результатами других работ, в которых установлено, что именно нейровоспаление играет ключевую роль в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у взрослых и пожилых пациентов, хотя отражает лишь нейровоспалительные процессы в гиппокампе и связанные с этим специфические нарушения памяти и обучения, а не весь спектр КН при ПОКД [31–33]. Стоит упомянуть и то, что в ряде работ на животных было показано, что ингаляционные анестетики наряду с описанными выше эффектами увеличивают образование и агрегацию белка бета-амилоида и индуцируют гиперфосфорилирование и накопление тау-протеина, что характерно и для патогенеза болезни Альцгеймера [34–36]. Однако в очередной раз в обсервационных и ретроспективных исследованиях, целью которых было выяснить, увеличивает ли общая анестезия риск развития деменции у пожилых пациентов, получены неоднозначные, а порой и противоречивые результаты [37–40].

Таким образом, можно утверждать, что все применяемые сегодня в рутинной клинической практике общие анестетики оказывают нейротоксическое влияние на головной мозг во всех стадиях его развития и, вероятно, невозможно определить возраст, абсолютно безопасный для воздействия наркоза. В ряде эпидемиологических исследований показано, что общая анестезия в раннем детском возрасте в последующем вызывает нарушение обучения и языковые проблемы. У пациентов среднего и пожилого возраста применение наркоза связано с развитием транзиторных, а в ряде случаев стойких КН, являясь, вероятно, триггером нейродегенеративного процесса или прогрессирования существовавшего и до операции когнитивного дефицита. Безусловно, определить изолированно негативное влияние общих анестетиков в раннем и отдаленном периодах без учета воздействия операционной травмы, интраоперационных осложнений, болевого синдрома, основной и сопутствующей патологии невозможно. В связи с этим становится очевидным, что изучение патогенеза послеоперационных КН и определение оптимального варианта их периоперационной профилактики и коррекции — одна из важных проблем современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*. 1999 Jan 1;283(5398):70–4.
2. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003 Feb 1;23(3):876–82.
3. Paule MG, Li M, Allen RR, et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol*. 2011 Mar–Apr; 33(2):220–30. doi: 10.1016/j.ntt.2011.01.001. Epub 2011 Jan 15.
4. Sanders RD, Hassell J, Davidson AJ, Robertson NJ, Ma D. Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110 Suppl 1:i53–72. doi: 10.1093/bja/aet054. Epub 2013 Mar 29.
5. Lin EP, Soriano SG, Loepke AW. Anesthetic neurotoxicity. *Anesthesiol Clin*. 2014 Mar;32(1):133–55. doi: 10.1016/j.anclin.2013.10.003. Epub 2013 Dec 8.
6. Olney JW, Young C, Wozniak DF, et al. Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis: does it happen in humans? *Anesthesiology*. 2004 Aug;101(2):273–5.
7. Lee VW, de Kretser DM, Hudson B, Wang C. Variations in serum FSH, LH and testosterone

- levels in male rats from birth to sexual maturity. *J Reprod Fertil.* 1975 Jan;42(1):121-6.
8. Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand KJ. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology.* 2007 Sep;28(5):931-7. Epub 2007 Feb 15.
9. McCann ME, Soriano SG. Perioperative central nervous system injury in neonates. *Br J Anaesth.* 2012 Dec;109 Suppl 1:i60-i67. doi: 10.1093/bja/aes424.
10. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology.* 2007 Sep;107(3):427-36.
11. DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, et al. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009 Oct;21(4):286-91. doi: 10.1097/ANA.0b013e3181a71f11.
12. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg.* 2011 Nov;113(5):1143-51. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182147f42. Epub 2011 Mar 17.
13. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet.* 2009 Jun;12(3):246-53. doi: 10.1375/twin.12.3.246.
14. Sprung J, Flick RP, Wilder RT, et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009 Aug;111(2):302-10. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ad4f81.
15. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009 Apr;110(4):796-804. doi: 10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d.
16. Flick RP, Katusik SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics.* 2011 Nov;128(5):e1053-61. doi: 10.1542/peds.2011-0351. Epub 2011 Oct 3.
17. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology.* 2011 May;114(5):1076-85. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820e77a0.
18. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, et al. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics.* 2012 Sep;130(3):e476-85. doi: 10.1542/peds.2011-3822. Epub 2012 Aug 20.
19. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth.* 2010 Dec;105 Suppl 1:i61-8. doi: 10.1093/bja/aeq302.
20. Davidson AJ, McCann ME, Morton NS, et al. Anesthesia and outcome after neonatal surgery: the role for randomized trials. *Anesthesiology.* 2008 Dec;109(6):941-4. doi: 10.1097/ALN.0b013e31818e3f79.
21. Miller T, Park R, Sun L. Report of the Fourth PANDA Symposium on «Anesthesia and Neurodevelopment in Children». *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014 Oct;26(4):344-8. doi: 10.1097/ANA.0000000000000109.
22. Gleich SJ, Flick R, Hu D, et al. Neurodevelopment of children exposed to anesthesia: design of the Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study. *Contemp Clin Trials.* 2015 Mar;41:45-54. doi: 10.1016/j.cct.2014.12.020. Epub 2014 Dec 31.
23. Wei H, Liang G, Yang H. Isoflurane pre-conditioning inhibited isoflurane-induced neurotoxicity. *Neurosci Lett.* 2007 Sep 20;425(1):59-62. Epub 2007 Aug 11.
24. Лобов МА, Древал AA, Овезов АМ и др. Влияние пропофола на гиппокамп развивающегося мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(3):42-6. [Lobov MA, Dreval AA, Ovezov AM, et al. The effect of propofol on the hippocampus of the developing brain. 2013;7(3):42-6. (In Russ.)].
25. Dobbing J. The later development of the brain and its vulnerability. In: Davis JA, Dobbing J, editors. *Scientific Foundations of Paediatrics.* London: Heinemann Medical; 1991. P. 744-59.
26. Hofacer RD, Deng M, Ward CG, et al. Cell age-specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity. *Ann Neurol.* 2013 Jun;73(6):695-704. doi: 10.1002/ana.23892. Epub 2013 Jun 5.
27. Krzisch M, Sultan S, Sandell J, et al. Propofol anesthesia impairs the maturation and survival of adult-born hippocampal neurons. *Anesthesiology.* 2013 Mar;118(3):602-10. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182815948.
28. Deng M, Hofacer R, Jiang C, et al. Brain regional vulnerability to anaesthesia induced neuroapoptosis shifts with age at exposure and extends into adulthood for some regions. *Br J Anaesth.* 2014 Sep;113(3):443-51. doi: 10.1093/bja/aet469. Epub 2014 Jan 14.
29. Butti E, Cusimano M, Bacigaluppi M, Martino G. Neurogenic and non-neurogenic functions of endogenous neural stem cells. *Front Neurosci.* 2014 Apr 29;8:92. doi: 10.3389/fnins.2014.00092. eCollection 2014.
30. Kawano T, Eguchi S, Iwata H, et al. Impact of Preoperative Environmental Enrichment on Prevention of Development of Cognitive Impairment following Abdominal Surgery in a Rat Model. *Anesthesiology.* 2015 Jul;123(1):160-70. doi: 10.1097/ALN.0000000000000697.
31. Hovens IB, van Leeuwen BL, Nyakas C, et al. Postoperative cognitive dysfunction and microglial activation in associated brain regions in old rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2015 Feb;118:74-9. doi: 10.1016/j.nlm.2014.11.009. Epub 2014 Nov 21.
32. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001 Mar;45(3):275-89.
33. Овезов АМ, Князев АВ, Пантелева МВ и др. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(2):61-6. [Ovezov AM, Knyazev AV, Panteleeva MV, et al. Postoperative encephalopathy: Pathophysiological and morphological bases of its prevention under general anesthesia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(2):61-6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-61-66>
34. Perucho J, Rubio I, Casarejos MJ, et al. Anesthesia with isoflurane increases amyloid pathology in mice models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(4):1245-57. doi: 10.3233/JAD-2010-1318.
35. Run X, Liang Z, Zhang L, et al. Anesthesia induces phosphorylation of tau. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(3):619-26. doi: 10.3233/JAD-2009-1003.
36. Zhang B, Dong Y, Zhang G, et al. The inhalation anesthetic desflurane induces caspase activation and increases amyloid betaprotein levels under hypoxic conditions. *J Biol Chem.* 2008 May 2;283(18):11866-75. doi: 10.1074/jbc.M800199200. Epub 2008 Mar 6.
37. Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(2):201-16. doi: 10.3233/JAD-2011-101680.
38. Chen PL, Yang CW, Tseng YK, et al. Risk of dementia after anaesthesia and surgery. *Br J Psychiatry.* 2014 Mar;204(3):188-93. doi: 10.1192/bjp.bp.112.119610. Epub 2013 Jul 25.
39. Steinmetz J, Siersma V, Kessing LV, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study. *Br J Anaesth.* 2013 Jun;110 Suppl 1:i92-7. doi: 10.1093/bja/aes466. Epub 2012 Dec 28.
40. Arora SS, Gooch JL, GarcTa PS. Postoperative cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, and anesthesia. *Int J Neurosci.* 2014 Apr;124(4):236-42. doi: 10.3109/00207454.2013.833919. Epub 2013 Sep 27.

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.

Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тер-Ованесова Н.Э., Тараповская А.В.

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

Клинический спектр недементных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения

Важной задачей неврологии является улучшение диагностики хронических прогрессирующих дегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга — выявление их самых ранних стадий. В статье приведены современные представления о недементных этапах церебральных заболеваний: умеренных, легких и субъективных когнитивных нарушениях. Охарактеризованы их распространенность, клинические особенности и варианты, а также международные диагностические критерии. Обоснована целесообразность максимально раннего начала нейропротективной терапии для предотвращения деменции. Обсуждается методология проведения нейропротективной терапии, приведены данные о долгосрочном эффекте прерывистых курсов вазотропного и нейрометаболического препарата танакан.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; профилактика деменции; нейропротективная терапия.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО, Тер-Ованесова НЭ, Тараповская АВ. Клинический спектр недементных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):83–91.

The clinical spectrum of non-dementia cognitive impairment: Subjective mild-to-moderate disorders

Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O., Ter-Ovanesova N.E., Tarapovskaya A.V.

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

The important task of neurology is to improve the diagnosis of chronic progressive degenerative and vascular brain diseases — to detect them at the earliest stages. The paper presents current views on the non-dementia stages of brain diseases: moderate, mild, and subjective cognitive impairments. It sets forth data on their prevalence and clinical features and types, as well as international diagnostic criteria. There is evidence for the expediency of the earliest neuroprotective therapy to prevent dementia. A methodology for neuroprotective therapy is discussed; the available data on the long-term effect of intermittent treatment cycles with the vasotropic and neurometabolic drug tanakan are given.

Key words: cognitive impairments; dementia prevention; neuroprotective therapy.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO, Ter-Ovanesova NE, Tarapovskaya AV. The clinical spectrum of non-dementia cognitive impairment: Subjective mild-to-moderate disorders. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):83–91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-83-91>

В последние десятилетия одним из основных направлений исследований в области поведенческой неврологии стала разработка методологии максимально ранней диагностики церебральных заболеваний с клинической картиной прогрессирующих когнитивных нарушений (КН). В настоящее время общепризнано, что развитию деменции как при нейродегенеративных, так и при сосудистых заболеваниях головного мозга предшествует длительный период бессимптомного, а затем малосимптомного течения. Слабоумие развивается лишь в финальных стадиях патологического процесса, когда компенсаторные возможности головного мозга уже исчерпаны. Вероятно, этим объясняется достаточно скромный и преимущественно симптоматический эффект современной протимодемментной терапии. Между тем очевидно, что нейропротективные стратегии, целью которых является предотвращение тяжелого поражения го-

лового мозга, могут быть эффективны лишь в начальных стадиях церебральных заболеваний, до развития выраженных нарушений, а в идеале и вовсе до развития клинической симптоматики.

Синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН)

Термин и диагностические критерии синдрома УКН (mild cognitive impairment, МСИ) были предложены в 1999 г. специалистами из клиники Мейо (США) как альтернатива диагнозу «возрастные нарушения памяти» (age associated memory impairment, ААМІ), или «связанное с возрастом когнитивное снижение» (aging associated cognitive decline, AACD), который широко использовался в 80–90 гг. в западных странах [1]. В то время считалось, что небольшое мнематическое и/или когнитивное снижение у пожилых лиц мо-

Таблица 1. Сравнительная характеристика КН в ранних стадиях дементирующих заболеваний

БА	Сосудистые КН	Дегенеративный процесс с тельцами Леви	Лобно-височная дегенерация
Преобладают нарушения памяти	Брадифрения, снижение интеллектуальной гибкости (инертность)	Зрительно-пространственные расстройства	Снижение социального интеллекта, недостаточность контроля (импульсивность)

жет быть связано с физиологическим старением и «нормальными» возрастными изменениями. Однако наблюдения за пациентами с «возрастными» КН показали, что у большинства из них со временем развивалась полная клиническая картина деменции альцгеймеровского типа.

Действительно, естественные инволютивные изменения головного мозга могут вызывать лишь клинически незначимые дефицит концентрации внимания и уменьшение темпа познавательной деятельности. Эти изменения вполне компенсируются жизненным опытом и практически никогда не являются самостоятельным поводом для обращения к врачу. В то же время несомненные, но мягкие и малопрогрессирующие нарушения памяти при отсутствии других КН и нормальном неврологическом статусе чаще всего ассоциированы с продромальной стадией болезни Альцгеймера (БА).

Другие вызывающие КН заболевания, такие как хроническая недостаточность мозгового кровообращения, дегенеративный процесс с тельцами Леви, лобно-височная дегенерация и др., также начинаются постепенно, с бессимптомных или малосимптомных стадий. Однако в отличие от БА первым когнитивным симптомом при других церебральных заболеваниях являются не нарушения памяти, а изменения иных высших мозговых функций (табл. 1).

Согласно Американской классификации психических заболеваний V пересмотра, предлагаются следующие диагностические критерии для синдрома «умеренного нейрокогнитивного расстройства» (mild neurocognitive disorder) [2]:

- небольшое снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача; нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой.

- КН не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе в сложных ее видах, например при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Пациент остается независимым, однако повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей.

- КН не вызваны делирием.

- КН не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией.

В настоящее время, в зависимости от нозологической принадлежности, выделяют 4 клинических варианта синдрома УКН. При этом амнестический монофункциональный вариант (страдает только память) предположительно связан с продромальным периодом БА (рис. 1) [3].

Центральное место в диагностике синдрома УКН занимают нейропсихологические методы исследования. Как видно из приведенных диагностических критериев, диагноз правомерен при нейропсихологическом подтверждении когнитивных жалоб пациента и отсутствии ограничений в повседневной жизни (деменции). При этом диагностические критерии не указывают, какие именно нейропсихологические методики следует использовать для верификации диагноза. Свобода в выборе нейропсихологической методики неизбежно ведет к противоречиям при установлении диагноза, так как различные методики характеризуются разной степенью чувствительности, специфичности и воспроизводимости. Поэтому в зависимости от выбранного теста даже один и тот же пациент может быть признан соответствующим возрастной норме или имеющим синдром УКН. Очевидно, что такое положение вещей не может удовлетворить клинициста. Поэтому для международного научного сообщества представляется целесообразным в будущем определиться с набором рекомендуемых диагностических методик. Пока же большинство специализированных центров по изучению и лечению КН исходят из своего собственного опыта использования различных диагностических тестов и нормативных данных.

Из-за отсутствия унифицированных рекомендаций в отношении диагностических нейропсихологических методик в настоящее время существует очень широкий разброс эпидемиологических данных о распространенности син-



Рис. 1. Клиническая классификация УКН [3]

Таблица 2. Распространенность синдрома УКН среди пожилых, по данным эпидемиологических исследований [4–13]

Название исследования и/или страна	Число пациентов	Возраст, годы	Распространенность УКН, %
США [5]	2212	>65	23,4
Финляндия [6]	806	60–76	5,3
Cardiovascular Health Study, США [7]	1690	≥75	22
Monongahela Valley Independent Elders Survey, США [8]	1248	≥65	3,2
Итальянское долговременное исследование старения [9]	2830	65–84	16,1
Австрия [10]	697	75	24,3
США [11]	2364	≥65	21,8
Швеция [12]	379	75–95	11,1
Aging, Demographics and Memory Study, США [13]	856	≥71	22,2
Mayo Clinic Study of Aging, США [4]	3000	70–89	14,8

дрома УКН среди пожилых лиц. Его частота варьирует от 3 до 24% у лиц старше 60 лет [4–13] (табл. 2). При этом, согласно одному из наиболее крупных исследований (Mayo Clinic Study of Ageing), соотношение амнестического типа и других вариантов УКН составляет 2:1 [4].

В исследовании ПРОМЕТЕЙ, выполненном в Российской Федерации, частота недементных КН составила 44% [14]. Столь существенное различие с международными данными обусловлено характером исследования. В отличие от международных испытаний ПРОМЕТЕЙ не был сплошным и популяционным. Когнитивные функции в рамках данного исследования оценивались лишь у пациентов пожилого возраста, пришедших на амбулаторный прием к неврологу. Очевидно, что в подобной выборке распространенность КН может и должна быть существенно большей, чем в популяции в целом.

Риск развития деменции у пациентов с синдромом УКН составляет от 3 до 26% [10, 15–18]. Наиболее высок риск скорого развития слабоумия у пациентов более пожилого возраста, при низких результатах нейропсихологических тестов, у носителей патологического гена *АПОЕ4* и при наличии атрофии медиальных отделов височных долей по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [19, 20].

Среди проспективных лонгитудинальных¹ исследований синдрома УКН особого внимания заслуживает крупный международный проект «Нейровизуализация при БА» (Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative). Целью данного проекта было исследование динамики клинических, нейрорадиологических и нейрохимических показателей у пациентов с недементными стадиями церебральных заболеваний. В исследование вошли 200 пожилых лиц с нормальными для соответствующего возраста когнитивными показателями, 400 пациентов с амнестическим типом синдрома УКН и 200 пациентов с БА и легкой деменцией. Исследование продолжается, однако уже сегодня представлены некоторые его промежуточные результаты.

Так, показано, что ежегодный риск развития синдрома УКН у пожилых лиц с нормальными когнитивными функциями составляет 3% в год, а риск развития деменции у пациентов с амнестическим типом УКН достигает 26% в год. В то же время у 4% пациентов с изначальным диагнозом УКН нейропсихологические показатели в течение года нормализуются [20, 21]. Регресс нейропсихологических расстройств в этих случаях может быть связан с обратимым характером страдания (например, дисметаболические или психогенные нарушения) или с недостаточной воспроизводимостью используемых диагностических методик.

По данным немногочисленных патоморфологических исследований, в основе синдрома УКН чаще всего лежат начальные стадии БА [22, 23]. По мнению американских авторов, этому соответствует преобладание амнестического типа УКН среди других вариантов данного синдрома. Впрочем, соотношение различных вариантов синдрома УКН в разных регионах мира может существенно различаться. Предполагается, что в российской популяции низкая приверженность лечению артериальной гипертензии, других сердечно-сосудистых заболеваний, высокая заболеваемость инсультом могут приводить к существенному увеличению доли сосудистых КН. Действительно, по данным лаборатории нарушений памяти Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, сосудистая патология головного мозга обуславливает 61% УКН в пожилом возрасте. При этом соотношение сосудистого и предположительно дегенеративного типа УКН составляет 1:3. Эти результаты были получены на основании анализа базы данных, включающей 1395 первичных пациентов, проконсультированных на специализированном амбулаторном приеме в лаборатории нарушений памяти с 2003 по 2010 г. [24].

В повседневной российской неврологической практике большинству пациентов с синдромом УКН сосудистой этиологии устанавливают диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ) или синонимичный диагноз: «хроническая ишемия мозга», «гипертоническая энцефа-

¹ Лонгитудинальное исследование — продольное исследование, наблюдение за группой больных в течение длительного времени.

лопатия» и др. По данным Н.Н. Яхно и соавт. [25, 26], КН представляют собой ядро клинической картины ДЭ и выявляются уже в ранних стадиях этого неврологического расстройства. При этом в 57% случаев ДЭ I или II стадии КН соответствуют диагностическим критериям синдрома УКН [26, 27]. Нейропсихологический анализ сосудистого типа УКН выявляет в качестве наиболее специфических его черт снижение активности когнитивных процессов (так называемая брадифрения, или замедленность мышления), снижение концентрации внимания, трудности переключения внимания или перехода с одного этапа когнитивной программы на следующий (когнитивная инертность, персеверации), снижение когнитивного контроля (повышенная отвлекаемость, импульсивность, снижение критики). Нарушения памяти выражены в умеренной степени и связаны преимущественно с недостаточностью активного воспроизведения при сохранной способности к запоминанию информации. Первичные нарушения гнозиса, праксиса и речи, как правило, отсутствуют. Такой тип нарушений в целом соответствует типу, описанному при «подкорковых» КН [26, 27].

В то же время у существенной части (более 40%) пациентов с диагнозом ДЭ и синдромом УКН, по данным Н.Н. Яхно и соавт. [27], отмечаются более выраженные нарушения памяти. При этом в их структуре можно определить признаки первичной недостаточности запоминания, характерной для БА. Наличие такого типа нарушений памяти указывает на то, что в части случаев ДЭ с синдромом УКН имеется сочетание сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга. Сходные данные были получены у пациентов после ишемического инсульта: приблизительно в трети случаев постинсультного синдрома УКН выявлялись признаки первичной недостаточности запоминания [28]. По данным О.В. Успенской и Н.Н. Яхно [29], М.А. Чердак и соавт. [30], наличие указанного типа мнестических расстройств в большинстве случаев сочетается со специфичными для БА изменениями в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), в том числе у пациентов после перенесенного инсульта. Все это свидетельствует о существенном вкладе нейродегенеративной патологии в формирование КН у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Синдром легких КН

УКН не лишают пациента независимости и самостоятельности, однако представляют собой клинически очерченный синдром. При этом нарушения заметны как для самого пациента, что выражается в соответствующих жалобах, так и для окружающих, подтверждаются данными объективных методов исследования и в большинстве случаев носят воспроизводимый характер. Допускается, что пациент из-за КН может испытывать пока еще преодолимые трудности в повседневной жизни. Таким образом, речь идет о достаточно развернутой клинической картине, которая, как и деменция, формируется далеко не сразу. Логично предположить, что до формирования синдрома УКН могут присутствовать отдельные когнитивные симптомы, возможно, нестойкие и не влияющие на повседневную жизнь, но заметные для самого пациента.

Такое предположение подтверждается результатами исследований. Так, по данным А.Б. Локшиной и В.В. Заха-

рова [27], Н.Н. Яхно и соавт. [31], 32% пациентов с ДЭ I или II стадии имеют отдельные субъективные и/или объективные когнитивные симптомы, хотя клиническая картина в целом у них не соответствует общепринятым диагностическим критериям УКН. Сходные данные были получены у пациентов с КН после черепно-мозговой травмы и при болезни Паркинсона [32, 33].

Согласно предложению академика Н.Н. Яхно [34, 35], наряду с выраженными и умеренными КН следует выделять стадию *легких* КН.

Классификация КН по выраженности (по Н.Н. Яхно)

Тяжелые КН приводят к формированию частичной, а при прогрессировании — и к полной зависимости от посторонней помощи. О тяжелых КН можно говорить, если у пациента имеются непреодолимые трудности в одной или нескольких сферах: в профессиональной деятельности, при взаимодействии с другими лицами (в том числе с лечащим врачом), в быту или при самообслуживании.

УКН вызывают субъективное беспокойство и обычно заметны для окружающих. УКН представляют собой очевидный клинический синдром, могут негативно влиять на сложные виды деятельности. В то же время пациент остается независимым и самостоятельным в большинстве жизненных ситуаций, в том числе на работе и в повседневном общении.

Легкие КН представляют собой отдельные когнитивные симптомы, которые выявляются только при тщательном нейропсихологическом исследовании (т. е. не видны при использовании простых скрининговых шкал), не формируют клинически очерченного синдрома и не оказывают негативного влияния на повседневную деятельность, в том числе наиболее сложные ее виды.

Широкие эпидемиологические исследования распространенности легких КН не проводились, и едва ли возможны, так как для выявления легких КН необходимо расширенное нейропсихологическое тестирование, которое отнимает много времени и сил. Очевидно, что такое тестирование невозможно осуществить в рамках популяционного эпидемиологического исследования. Также на сегодняшний день отсутствуют данные динамических наблюдений за пациентами с легкими КН, которые указывали бы на риск их перехода в более выраженные.

Синдром субъективных КН

Самым ранним клиническим проявлением заболевания, приводящего к КН, могут быть так называемые субъективные КН (синонимы — субъективные нарушения памяти, субъективные жалобы когнитивного характера). Диагноз «субъективные КН» правомерен в том случае, если имеются жалобы когнитивного характера, но нет объективного подтверждения этих жалоб с помощью нейропсихологических методов. При этом зачастую повышенная забывчивость представляет собой весьма актуальную для самого пациента проблему, с которой он активно обращается за помощью к врачам. В то же время пациенты с субъективными КН полностью сохраняют независимость и самостоятельность в повседневной жизни; жалобы на когнитивное снижение не привлекают внимания окружающих (родственников, сослуживцев и др.). Ниже приведены Международные диагностические критерии синдрома субъективных КН [36].

Диагностические критерии синдрома субъективных КН (Subjective cognitive decline initiative working group-2014 [36]):

- жалобы на стойкое ухудшение по сравнению с прошлым умственной работоспособности, возникшее без видимой причины;
- отсутствие отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики БА и других дементирующих заболеваний с КН;
- отсутствие связи когнитивных жалоб с установленным диагнозом неврологического или психиатрического заболевания или интоксикацией.

С нашей точки зрения, преимущественно субъективный характер КН у ряда пациентов может иметь следующие объяснения.

Методологические трудности нейропсихологического подтверждения диагноза. Как уже говорилось выше, сегодня отсутствуют общепринятые рекомендации по использованию конкретных нейропсихологических методик для объективизации когнитивного снижения. Как следствие, могут использоваться тесты различной степени чувствительности, специфичности и воспроизводимости. При использовании тестов с низкой чувствительностью начальные изменения в когнитивной сфере могут оставаться незамеченными и пациенту ошибочно будет установлен диагноз «субъективные КН», в то время как более корректно было бы расценить их как «легкие».

Высокий преморбидный когнитивный уровень пациента. В этом случае, снижаясь по сравнению с *индивидуальным* (высоким) уровнем, когнитивные показатели пациента первое время будут формально оставаться в пределах *среднестатистического* возрастного норматива. Так как в процессе нейропсихологического исследования используются среднестатистические нормативы, то когнитивное снижение может какое-то время оставаться неподтвержденным, т. е. «субъективным».

Как известно, в самых начальных стадиях нейродегенеративного или цереброваскулярного заболевания клиническая симптоматика отсутствует из-за больших компенсаторных возможностей головного мозга. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, церебральный компенсаторный резерв также прогрессивно уменьшается. Таким образом, снижение церебрального резерва развивается до формирования клинической симптоматики. С нашей точки зрения, снижение церебрального резерва до развития стойких КН может проявляться снижением *толерантности* к умственным нагрузкам. В таком случае пациенту будет труднее, чем раньше, справляться с повышенными нагрузками, особенно в состоянии утомления или эмоционального стресса. Это будет отражаться в жалобах пациента, но не может быть зафиксировано с помощью стандартных нейропсихологических методик, в том числе достаточно чувствительных. Сказанное пока носит характер гипотезы и нуждается в подтверждении. Поэтому в настоящее время весьма активно ведутся разработки методологии («интеллектуальный тредмил»), которая позволила бы оценить степень *толерантности* к умственным нагрузкам.

Жалобы когнитивного характера могут высказывать пациенты без органического церебрального заболевания, в том числе наиболее ранних его стадий. В этом случае жалобы обусловлены высоким уровнем тревоги. Такие пациенты обычно выражают повышенное беспокойство по поводу не-

значительной ситуационно обусловленной забывчивости. Например, человек плохо организовавший свою трудовую деятельность не помнит, что куда положил или что запланировал сделать. Или пациент, не имеющей сильной внутренней мотивации, жалуется на то, что не может освоить новое дело или новую информацию (например, выучить иностранный язык). К условно «нормальным» дисмнемическим симптомам относятся жалобы «не помню, зачем пришел в комнату», «забыл фамилию человека, которого прекрасно знаю» и др.

Таким образом, жалобы когнитивного характера должны быть внимательно выслушаны лечащим врачом, даже если они не подтверждаются с помощью объективных методов исследования. Важно помнить, что при заболеваниях, приводящих к КН, *жалобы опережают объективную симптоматику*. Поэтому только жалобы пациента, даже в отсутствие объективного их подтверждения с помощью нейропсихологических методов исследования, являются основанием для проведения профилактической нейропротективной терапии.

В то же время жалобы без объективного подтверждения не могут служить основанием для нозологического диагноза. В таких случаях клинический диагноз формируется в процессе динамического наблюдения за пациентом. Данные Международных исследований свидетельствуют о том, что риск развития заболеваний, приводящих к КН, у пациентов с субъективными КН выше, чем в среднем в популяции, но далеко не абсолютен. Также у пациентов с субъективными КН достоверно чаще, чем в среднем в популяции, выявляются биомаркеры церебрального амилоидоза — соответствующие изменения при позитронно-эмиссионной томографии и исследовании цереброспинальной жидкости [36].

Современные подходы к терапии недементных КН

В лечении КН, не достигающих выраженности деменции, используются препараты с нейропротективными свойствами, которые могут приостановить или замедлить течение основного патологического процесса. Нейропротективные препараты показаны при любом клиническом варианте КН без деменции: при синдроме УКН, легких и субъективных КН, при этом лекарственная терапия должна удовлетворять следующим требованиям:

- уменьшать не только выраженность КН, но и риск или темп их прогрессирования, так как главная опасность недементных КН — высокий риск развития деменции в обозримом будущем;
- иметь широкий спектр нейропротективных эффектов в отношении как цереброваскулярной, так и нейродегенеративной патологии; это обусловлено объективными трудностями точной нозологической диагностики церебральных заболеваний на додементной стадии и большим числом коморбидных состояний (смешанные сосудисто-дегенеративные КН);
- оказывать не только терапевтическое, но и профилактическое действие при использовании у лиц без КН, но с соответствующими жалобами, которые указывают на высокий риск развития таких нарушений в будущем (субъективные КН);
- воздействовать (желательно) также на эмоциональную сферу, так как у большинства пациентов недементные

Таблица 3. Заболеваемость деменцией на фоне длительной терапии танаканом по сравнению с плацебо: результаты исследования GuidAge [45]

Подгруппа пациентов	Танакан, п/%	Плацебо, п/%	p
В целом	64 из 1406/4,3	73 из 1414/5,2	Нд.
Получавшие терапию длительно (не менее 4 лет)	15 из 947/1,58	29 из 966/3,0	0,03
Мужчины	14 из 480/2,9	32 из 460/7,0	0,007
Гипертоники	28 из 794/3,5	41 из 773/5,3	0,07
ИМТ >27	19 из 539/3,5	32 из 534/6,0	0,07

Примечание. Нд — недостоверно; ИМТ — индекс массы тела.

КН ассоциированы с тревожно-депрессивными расстройствами, а ряде случаев обусловлены ими;

- быть безопасной при длительном применении и обладать долговременным эффектом при назначении прерывистыми курсами.

В настоящее время нет ни одного лекарственного препарата с абсолютно доказанным нейропротективным эффектом. Однако весьма вероятно наличие нейропротективных свойств у некоторых нейрометаболических препаратов, которые активно используются в российской неврологической практике. Так, полностью удовлетворяет приведенным выше требованиям к нейропротективной терапии стандартный экстракт листьев реликтового дерева Гинкго Билобы EGb 761 (танакан). Основные действующие вещества EGb 761 — флавоновые гликозиды, терпеновые вещества и гинголиды, которые обладают как вазотропными, так и нейрометаболическими свойствами [37, 38]. Препарат блокирует фосфодиэстеразу гладких мышц сосудистой стенки, вызывая периферическую вазодилатацию преимущественно в пораженных микрососудах (артериолах, капиллярах, венах). На фоне применения танакана отмечается также ингибирование фактора активации тромбоцитов, что приводит к уменьшению склеивания и увеличению деформируемости форменных элементов крови и в результате — к улучшению реологических свойств крови [39]. Положительный нейрометаболический эффект танакана обусловлен его сильным антиоксидантным эффектом, который был продемонстрирован в многочисленных экспериментальных работах [40, 41]. Перекисное окисление липидов представляет собой универсальный конечный механизм повреждения нейронов как при нейродегенеративном процессе, так и при ишемии и гипоксии. Усиление процессов перекисного окисления липидов неизбежно происходит по мере старения живых существ. В эксперименте показан также антиамилоидный эффект препарата, что делает обоснованным и целесообразным его применение в ранних стадиях БА [42, 43]. К тому же препарат оказывает мягкое антидепрессивное действие, которое наблюдалось у пожилых пациентов с депрессией на фоне цереброваскулярной недостаточности [44].

Эффективность танакана при недементных КН изучалась в рамках масштабного проспективного рандомизированного исследования GuidAge (Ginkgo biloba Usefulness on the Incidence of Age-related dementia), в котором 2820 пациентов старше 70 наблюдались в течение 5 лет на фоне применения танакана или плацебо. Критериями отбора пациентов были субъективные КН или объективные нарушения, не достигающие стадии деменции (легкие КН или УКН).

Заранее заявленная конечная точка исследования — снижение заболеваемости деменцией в общей популяции пациентов, получавших танакан, не достигнута. Однако анализ подгрупп показал, что применение танакана достоверно уменьшает число новых случаев слабоумия у пациентов мужского пола и независимо от пола при длительности лечения не менее 4 лет (табл. 3) [45].

В этом исследовании пожилые пациенты использовали танакан непрерывно в течение нескольких лет. В настоящее время длительная нейропротективная терапия представляется более предпочтительной, чем традиционные для отечественной неврологии прерывистые курсы, так как в большей мере соответствует имеющимся представлениям о патогенезе заболеваний, вызывающих КН, и механизмах действия лекарственных средств. Однако непрерывная терапия не всегда возможна в реальной практике из-за опасности полипрагмазии, а также по экономическим и психологическим (пациенту трудно решиться принимать препарат «всю оставшуюся жизнь») причинам. Поэтому использование прерывистой терапии представляется допустимым лишь в случаях доказанного долговременного сохранения эффекта после окончания курса лечения.

Долговременный эффект курса лечения танаканом у пациентов с ранними проявлениями цереброваскулярной недостаточности был изучен С.Л. Тимербаевой и соавт. [46]. В этом исследовании 34 пациента в возрасте от 45 до 65 лет с диагнозом начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга получали танакан в дозе 120 мг/сут в течение 3 мес. Клиническую эффективность препарата анализировали с помощью клинических неврологических, нейропсихологических (тесты на память и внимание) и электрофизиологических методов (количественный анализ электроэнцефалограммы, исследование когнитивного вызванного потенциала Р300). Было показано, что улучшение когнитивных показателей и биоэлектрической активности головного мозга, отмеченное после курса лечения, сохраняется в течение последующих 6–11 мес. О сохраняющемся на протяжении 6–12 мес после курса лечения терапевтическом эффекте танакана сообщают также Н.Л. Кунельская и соавт. [47] и О.В. Зайцева [48]. В этих работах танакан использовали для лечения шума в ушах при нейросенсорной тугоухости [47] и в качестве метаболической поддержки вестибулярной реабилитации у пациентов с головокружением [48]. Таким образом, танакан можно назначать прерывистыми курсами с интервалом в 6–12 мес.

Весьма интересны результаты ретроспективного анализа пациентов, проживающих на юге Франции, которых

наблюдали в условиях реальной клинической практике в течение 20 лет (исследование RAQIUD) [49]. Длительность этого наблюдения делает его уникальным среди работ подобного рода. В исследовании RAQIUD принимали участие 3777 пациентов старше 65 лет. Оценка когнитивного статуса проводилась нейропсихологом на момент включения в исследование и далее через 1, 3, 5, 8, 10, 13, 15, 17 и 20 лет. Исследование RAQIUD не носило интервенционного характера: препараты назначались лечащими врачами в реальной клинической практике по обычным показаниям. При этом 589 пациентов во время хотя бы одного визита сообщили, что принимают танакан, 149 — пирацетам, 63 — танакан и пирацетам, а 2874 пациента не получали в течение всего срока наблюдения ни сосудистой, ни нейрометаболической терапии.

20-летнее наблюдение за пациентами показало, что когнитивные функции в целом имели неоспоримую тенденцию к снижению. В среднем это снижение составило 3–4 балла по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), что является клинически значимым. Темпы когнитивного снижения достоверно зависели от характера проводимой терапии. Максимальными они были в группе пирацетама, а минимальными — в группе танакана (рис. 2). Пациенты из группы, не получавшей сосудисто-метаболической терапии, заняли промежуточное положение. Важно отметить, что в группе танакана даже через 20 лет наблюдения показатель КШОПС оставался >24 баллов, т. е. был выше показателя, который формально соответствует диагнозу деменции [49]. Поэтому результаты исследования RAQIUD также свидетельствуют о долговременном эффекте танакана: пациенты, которые на протяжении 20 лет хотя бы один раз принимали танакан, имели более высокие показатели

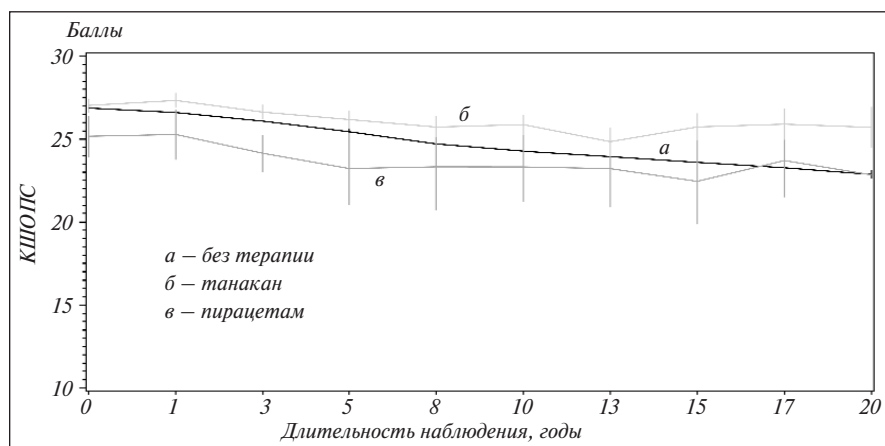


Рис. 2. Динамика показателей КШОПС в разных терапевтических группах, по данным исследования RAQIUD [49]

когнитивных функций после окончания столь длительного наблюдения.

Важное место в ведении пациентов с недементными КН занимают немедикаментозные методы. Показано, что регулярные физические упражнения [50], активная интеллектуальная деятельность [51] и оптимизация рациона [52] в среднем возрасте способствуют уменьшению риска возникновения КН и деменции в пожилом и старческом возрасте. Есть также сообщения о вероятном профилактическом эффекте в отношении деменции антигипертензивной терапии у пациентов, страдающих артериальной гипертензией [53].

Таким образом, ранняя диагностика церебральных заболеваний (в идеале до развития клинически явной очерченной симптоматики) на стадии легких или субъективных КН открывает больше перспектив для нейропротективной терапии. При этом основной нейропротективной стратегией может быть использование препаратов широкого спектра действия, оказывающих долговременный эффект как при цереброваскулярной, так и при нейродегенеративной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Petersen RS, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999 Mar;56(3):303–8.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. 5th edition (DSM-V). Washington D.C., London, England; 2013. 947 P.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004 Sep;256(3):183–94.
- Roberts RO, Geda YE, Knopman D, et al. The Mayo clinic study of aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology.* 2008;30(1):58–69. doi: 10.1159/000115751. Epub 2008 Feb 7.
- Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from Indianapolis study of health and aging. *Neurology.* 2001 Nov 13;57(9):1655–62.
- Hanninen T, Hallikainen M, Toumainen S, et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand.* 2002 Sep;106(3):148–54.
- Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol.* 2003 Oct;60(10):1385–9.
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiological study. *Neurology.* 2004 Jul 13;63(1):115–21.
- DiCarlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology.* 2007 May 29;68(22):1909–16.
- Fisher P, Jungwirth S, Zehetmayer S, et al. Conversion of subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurology.* 2007 Jan 23;68(4):288–91.
- Mannly JJ, Tang MX, Schupf N, et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in multiethnic community. *Ann Neurol.* 2008 Apr;63(4):494–506. doi: 10.1002/ana.21326.
- Palmer K, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in general population: occurrence and progression to Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008 Jul;16(7):603–11. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181753a64.
- Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 18;148(6):427–34.
- Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;11(2):27–32. [Zakharov VV. National program for research on the epidemiology and therapy of cognitive disorders in the elderly]

- («Prometheus»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(2):27-32. (In Russ.).
15. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs community based cohorts. *Arch Neurol*. 2009 Sep;66(9):1151-7. doi: 10.1001/archneurol.2009.106.
 16. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al. Vascular risk factors, incidence of MCI and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1882-91.
 17. Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Lyketsos CG, et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):229-34.
 18. Ravaglia G, Forti P, Montesi F, et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jan;56(1):51-8. Epub 2007 Nov 20.
 19. Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, et al. Mild cognitive impairment: 10 years later. *Arch Neurol*. 2009 Dec;66(12):1447-55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266.
 20. Petersen RC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Curr Alzheimer Res*. 2009 Aug;6(4):324-30.
 21. Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. In: *Neuroimaging clinics of North America: Alzheimer's disease: 100 years of progress*. Petrella JR, Doraiswamy PM, editors. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 869-77.
 22. Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, et al. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2006 Jan;63(1):38-46.
 23. Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, et al. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer's pathology and cerebral infarctions. *Neurology*. 2005 Mar 8;64(5):834-41.
 24. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ аботы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):30-5. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;4(2):30-5. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-378>
 25. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(3):10-9. [Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Correlation of clinical and MRI data with discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;6(3):10-9. (In Russ.).]
 26. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13-7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. The syndrome of moderate cognitive disorders in discirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13-7. (In Russ.).]
 27. Локшина АБ, Захаров ВВ. Лёгкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврологический журнал*. 2006;11(Приложение 1):57-63. [Lokshina AB, Zakharov VV. Light and moderate cognitive disorders in discirculatory encephalopathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(S1):57-63. (In Russ.).]
 28. Вахнина НВ, Никитина ЛЮ, Парфенов ВА. Постинсультные когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;22(Приложение 1):16-21. [Vakhnina NV, Nikitina LYu, Parfenov VA. Post-stroke cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;22(S1):16-21. (In Russ.).]
 29. Успенская ОВ, Яхно НН. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрхимическое исследование). *Неврологический журнал*. 2009;14(3):37-40. [Uspenskaya OV, Yakhno NN. The effect of memantine on cognitive functions of patients with the amnesic variant of the syndrome of moderate cognitive disorders (clinical-psychological and neurochemical study). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2009;14(3):37-40. (In Russ.).]
 30. Чердак МА, Парфенов ВА, Вахнина НВ. Дифференциальный диагноз постинсультных нервно-психических расстройств. *Неврологический журнал*. 2013;18(2):20-7. [Cherdak MA, Parfenov VA, Vakhnina NV. The differential diagnosis of post-stroke neuropsychiatric disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2013;18(2):20-7. (In Russ.).]
 31. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Клиническая геронтология*. 2005;11(9):38-9. [Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Light and moderate cognitive disorders in discirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(9):38-9. (In Russ.).]
 32. Дроздова ЕА, Захаров ВВ. Когнитивные функции в остром периоде сотрясения головного мозга. *Неврологический журнал*. 2012;17(2):15-21. [Drozdova EA, Zakharov VV. Cognitive functions in the acute period of cerebral concussion. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012;17(2):15-21. (In Russ.).]
 33. Захаров ВВ, Ярославцева НВ, Яхно НН. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2003;8(2):11-6. [Zakharov VV, Yaroslavtseva NV, Yakhno NN. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2003;8(2):11-6. (In Russ.).]
 34. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006;11(Приложение 1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive disorders in neurological clinic. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(S1):4-12. (In Russ.).]
 35. Яхно НН, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные нарушения у пожилых. *Терапевтический архив*. 2006;78(1):80-3. [Yakhno NN, Zakharov VV. Light and moderate cognitive disorders in elderly. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;78(1):80-3. (In Russ.).]
 36. Jessen F, Amariglio RE, van Bortel M, et al. (Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
 37. Захаров ВВ. Применение танакана в нейрогеронтологической практике. *Неврологический журнал*. 1997;(5):42-9. [Zakharov VV. The use of tanakan in neurogeriatric practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 1997;(5):42-9. (In Russ.).]
 38. Захаров ВВ, Яхно НН. Применение танакана при нарушении мозгового и периферического кровообращения. *Русский Медицинский Журнал*. 2001;9(15):645-9. [Zakharov VV, Yakhno NN. The use of tanakan in cerebral and peripheral circulation disorders. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2001;9(15):645-9. (In Russ.).]
 39. Koltringer P, Langsteger W, Ober O. Dose-dependent hemorheological effects and microcirculatory modifications following intravenous administration of Ginkgo biloba special extract EGb 761. *Clinical Hemorheology*. 1995;15:649-56.
 40. Rosler M, Retz W, Thome J, Riederer P. Free radicals in Alzheimer's dementia: currently available therapeutic strategies. *J Neural Transm Suppl*. 1998;54:211-9.
 41. Abdel-Kader R, Hauptmann S, Keil U, et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Pharmacol Res*. 2007 Dec;56(6):493-502. Epub 2007 Sep 15.
 42. Wu Y, Wu Z, Butko P, et al. Amyloid-induced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761 and ginkgolides in transgenic Caenorhabditis elegans. *J Neurosci*. 2006 Dec 13;26(50):13102-13.
 43. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, Burdick A, Curry KJ, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Sep 17;99(19):12197-202. Epub 2002 Sep 4.
 44. Halama P. Was leistet der Spezialextrakt (Egb 761)? *Therapiewoche*. 1990;40:3760-5.
 45. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):851-9.

doi: 10.1016/S1474-4422(12)70206-5.

Epub 2012 Sep 6.

46. Тимербаева СЛ, Суслина ЗА, Бодарева ЭА и др. Танакан в лечении начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга: эффективность, переносимость и отдаленные результаты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1999;(8):54-61. [Timmerbaeva SL, Suslina ZA, Bodareva EA, et al. Tanakan in the treatment of the initial manifestations of insufficiency of blood supply to the brain: efficacy, tolerability and long-term results. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 1999;(8):54-61. (In Russ.)].

47. Кунельская НЛ, Левина ЮВ, Красюк АА, Доронина ОМ. Оценка эффективности и переносимости танакана при лечении нейросенсорной тугоухости и ушного шума. Ве-

стник отоларингологии. 2009;(2):40-2.

[Kunel'skaya NL, Levina YuV, Krasnyuk AA, Doronina OM. Evaluation of the efficacy and tolerability of tanakan in the treatment of sensorineural hearing loss and ear noise. *Vestnik otolaringologii*. 2009;(2):40-2. (In Russ.)].

48. Зайцева ОВ. Роль танакана в повышении эффективности вестибулярной реабилитации. Вестник отоларингологии.

2014;(5):66-8. [Zaitseva OV. The role of tanakan in enhancing the effectiveness of vestibular rehabilitation. *Vestnik otolaringologii*. 2014;(5):66-8. (In Russ.)].

49. Amieva H, Meillon C, Helmer C, et al. Ginkgo biloba extract and long term cognitive decline: a 20 years follow up population based study. *PLoS One*. 2013;8(1):e52755.

doi: 10.1371/journal.pone.0052755.

Epub 2013 Jan 11.

50. Rovio S., Kareholt I., Helkala E.L. et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005; 4(11):705-711.

51. Dartigues J.F., Gagnon M., Letenneur L. et al. Principal life-time occupation and cognitive impairment in French elderly cohort (PAQUID). *Am J Epidemiol*. 1992;135(9):981-8.

52. Scrameas N. Stern Y., Tang M.X. et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):877-9.

53. Forette F., Seux M.L., Staessen J. et al. Prevention of dementia in randomized placebo-controlled systolic hypertension in Europe (SYS-EUR) trial. *Lancet*. 1998;352:1347-51.

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

Громова О.А.^{1,2}, Пронин А.В.¹, Торшин И.Ю.^{2,3}, Калачева А.Г.¹, Гришина Т.Р.¹

¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново;

²Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов под эгидой ЮНЕСКО при ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Долгопрудный, Россия

¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;

²117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9

Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов

Нейротрофическая терапия препаратами на основе экстрактов головного мозга проводится не один десяток лет. В основе нейротрофического действия лежат многочисленные эффекты аминокислот и нейропептидов. Однако отсутствие полной информации о составе таких препаратов не позволяет точно описать механизмы, посредством которых осуществляются их фармакологические эффекты. В обзоре рассмотрены результаты новейших молекулярно-фармакологических исследований состава и механизмов терапевтического воздействия препарата церебролизин.

Ключевые слова: ишемия мозга; нейротрофические факторы; нейропептиды; аминокислоты: супероксиддисмутазная активность; микроэлементы; молекулярная фармакология, церебролизин.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Пронин АВ, Торшин ИЮ и др. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):92–100.

Neurotrophic and antioxidant potential of neuropeptides and trace elements

Gromova O.A.^{1,2}, Pronin A.V.¹, Torshin I.Yu.^{2,3}, Kalacheva A.G.¹, Grishina T.R.¹

¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia;

²Russian Satellite Center of Trace Element Institute for UNESCO, N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia

¹8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997;

³9, Institutskiy Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700

Neurotrophic therapy with brain extract-based drugs has been performed for decades. The basis for their neurotrophic activity is amino acids and neuropeptides. However, incomplete information on the composition of these drugs precludes a detailed description of mechanisms through which their pharmacological effects occur. The review considers the results of the most recent molecular pharmacological investigations and the mechanisms of therapeutic action of cerebrolysin.

Key words: cerebral ischemia; neurotrophic factors; neuropeptides; amino acids; superoxide dismutase activity; trace elements; molecular pharmacology; cerebrolysin.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova EA, Pronin AV, Torshin IYu, et al. Neurotrophic and antioxidant potential of neuropeptides and trace elements. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):92–100.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-92-100>

Проблема ишемии головного мозга остается одной из самых острых в современной медицине. Увеличение продолжительности жизни населения неизбежно ведет к возрастанию нагрузки вследствие заболеваний, связанных со старением ЦНС, мозга и сосудов [1]. Помимо «эпидемии» инсульта, перед медициной стоит и другая проблема – проблема деменции. Деменцией страдает не менее 30 млн человек в мире, по прогнозам, к 2050 г. число пациентов с деменцией достигнет 120 млн. Высокая распространенность ишемического инсульта и когнитивных нарушений обуславливают необходимость рационального выбора препаратов для реабилитации и профилактики этих заболеваний.

В середине 20 в. на стыке молекулярной биологии и физической биохимии возникло новое направление – изучение нейротрофичности. В последние десятилетия происходит интенсивная переоценка важности отдельных компонентов комплексной фармакотерапии инсульта. Так, ранее считалось, что вазоактивные препараты имеют «наибольшее значение» для восстановления функционирования головного мозга. В настоящее время происходит смещение акцента в сторону нейропротективных (препятствующих преждевременному апоптозу/некрозу нейронов) и нейротрофических (способствующих росту нейронов) препаратов.

Нейротрофические факторы

Основой для формирования этих современных взглядов стали работы испанского нейроанатома и гистолога конца 19 в. С. Рамона-и-Кахаля, описавшего цитоархитектонику мозга. Впоследствии нейробиолог Р. Леви-Монтальчини и биохимик С. Коэн (1951) предположили, а затем подтвердили в эксперименте существование сигнальных факторов, трофических молекул нервной системы; был предложен термин «фактор роста нервов». С момента этого открытия идентифицировано несколько десятков таких нейротрофических факторов. Нейротрофические факторы обнаружены не только в нервной ткани, но и во всех органах и системах, они играют важную роль в регулировании процессов дифференцировки, развития и выживания клеток. Наиболее изученным сегодня является семейство нейротрофинов, которое включает в себя фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозгового происхождения (BDNF), нейротрофины (NT-3, NT-4/5, NT-6).

Нейротрофины синтезируются как нейронами, так и глиальными клетками в структурах ЦНС, прежде всего в неокортексе и гиппокампе [2]. Эффекты нейротрофинов осуществляются при их взаимодействии с тирозинкиназными рецепторами — Trk-A, Trk-B, Trk-C. В то же время эти нейротрофины взаимодействуют с «универсальным» p75NTR [3]. Рассмотрим каждый из нейротрофинов более подробно.

Основной функцией NGF в здоровом взрослом мозге считается обеспечение выживания и нормального функционирования холинергических нейронов базальных ганглиев переднего мозга, регулирующих в свою очередь активность гиппокама и неокортекса [4, 5].

Нейротрофическим эффектом обладает «зрелая» молекула NGF, а не пробелка (proNGF), у которого сохранен «балластный» пропептид. Фармакологическое нарушение процессинга proNGF до NGF приводило к аккумуляции proNGF, дегенерации холинергических нейронов и поведенческим нарушениям у крыс, что частично напоминало патогенез болезни Альцгеймера (БА). Напротив, ингибирование металлопротеазы 9, обеспечивающей дегенерацию зрелого NGF, способствовало росту плотности холинергических аксонных терминалей [6], даже при воздействии в относительно небольших количествах [7].

Улучшенный посредством инъекций церебролизина процессинг proNGF до NGF способствовал сохранению нормального фенотипа холинергических нейронов базальных ганглиев в трансгенной модели БА у мышей [8].

Упомянутые защитные свойства NGF, несомненно, имеют огромное терапевтическое значение. Попытки использования NGF для замедления или прекращения развития разнообразных нейропатологий предпринимаются уже более 20 лет [9–11].

BDNF — второй открытый нейротрофин семейства NGF. Подобно другим нейротрофинам, BDNF участвует в развитии и сохранении нейрональных клеток мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. В мозге mPHK BDNF и сам полипептид обнаружены в гиппокампе, амигдале, таламусе, пирамидных клетках неокортекса, мозжечке. BDNF обеспечивает контроль нейрональной пластичности и участвует в адаптивных реакциях (гипергравитация, стрессорные стимулы). Снижение уровня BDNF отмечено при пси-

хоневрологических расстройствах и таких заболеваниях, как болезнь Паркинсона [3].

Основной функцией BDNF во взрослом мозге является модуляция синаптической пластичности [3]. При имитации ишемического инсульта у крыс показано защитное влияние BDNF на нейроны через снижение факторов локального воспаления [12]. Отмечено уменьшение размера зоны ишемии мозговой ткани после предварительного введения BDNF в желудочки мозга [13]. Эти данные дают основание полагать, что BDNF противостоит механизму глутаматной эксайтотоксичности. Положительный эффект в виде антиапоптотической активности BDNF был исследован на культуре зернистых нейронов мозжечка в среде с низким содержанием K^+ [14].

NT-3 стимулирует развитие и жизнеспособность нейрональной популяции, дифференцировку нейрональных клеток-предшественников. Наряду с NGF он участвует в эмбриональном и постнатальном развитии симпатических нейронов. Нейтрализация активности факторов специфическими антителами ведет к апоптозу этих клеток.

Помимо участия в постнатальном развитии нервных клеток, NT-3 способствует регуляции трансмиссивных функций и жизнеспособности нейронов взрослого мозга. NT-3 увеличивает выживаемость допаминергических нейронов мезэнцефалона и предотвращает дегенерацию норадренергических клеток. NT-3 специфически экспрессируется в клетках, соседствующих с аксонами дорзального спинного ганглия; отсутствие NT-3 ведет к потере большинства этих нейронов, прежде чем аксон «прорастает» к своей мишени. Развитие мышечной дегенерации связывают с недостаточной экспрессией mPHK NT-3. Способность NT-3 промотировать репарацию поврежденных клеток может иметь терапевтическое значение. Функции NT-3 реализуются при участии рецепторов протеинкиназы типа Trk-C [9].

Таким образом, BDNF и другие нейротрофические факторы могли бы быть полезны при лечении нейродегенеративных заболеваний (БА, болезнь Паркинсона, шизофрения, последствия инсульта, хронической ишемии мозга и др.), депрессивных состояний, ожирения. С помощью BDNF можно было бы также поддерживать и развивать процессы памяти и двигательную активность.

Хотя в экспериментах на животных получены положительные результаты, введение соединения непосредственно в мозг неприемлемо для людей, а при системном применении белки биологически нестабильны, не преодолевают гематоэнцефалический барьер и могут вызывать иммунную реакцию. В связи с этим открытие нейротрофических эффектов у отдельных нейропептидов, применяющихся в клинической практике, привлекло внимание исследователей и клиницистов к изучению их воздействия на патогенез дегенеративных повреждений головного мозга.

Нейропептидный препарат церебролизин

Одним из таких препаратов, наиболее изучаемых во всем мире, является церебролизин¹, полученный путем высокотехнологичного экстрагирования пептидной фракции головного мозга молодых свиней. Препарат отвечает жестким требованиям международных стандартов нейропротекции не только в терапевтической, но и в педиатрической практике [15].

¹ EVER Neuro Pharma (Австрия).

Церебролизин тщательно изучен, включая олигопептидную и мембранную фракции [16], витаминную активность [17], аминокислотный [18], микроэлементный состав [19] и воздействие на гомеостаз микроэлементов мозга [20] и, что особенно важно, пептидный состав [21].

Как показали исследования, в очищенном церебролизине присутствует более 100 олигопептидов и мотивов белков с молекулярной массой в основном до 5800 Да — это многочисленные короткие сочетания аминокислот, фрагменты пептидов, полученные при трипсинолизе протеома головного мозга свиней. Они представляют собой потенциальный для метаболизма нервных клеток трофический продукт. Итогом исследований явилось обнаружение в составе церебролизина жизненно важных для нейрохимии мозга олигопептидов.

Препарат содержит трипептид Glu-Cis-Gly (глутатион) — широко распространенный антиоксидантный олигопептид, который присутствует во всех тканевых образованиях, надпочечниках, эритроцитах, спинномозговой жидкости, мозге, хрусталике глаза. Наиболее важным является его участие в окислительно-восстановительных реакциях [16].

В состав препарата входит трипептид тиролиберин с последовательностью аминокислот Glu-His-Pro, являющийся антагонистом опиоидной активности. Основная функция этого олигопептида — усиление выделения тиротропина передней долей гипофиза, а также стимуляция роста гормона кортикотропина.

Из очищенных от липидов образцов церебролизина выделен мотив энкефалина с последовательностью аминокислот Tyr-Gly-Gly-Phe. Энкефалины относятся к пептидам с широким диапазоном действия в ЦНС и периферической нервной системе. Доказана их способность вместе с другими пептидами регулировать болевую чувствительность, половое поведение, мотивацию удовлетворения, адаптационные процессы [16].

В церебролизине обнаружен также устойчивый коллагеновый мотив Gly-Pro-Hyp опорных белков мозга. Идентификация коллагенового мотива в препарате неудивительна, так как белки коллагеновой группы составляют до 30% объема общего протеома и протеома мозга, в частности. Мотив может использоваться для реконструкции поврежденных и синтеза новых опорных коллагеновых и других белков. Эффекты церебролизина, связанные с повышением пластичности нейронов, могут опираться не только на мембранную фракцию пептидов, но и на гетерогенную фракцию нейроспецифичных липидов [22].

Поскольку препарат получен путем ферментативного фракционирования экстракта головного мозга молодых свиней, характеризующегося высоким антиоксидантным потенциалом [23], высказано предположение, что церебролизин обладает и витаминоподобной активностью.

Исследования показали, что в растворах церебролизина определяется устойчивая витаминоподобная активность ряда витаминов (в частности, витаминов В₁, В₁₂, Е и фолатов), а также супероксиддисмутазная активность. Наличие эссенциальных микроэлементов в церебролизине повышает их метаболическую активность [17]. Особое внимание привлекает активность витамина В₁₂, или цианокобаламина. Ранее в церебролизине обнаружены устойчивые количества кобальта [24]. Наличие устойчивой высокой активности цианокобаламина в церебролизине доказывает сохранность

биокоординационной связи цианогруппы с кобальтом, что принципиально важно для полноценного развития нейротрофических эффектов витамина В₁₂. Цианокобаламин не только сдерживает фатальное поражение коры головного мозга, но и, участвуя в синтезе холина и метионина, оказывает благоприятное влияние на печень, предупреждает развитие жирового гепатоза (в частности, при алкоголизме). Указанными свойствами цианокобаламина может быть объяснено и положительное влияние длительного использования высоких доз церебролизина. [25]

Фолаты максимально депонируются в печени. Церебролизин содержит аминокислоты гистидин, глицин, серин — источники одноуглеродных фрагментов, необходимых для метаболизма как фолатов, так и предшественника фолатов — фолиевой кислоты, т. е. имеет синергичный аминокислотно-фолиевый состав. Вторичная недостаточность этого витамина развивается при заболеваниях печени и алкоголизме. Высокий уровень цинк-содержащей алкогольдегидрогеназы приводит к повышенному связыванию и расходованию фолатов и фолиевой кислоты. Содержание активных фолатов в церебролизине составляет $1,09 \pm 0,06$ нг/мл. Такая активность потенцируется магнием и цинком, присутствующими в церебролизине в микродозах [26].

Наиболее устойчивой активностью и высокой концентрацией в препарате характеризуется витамин В₁ (тиамин). Кроме хорошо известной ферментативной функции («обслуживание» декарбоксилаз, участвующих в окислительном декарбоксилировании кетокислот), витамин В₁ осуществляет контроль транспорта ионов Na⁺ через мембрану нейрона, участвует в обмене ацетилхолина, проведении нервного импульса, в связи с чем имеет статус нейротрансмиттера [26].

Основным депо витамина Е (токоферола) в организме является фракция митохондриальных и микросомальных мембран. Богатой липидами ткани мозга крайне необходимо большое количество витамина Е как фактора нейропротекции [27]. Этот факт и то, что исходным сырьем для приготовления церебролизина является мозг, объясняет устойчивую активность токоферрола в препарате.

Таким образом, церебролизин включает в себя аминокислоты и нейропептиды, а также проявляет витаминоподобную активность (цианокобаламин, тиамин, фолаты, токоферол) [17], что определяется щадящей температурной и ферментативной технологией его производства, в результате чего сохраняется ферментная витаминная активность.

Как было сказано выше, основой терапевтического действия препарата являются нейроактивные пептиды и все аминокислоты. Препарат строго стандартизирован по содержанию аминокислот (аланина, аргинина, аспарагиновой кислоты, валина, гистидина, глицина, глутаминовой кислоты, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, пролина, серина, треонина, триптофана, фенилаланина) в 1 мл готового к применению раствора.

Аминокислоты выполняют роль «строительного материала» для синтеза всех белков, кроме того, они характеризуются рядом физиологических функций, обусловленных их химической структурой и биохимическими свойствами. Например, на основе 20 «протеиногенных» (т. е. использующихся для построения белков) аминокислот синтезируются «внебелковые» аминокислоты. Эти «внебелковые» аминокислоты (карнитин, таурин, гамма-аминомасля-

Таблица 1. Молекулярные механизмы нейропротективного и нейротрофического действия 20 стандартных аминокислот (расположены в алфавитном порядке)

Аминокислота	Сокращение		Молекулярный механизм
	по 3 буквам	по 1 букве	
Аланин	Ala	A	Регуляция уровня глутамата
Аргинин	Arg	R	Синтез оксида азота, ингибирование NMDA-рецепторов
Аспарагин	Asn	N	Неизвестен
Аспарагиновая	Asp	D	Модулирование NMDA-рецепторов
Валин	Val	V	Биосинтез фенилаланина
Гистидин	His	H	Антиоксидант
Глицин	Gly	G	Глициновые сайты нейрональных рецепторов
Глутамин	Gln	Q	Глутамат-глутаминовый цикл
Глутамовая	Glu	E	Модулирование NMDA-, AMPA-рецепторов
Изолейцин	Ile	I	Биосинтез фенилаланина
Лейцин	Leu	L	То же
Лизин	Lys	K	Ингибирование NMDA-рецепторов
Метионин	Met	M	Биосинтез S-аденозилметионина
Пролин	Pro	P	Неизвестен
Серин	Ser	S	Глициновые сайты NMDA-рецепторов
Тирозин	Tyr	Y	Синтез катехоламинов
Треонин	Thr	T	Неизвестен
Триптофан	Trp	W	Синтез серотонина, модулирование NMDA-рецепторов
Фенилаланин	Phe	F	Ингибирование NMDA-рецепторов
Цистеин	Cys	C	Антиоксидант

Примечание. Представлены международные сокращения аминокислот по начальным буквам.

ная кислота — ГАМК — и дофамин) также имеют большое значение для функционирования нервной системы.

С нейрохимической точки зрения аминокислоты можно подразделить следующим образом: 1) возбуждающие (глутамат, аспартат); 2) тормозящие (ГАМК, бета-аланин, таурин, глицин); 3) нейтральные (лизин, аргинин). В результате аминокислоты могут регулировать все основные нервные процессы [18]: возбуждение и торможение, бодрствование и сон, агрессию и тревогу, синаптическую пластичность, эмоции, поведение, память, обучение (табл. 1).

Как видно из табл. 1, большинство аминокислот воздействуют на NMDA-рецепторы, опосредующие передачу нервного возбуждения через синапсы, либо непосредственно являясь нейротрансмиттерами (глутамат, аспартат), биосинтетическими предшественниками нейротрансмиттеров (глутамин, аспарагин), либо же модулируя функцию или уровень рецепторов (глицин, серин, аргинин, лизин). Поэтому именно нейрохимические, а не общетрофические свойства аминокислот обуславливают их нейропротективное действие в составе церебролизина, дополняя и усиливая нейротрофические эффекты нейропептидов.

В 1 мл препарата содержится 33–41 мг аминокислот, а в 30–50 мл — от 1 до 2 г. Принимая во внимание, что биодоступность аминокислот при внутривенном введении близка к 100%, становится понятным, что церебролизин является существенным источником легко усвояемых аминокислот, необходимых для восстановления мозга. Кроме того, сухой остаток церебролизина содержит 15% пептидов и белков и 85% аминокислот. Таким образом, содержание аминокислот в 6 раз больше, чем пептидов, и одной из функций аминокислот в препарате может быть стабилизация пространственной структуры пептидов и более равномерное их распределение в фармакологическом растворе препарата. Эта функция аминокислот осуществляется посредством неспецифических водородных связей с пептидами препарата (рис. 1).

В состав препарата входят микроэлементы, которые играют важнейшую роль в функционировании ряда ферментов (сера, фосфор, калий, натрий, кальций, магний), и эссенциальные микроэлементы (литий, селен, цинк, олово, кобальт, кремний, железо, медь, марганец, хром, ванадий) [19, 20].

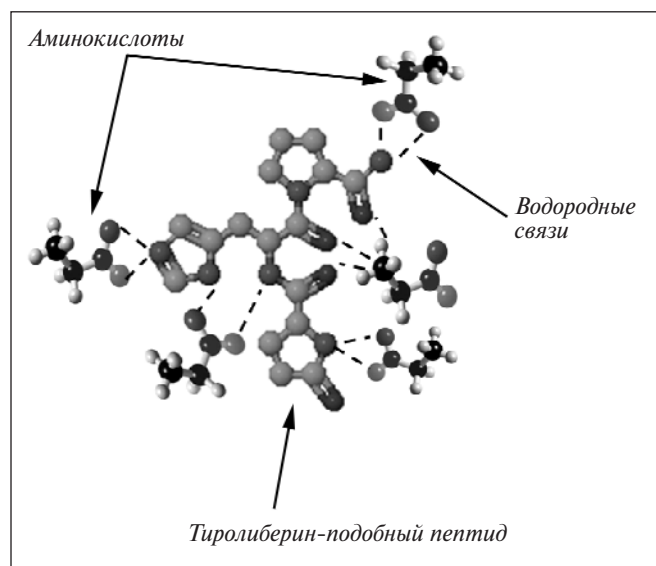


Рис. 1. Пептиды церебролизина в аминокислотном окружении (на примере тиролиберин-подобного пептида и глицина). Взаимодействие аминокислот с пептидами осуществляется за счет водородных связей (пунктирные линии)

Таблица 2. Активность СОД в различных нейропротективных препаратах

Актовегин*	Церебролизат*	Билобил**	Церебролизин*
72,8±7,1	20,9±3	21,8±5,4	556,8±42,0

* — активность выражена в Ед/мл препарата; ** — активность выражена в Ед/мг содержимого капсулы, в пересчете на 1 ампулу активность СОД в препарате составляет 872±64 Ед.

Церебролизин отличается супероксиддисмутазной активностью, причем данная активность в десятки раз выше, чем у ряда других нейропротективных препаратов, применяющихся в клинической практике (билобил, актовегин, церебролизат¹). Оценка активности супероксиддисмутазы (СОД) в церебролизине, актовегине, билобиле и церебролизате была проведена на спектрофотометре Hitachi-557 (Япония) при 25 °С по кинетике ингибирования восстановления нитротетразолия синего при 560 нм супероксидным анион-радикалом, генерируемым в системе ксантин-ксантиноксидаза. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимое для 50% ингибирования реакции в условиях определения [22]. Наибольшую активность проявлял церебролизин (556,842,0 Ед/мл, табл. 2), в составе которого обнаружены все микроэлементы, входящие в простетические группы разных типов СОД: медь, цинк, марганец (рис. 2) [22].

Билобил, содержащий медь и марганец, но не содержащий цинк, а также актовегин, в состав которого входит только медь, обладали менее выраженной активностью. Наконец в церебролизате, в составе которого микроэлементы полностью отсутствовали, активность СОД была минимальной [22].

Присутствие в церебролизине цистеина также обуславливает его антиоксидантные свойства. Благодаря способности тиольных (SH-) групп участвовать как восстановитель в окислительно-восстановительных реакциях цистеин

обладает антиоксидантными свойствами. Эти свойства особенно выражены в цистеин-содержащем трипептиде глутатиона. Цистеин может выступать в качестве антидота алкоголя, так как он нейтрализует токсичность ацетальдегида, основного побочного продукта метаболизма алкоголя [21].

Установлено наличие в составе препарата активных пептидных фрагментов нейропептидов NGF, энкефалинов, орексина, галанина [21]. За исключением фрагмента ser-ser-phe-gly-ile (соответствующего ABC-транспортным белкам) все идентифицированные пептиды в исследованных образцах церебролизина являются фрагментами нейропептидов протеома человека. Ниже приведена информация о каждом из этих нейропептидов, которая весьма важна для последующего анализа молекулярно-фармакологических механизмов действия церебролизина (табл. 3). Препарат содержит два пептида, образовавшихся при протеолизе секретируемой молекулы NGF: GEFSV, соответствующий остаткам 119-123 полипептида, и NSYCTTT, соответствующий остаткам 186-192. Эти пептиды образуются при неспецифическом протеолизе в процессе производства препарата.

Анализ модели взаимодействия NGF с рецептором позволяет предположить, что пептид GEFSV (119-123) может непосредственно взаимодействовать с молекулой ре-

цептора и тем самым имеет самостоятельную нейротрофическую активность. Действительно, известны модельные пептиды, включающие пептид GEFSV и обладающие NGF-подобной активностью [28].

Обнаружение биологически активных пептидов NGF практически во всех фракциях исследованных образцов имеет непреходящее значение для фунда-

ментального осознания нейротрофической активности церебролизина.

В препарате обнаружено несколько эндорфин/энкефалин-подобных пептидов. Leu-энкефалины и динорфины синтезируются в организме в результате многостадийного протеолиза полипептида, кодируемого геном *PDYN* (динорфин). Энкефалины — эндогенные опиоидные пептидные нейротрансмиттеры, которые поддерживают множество физиологических и психологических функций, включая реакцию на стресс, восприятие боли, эмоции, контроль приема пищи и др.

В состав церебролизина входит пептид PQRF, соответствующий фрагменту недавно открытого нейроактивного, нейропептида VF. К сожалению, пока имеется мало данных о биологической роли этого нейропептида, хотя известно, что он может активировать мю-опиоидные и каппа-опиоидные рецепторы и регулировать работу гипоталамуса [29].

Пептид cys-cys-arg-gln-lys (CCRQK), содержащийся в исследованных образцах церебролизина, идентифицируется как фрагмент полипептида орексина (ген *ORX*). Пептид CCRQK локализуется в области 39-43 полипептида орексина и, по данным интегрального биоинформационного анализа, может иметь важное значение для взаимодействия орексина-А с рецепторами. Орексины воздействуют на разнообразные физиологические функции человека, включая энергетический метаболизм, баланс гормонов, регуляцию уровня жидкости в организме. Орексин-А также увеличивает уровень

¹ В настоящее время препарат снят с производства.

экспрессии NT-3 [30], который в свою очередь поддерживает выживание и дифференциацию нейронов, также стимулируя образование новых нейронов и синаптогенез.

Галанин выступает преимущественно как нейропептид, модулирующий секрецию важнейших нейротрофических нейротрансмиттеров ацетилхолина, серотонина и норадреналина. Нейротрофические эффекты галанина активно изучаются в настоящее время. Галанин принципиально необходим для развития и функционирования нейронов [31], он стимулирует «спраутинг» (прорастание) аксонов [32].

Таким образом, экспериментальное и биоинформационное изучение пептидного состава церебролизина позволило установить присутствие в изученных образцах препарата ряда нейроактивных пептидов NGF, энкефалинов, орексина и галанина. Биоинформационный анализ указывает на то, что идентифицированные пептиды функционально значимы и могут проявлять специфическую биологическую активность, взаимодействуя с соответствующими рецепторами.

Терапевтическое действие

В многочисленных клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность пептидного экстракта церебролизина в терапии ишемических повреждений мозга, особенно в составе комплексной терапии. Применение церебролизина при инсульте и черепно-мозговой травме (ЧМТ) достоверно снижает неврологический дефицит [33], улучшает когнитивные способности [34], восстанавливает биоэлектрическую активность мозга, снижает объем зоны инфаркта.

Церебролизин потенцирует когнитивную функцию на моделях сахарного диабета, уменьшая уровень провоспалительного фактора (фактор некроза опухоли α), повышая уровень инсулиноподобного гормона роста (IGF-1), серотонина и оказывая антиоксидантное действие на нейроны головного мозга [35].

Экспериментальные исследования подтвердили результаты клинических наблюдений и позволили уточнить физиологические механизмы действия препарата. Церебролизин оказывает нейрорегенеративное действие, ослабляя нарушения структуры нейронов и нейрональный дефицит [36].

В целом экспериментальные исследования показали, что нейротропные свойства церебролизина связаны: 1) с активацией сигнального каскада Shh и 2) сигнального пути PI3K/Akt; 3) со стимулированием ангиогенеза; 4) с модуляцией системы синтеза/секреции оксида азота.

В эксперименте показано, что церебролизин стимулирует увеличение числа холинергических нейронов [37] и увеличивает общую длину дендритных пирамидальных нейронов [38]. Входящий в состав церебролизина активный фрагмент NGF активирует Trk-A, вызывая снижение холинергического дефицита.

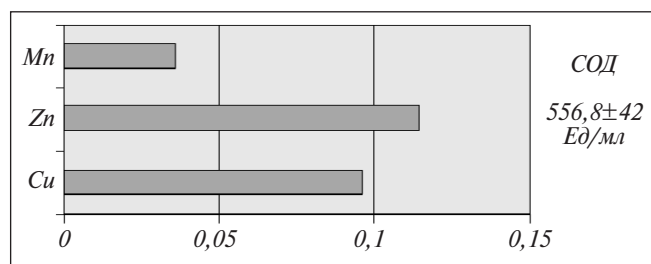


Рис. 2. Концентрация марганца, цинка и меди (мкг/л), входящих в СОД, в церебролизине

На амилоидной модели деменции церебролизин уменьшал уровень бета-амилоидного белка и фосфорилирование ассоциированного с микротрубочками тау-белка путем воздействия на киназу-3 гликогенсинтазы (GSK-3) и циклин-зависимую киназу-5, увеличивая плотность синапсов и восстанавливая citoархитектонику нейрональной ткани [39]. Этот эффект может быть связан с воздействием активного фрагмента пептидов галанина и NGF. В эксперименте было показано, что галанин тормозит ухудшение пространственной памяти и уменьшает уровень бета-амилоида на модели БА [40].

Антиамилоидное действие церебролизина также может быть связано с наличием в его составе активных пептидов NGF. В эксперименте показано, что интраназальное введение NGF уменьшает отложение амилоидного белка [41] и его токсическое действие на нейроны [42]. При этом NGF воздействует на активность GSK-3 посредством активации сигнального пути Akt [43], что приводит к подавлению активности GSK-3 [44].

В открытых клинических исследованиях, выполненных в Германии [45] и Китае, получены данные о позитивном действии препарата на последствия механической травмы мозга. Группой испанских клиницистов показано, что церебролизин нивелирует изменения биоэлектрической ак-

Таблица 3. Пептидные фрагменты в составе церебролизина

Пептид	Идентификация пептида по БД NCBI/SWISSPROT
ser-ser-phe-gly-ile (SSFGI)	XP_001924499; ABC-транспортный белок
gly-glu-phe-ser-val (GEFSV)	Q29074; NGF (участок последовательностей 119-123 аминокислот)
asn-ser-tyr-cys-thr-thr (NSYCTTT)	Q29074; NGF (участок последовательностей 186-192 аминокислот)
tyr-gly-gly-phe-leu (YGGFL)	P01214; бета-неоэндофин-динорфин
gly-gly-phe-leu-arg (GGFLR)	То же
tyr-gly-gly-phe-met (YGGFM)	prf761141A альфа-эндофин, prf0506562A бета-эндофин, prf764744A гамма-эндофин, P01192 опиомеланокортин
pro-gln-arg-phe (PQRF)	ACQ82801; нейропептид VF
cys-cys-arg-gln-lys (CCRQK)	O77668; нейропептид орексин (гипокретин)
trp-trp-leu-asn-ser-ala-gly-tyr (WWLSAGY)	P07480; галанин

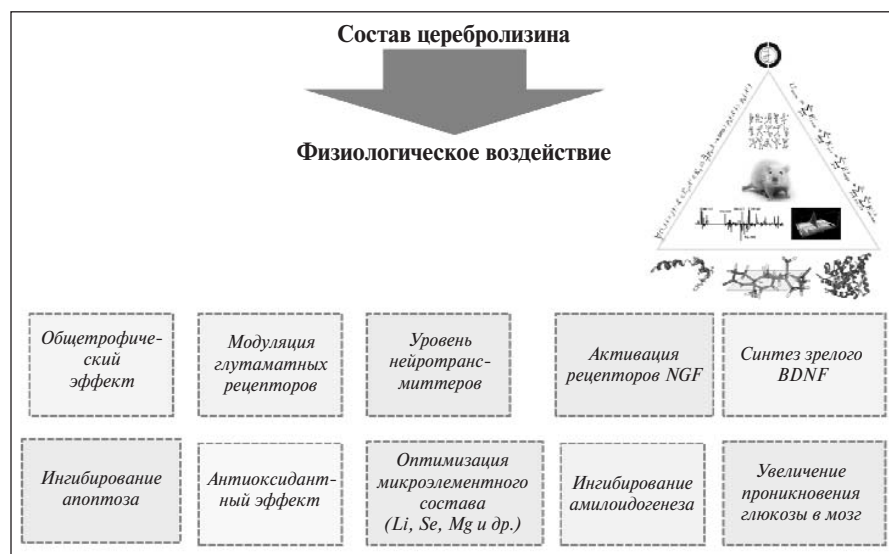


Рис. 3. Особенности состава и нейротрофического, нейропротективного, иммуномодулирующего эффекта церебролизина

тивности мозга, вызываемые травмой, и улучшает когнитивные показатели у пациентов в период посттравматической нейрореабилитации при включении его в протокол терапии с первых дней после травмы [46].

Под влиянием церебролизина улучшается восстановление когнитивных способностей после легкой ЧМТ, в частности за счет стимулирования ангиогенеза и быстрого восстановления поврежденной нейрональной сети [35]. Улучшение неврологического состояния при использовании церебролизина после экспериментального сотрясения мозга сопровождалось восстановлением целостности аксонов в полосатом теле. Улучшение неврологических показателей было ассоциировано с повышением уровня фактора роста васкулярного эндотелия, стимулирующего восстановление сосудистого русла и повышающего кровоток в зоне ишемии [47]. Данный эффект также объясняется наличием в составе церебролизина NGF.

Церебролизин уменьшает вызываемый окислительным стрессом апоптоз лимфоцитов человека [48]. Этот эффект может осуществляться за счет содержащихся в препарате NGF и энкефалиновых пептидов. NGF оказывает выраженное антиапоптотическое действие на лимфоциты и защищает их от апоптоза путем активации сигнального белка PKC ζ [49]. NGF ингибирует апоптоз в В-лимфоцитах памяти с помощью инактивации белка p38MAPK и предотвращения фосфорилирования регулирующего апоптоз белка Bcl-2 [50].

Также церебролизин снижает тяжесть перинатальных расстройств ЦНС посредством иммуномодуляции, антиоксидантной защиты и нейротрофического эффекта [51].

Препарат стимулирует секрецию гамма-интерферона лимфоцитами человека. Фундаментальные исследования показали, что метионин-энкефалин оказывает стимулирующий эффект на субпопуляции лимфоцитов в периферической крови, а энкефалин-подобные агонисты дельта-опиоидных рецепторов существенно улучшают выживаемость на моделях сепсиса [52]. В частности, метионин-энкефалин и его пептидный фрагмент YGG оказывают непосредственное влияние на синтез гамма-интерферона: стимулируют его при низких дозах и тормозят при высоких дозах. Пептидный фрагмент YG,

по-видимому, является минимальным молекулярным фрагментом энкефалина, оказывающим иммуномодулирующее действие [53]. В фундаментальных исследованиях также показано, что процессы дифференцировки нейронов сопровождаются вызываемыми рецептором NGF (Trk-A) повышением уровня гамма-интерферона [54].

Положительное действие церебролизина на структуру нервной ткани на столь наглядной модели, как синдрома Ретта, объясняется наличием в его составе активных пептидов NGF. Действительно, при синдроме Ретта у пациентов отмечается снижение уровня NGF, который регулирует развитие и функционирование центральных холинергических нейронов. При этом содержание NGF у пациентов уменьшается с возрастом, в то время как в контрольной группе здоровых оно возрастает [55]. Активные пептиды NGF компенсируют дефицит NGF и оказывают нейротрофический и нейропротективный эффект.

Терапевтический эффект церебролизина при частичной атрофии зрительного нерва у детей (n=646) отмечался при внутримышечном (0,1 мл/кг) и ретробульбарном (0,3–0,5 мл) введении. Видимо, этот эффект связан с наличием в составе препарата активных пептидов NGF. Отмечено снижение экспрессии генов NGF и рецептора Trk-A в зрительном нерве крыс с экспериментально индуцированной глаукомой [56].

Таким образом, церебролизин используется в клинической практике около 50 лет. Доказательная база его клинического использования подтверждает данные, полученные в проведенных ранее экспериментальных исследованиях, и наоборот, хорошо известные клинические эффекты препарата в последующем подтверждаются данными самых современных биохимических, цитологических и экспериментальных исследований. В настоящем обзоре представлена краткая информация о специфических особенностях состава (пептиды, аминокислоты, витаминная и супероксиддисмутазная активность, микроэлементы), объясняющие антиоксидантный, нейротрофический и нейропротективный эффект церебролизина, который особенно ярко развивается при его раннем включении в терапию для восстановления повреждений в нейрональных сетях (рис. 3).

В нашей предыдущей работе показано, что нейротрофический эффект церебролизина значительно потенцируется в присутствии цитрата лития, а также описаны молекулярные маршруты гипотетического синергизма с рядом элементов и витаминов [57]. Поэтому представляется весьма перспективным исследовать возможный синергидный эффект церебролизина и витамина А, витамина D и селена. Первым этапом такого исследования является системно-биологический и биоинформационный анализ возможных молекулярно-фармакологических механизмов данного синергизма. Этот анализ позволит отобрать микронутриенты, восполнение дефицита которых максимально увеличивает эффективность препарата в экспериментальных и клинических исследованиях.

1. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Эпидемиология инсульта в России. *Consilium Medicum*. 2003;(5):12-8. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Epidemiology of stroke in Russia. *Consilium Medicum*. 2003;(5):12-8. (In Russ.)].
2. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(3):55-60. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(3):55-60. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-55-60>
3. Гомазков ОА. Старение мозга и нейротрофическая терапия. Москва: ИКАР; 2011. С. 41-68. [Gomazkov OA. *Starenie mozga i neirotroficheskaya terapiya* [The aging of brain and neurotrophic therapy]. Moscow: IKAR; 2011. P. 41-68.]
4. Calissanto P, Matrone C, Amadoro G. Nerve growth factor as a paradigm of neurotrophins related to Alzheimer's disease. *Dev Neurobiol*. 2010 Apr;70(5):372-83. doi: 10.1002/dneu.20759.
5. Matrone C, Barbagallo AP, La Rosa LR, et al. APP is phosphorylated by TrkA and regulates NGF/TrkA signaling. *J Neurosci*. 2011 Aug 17;31(33):11756-61. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1960-11.2011.
6. Allard S, Leon WC, Pakavathkumar P, et al. Impact of the NGF maturation and degradation pathway on the cortical cholinergic system phenotype. *J Neurosci*. 2012 Feb 8;32(6):2002-12. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1144-11.2012.
7. Kemp SW, Webb AA, Dhaliwal S, et al. Dose and duration of nerve growth factor (NGF) administration determine the extent of behavioral recovery following peripheral nerve injury in rats. *Exp Neurol*. 2011 Jun;229(2):460-70. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.03.017. Epub 2011 Mar 31.
8. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R, et al. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2013 Feb;91(2):167-77. doi: 10.1002/jnr.23142. Epub 2012 Nov 14.
9. Степанчиков МЮ. Современные подходы и перспективы применения геной терапии болезни Альцгеймера. *Нейрохимия*. 2011;28(3):181-91. [Stepanichev MYu. Modern approaches and prospects of application for gene therapy of Alzheimer's disease. *Neirokhimiya*. 2011;28(3):181-91. (In Russ.)].
10. Scott SA, Crutcher KA. Nerve growth factor and Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 1994 Jul-Sep;5(3):179-211.
11. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med*. 2012 Nov 29;10:239. doi: 10.1186/1479-5876-10-239.
12. Jiang Y, Wei N, Lu T, et al. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protect brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*. 2011 Jan 13;172:398-405. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054. Epub 2010 Oct 27.
13. Rybakowcki J, Borkowska A, Czerski P, et al. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive test in bipolar patients. *Bipolar Disord*. 2003 Dec;5(6):468-72.
14. Yamagishi S, Matsumoto T, Yokomaku D, et al. Comparison of inhibitory effects of brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor on low potassium-induced apoptosis and activation of p38 MAPK and c-Jun in cultured cerebellar granule neurons. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003 Nov 26;119(2):184-91.
15. Торшин ИЮ, Громова ОА. Мультиформальный эффект Церебролизина против воинствующего редукционизма. *Неврологический вестник. Журнал имени В.М. Бехтерева*. 2008;XL(3):83-91. [Torshin IYu, Gromova OA. Multimodal effects of Cerebrolysin against militant reductionism. *Nevrologicheskii vestnik. Zhurnal imeni V.M. Bekhtereva*. 2008;XL(3):83-91. (In Russ.)].
16. Громова ОА, Третьяков ВЕ, Мошковский СА и др. Олигопептидная мембранная фракция церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(7):68-70. [Gromova OA, Tret'yakov VE, Moshkovskii SA, et al. Oligopeptide membrane fraction of Cerebrolysin. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(7):68-70. (In Russ.)].
17. Громова ОА, Красных ЛМ, Гусев ЕИ, Никонов АА. Витаминная активность церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(5):59-61. [Gromova OA, Krasnykh LM, Gusev EI, Nikonov AA. Vitamin activity of Cerebrolysin. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(5):59-61. (In Russ.)].
18. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гусев ЕИ и др. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе Церебролизина на нейротрансмиссию. *Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот. Трудный пациент*. 2010;8(4):25-31. [Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI, et al. Molecular mechanisms of action of amino acids in the composition of Cerebrolysin on neurotransmission. *Neurotrophic and neuroprotective effects of amino acids. Trudnyi patsient*. 2010;8(4):25-31. (In Russ.)].
19. Торшин ИЮ, Громова ОА, Тогузov РТ, Волков АЮ. Элементный состав нейропротекторов природного происхождения. *Новости медицины и фармации*. 2010;(316). [Torshin IYu, Gromova OA, Toguzov RT, Volkov AYU. The elemental composition of the natural neuroprotective agents. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2010;(316). (In Russ.)].
20. Громова ОА, Кудрин АВ, Катаев СИ и др. Влияние церебролизина на микроэлементный гомеостаз головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;(11):34-8. [Gromova OA, Kudrin AV, Kataev SI, et al. The influence of Cerebrolysin on trace element homeostasis of the brain. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;(11):34-8. (In Russ.)].
21. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: МЦНМО; 2012. 684 С. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: MTsNMO; 2012. 684 P.]
22. Громова ОА, Панасенко ОМ, Скальный АВ. Структурный анализ и ферментативная антиокислительная активность нейрометаболических препаратов природного происхождения: церебролизина, церебролизата, билобила и актовегина. *Микроэлементы в медицине*. 2001;2(1):23-7. [Gromova OA, Panasenکو OM, Skal'nyi AV. Structural analysis and fermentative antioxidant activity of neuro-metabolic preparations of natural origin: Cerebrolysin, Cerebrolysate, bilobil and Actovegin. *Mikroelementy v meditsine*. 2001;2(1):23-7. (In Russ.)].
23. Громова ОА, Красных ЛВ, Лиманова ОА, Кутузова НА. Коррекция витаминного статуса при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью. *Российский педиатрический журнал*. 2004;(2):53-5. [Gromova OA, Krasnykh LV, Limanova OA, Kutuzova NA. Correction of vitamin status in attention deficit disorder with hyperactivity. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2004;(2):53-5. (In Russ.)].
24. Kudrin AV, Gromova OA, Kataev SI. Trace element status of the brain in rats following cerebrolysin administration. *J Trace Elem Biol Med*. 2004;21(3):3-5.
25. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 320 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeimera* [Pharmacotherapy of Alzheimer's disease]. Moscow: Pul's; 2003. 320 p.]
26. Громова ОА, Буртсев ЕМ, Авдеенко ТВ, et al. Cerebrolysin influence on antioxidant and element homeostasis in children with minimal cerebral dysfunction. *Trace Elem Electrolyt*. 1997;14(3):140-4.
27. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998.
28. Colangelo AM, Bianco MR, Vitagliano L, et al. A new nerve growth factor-mimetic peptide active on neuropathic pain in rats. *J Neurosci*. 2008 Mar 12;28(11):2698-709. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5201-07.2008.
29. Cline MA, Bowden CN, Calchary WA, Layne JE. Short-term anorexigenic effects of central neuropeptide VF are associated with hypothalamic changes in chicks.

- J Neuroendocrinol.* 2008 Aug;20(8):971-7. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01749.x. Epub 2008 Jun 6.
30. Yamada N, Katsuura G, Tatsuno I, et al. Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. *Neurosci Lett.* 2009 Jan 30;450(2):132-5. doi: 10.1016/j.neulet.2008.11.028. Epub 2008 Nov 14.
31. Porzionato A, Macchi V, Parenti A, De Caro R. Trophic factors in the carotid body. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2008;269:1-58. doi: 10.1016/S1937-6448(08)01001-0.
32. Suarez V, Guntinas-Lichius O, Streppel M, et al. The axotomy-induced neuropeptides galanin and pituitary adenylate cyclase-activating peptide promote axonal sprouting of primary afferent and cranial motor neurones. *Eur J Neurosci.* 2006 Sep;24(6):1555-64.
33. Ижбульдина ГИ. Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(3):31-7. [Izhbul'dina GI. Changes in the hemostasis system and free-radical lipid oxidation in the acute stage of ischemic stroke in patients on neuroprotection treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;112(3):31-7. (In Russ.)].
34. Chen CC, Wei ST, Tsai SC, et al. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Neurosurg.* 2013 Dec;27(6):803-7. doi: 10.10109/02688697.2013.793287. Epub 2013 May 8.
35. Georgy GS, Nassar NN, Mansour HA, Abdallah DM. Cerebrolysin Ameliorates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats. *PLoS One.* 2013;8(6):e64847 Print 2013.
36. Vazquez-Roque RA, Ubhi K, Masliah E, Flores G. Chronic cerebrolysin administration attenuates neuronal abnormalities in the basolateral amygdala induced by neonatal ventral hippocampus lesion in the rat. *Synapse.* 2014 Jan;68(1):31-8. doi: 10.1002/syn.21718. Epub 2013 Oct 24.
37. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R, et al. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurosci Res.* 2013 Feb;91(2):167-77. doi: 10.1002/jnr.23142. Epub 2012 Nov 14.
38. Alcantara-Gonzalez F, Mendoza-Perez CR, Zaragoza N, Juarez I, Arroyo-Garcia LE, Gamboa C, De La Cruz F, Zamudio S, et al. Combined administration of cerebrolysin and donepezil induces plastic changes in prefrontal cortex in aged mice. *Synapse.* 2012 Nov;66(11):938-49. doi: 10.1002/syn.21588. Epub 2012 Aug 13.
39. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc).* 2012 Apr;48 Suppl A:3-24. doi: 10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716.
40. Li L, Yu L, Kong Q. Exogenous galanin attenuates spatial memory impairment and decreases hippocampal beta-amyloid levels in rat model of Alzheimer's disease. *Int J Neurosci.* 2013 Nov;123(11):759-65. doi: 10.3109/00207454.2013.800976. Epub 2013 Jun 17.
41. Tian L, Guo R, Yue X, et al. Intranasal administration of nerve growth factor ameliorate beta-amyloid deposition after traumatic brain injury in rats. *Brain Res.* 2012 Feb 27;1440:47-55. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.059. Epub 2012 Jan 8.
42. Onyango IG, Ahn JY, Tuttle JB, et al. Nerve growth factor attenuates oxidant-induced beta-amyloid neurotoxicity in sporadic Alzheimer's disease cybrids. *J Neurochem.* 2010 Sep;114(6):1605-18. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06871.x. Epub 2010 Jul 30.
43. Yuan J, Huang G, Xiao Z, et al. Overexpression of beta-NGF promotes differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into neurons through regulation of AKT and MAPK pathway. *Mol Cell Biochem.* 2013 Nov;383(1-2):201-11. doi: 10.1007/s11010-013-1768-6. Epub 2013 Aug 10.
44. Hu YS, Long N, Pigino G, et al. Molecular mechanisms of environmental enrichment: impairments in Akt/GSK3beta, neurotrophin-3 and CREB signaling. *PLoS One.* 2013 May 21;8(5):e64460. doi: 10.1371/journal.pone.0064460. Print 2013.
45. Diemath HE. Therapeutische Maßnahmen beim akuten Schädel-Hirn Trauma. Forum für medizinische Fortbildung. *Neuhofen;* 1992. P. 27-30.
46. Alvarez XA, Sampedro C, Perez P, et al. Cerebrolysin improves brain bioelectrical activity pattern and cognitive functioning in traumatic brain injury and in senile dementia. *Int J Neuropharm.* 2002;5(Suppl 1):S92.
47. Zhang Y, Chopp M, Meng Y, et al. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. *J Neurosurg.* 2013 Jun;118(6):1343-55. doi: 10.3171/2013.3.JNS122061. Epub 2013 Apr 12.
48. Formichi P, Radi E, Battisti C, et al. Effects of cerebrolysin administration on oxidative stress-induced apoptosis in lymphocytes from CADASIL patients. *Neurol Sci.* 2013 Apr;34(4):553-6. doi: 10.1007/s10072-012-1174-y. Epub 2012 Aug 10.
49. Kronfeld I, Kazimirsky G, Gelfand EW, Brodie C. NGF rescues human B lymphocytes from anti-IgM induced apoptosis by activation of PKCzeta. *Eur J Immunol.* 2002 Jan;32(1):136-43.
50. Torcia M, De Chiara G, Nencioni L, et al. Nerve growth factor inhibits apoptosis in memory B lymphocytes via inactivation of p38 MAPK, prevention of Bcl-2 phosphorylation, and cytochrome c release. *J Biol Chem.* 2001 Oct 19;276(42):39027-36. Epub 2001 Aug 8.
51. Серкина ЕВ, Громова ОА, Торшин ИЮ, Сотникова НЮ. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальными поражениями ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(11):62-6. [Serkina EV, Gromova OA, Torshin IYu, Sotnikova NYu. Cerebrolysin facilitates the condition of patients with perinatal lesions of the Central nervous system through modulation of autoimmunity and antioxidant protection. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;108(11):62-6. (In Russ.)].
52. Tang CW, Feng WM, Du HM, et al. Delayed administration of D-Ala2-D-Leu5-enkephalin, a delta-opioid receptor agonist, improves survival in a rat model of sepsis. *Tohoku J Exp Med.* 2011;224(1):69-76.
53. Piva M, Moreno JI, Jenkins FS, et al. In vitro modulation of cytokine expression by enkephalin-derived peptides. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12(6):339-47.
54. Shikata A, Shikata T, Sotozono Y, et al. Neuronal differentiation in human neuroblastoma cells by nerve growth factor following TrkA up-regulation by interferon-gamma. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Jun;34(6):394-401.
55. Calamandrei G, Aloe L, Hajek J, Zappella M. Developmental profile of serum nerve growth factor levels in Rett complex. *Ann Ist Super Sanita.* 2001;37(4):601-5.
56. Sposato V, Buccini MG, Coassin M, et al. Reduced NGF level and TrkA protein and TrkA gene expression in the optic nerve of rats with experimentally induced glaucoma. *Neurosci Lett.* 2008 Nov 28;446(1):20-4. doi: 10.1016/j.neulet.2008.09.024. Epub 2008 Sep 18.
57. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гоголева ИВ и др. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(3):65-72. [Gromova OA, Torshin IYu, Gogoleva IV, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic synergy between neuropeptides and lithium in the implementation of the neurotrophic and neuroprotective action of Cerebrolysin. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova,* 2015;115(3):65-72. (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.

Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А.

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

Неспецифическая люмбалгия: причины, клиника, диагностика, лечение

В современной биопсихосоциальной модели боли в спине выделяют биологическую составляющую (анатомические источники боли), а также психологический и социальный компоненты, которые способствуют ее возникновению и поддержанию. Наиболее часто (в 85% случаев) в клинической практике встречается неспецифическая (скелетно-мышечная, механическая) боль, которая диагностируется при исключении серьезной патологии и компрессионной радикулопатии. Группа пациентов с неспецифической болью в спине весьма неоднородна и требует дифференцированного лечения. Наиболее частыми источниками неспецифической боли в спине являются патологически измененные диски, фасеточные суставы, крестцово-подвздошное сочленение, мышцы, однако определение основного источника боли часто затруднено. Разработаны международные руководства по ведению острой и хронической боли в спине, в которых важная роль отводится разъяснению пациентам доброкачественного характера боли, их обучению, рекомендациям по сохранению повседневной активности. Медикаментозное лечение включает в качестве препаратов выбора назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, как неселективных, так и селективных, и миорелаксантов. Активно применяются немедикаментозные способы лечения: при острой боли — мануальная терапия, при подострой и хронической — когнитивно-поведенческая терапия, мануальная терапия, лечебная гимнастика, рефлексотерапия, занятия йогой. При неэффективности проводимого лечения обсуждается возможность применения блокад, абляции, малоинвазивного нейрохирургического вмешательства, направленных на устранение основного источника боли.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине; основные источники боли в спине; нестероидные противовоспалительные препараты; миорелаксанты; когнитивно-поведенческая терапия; блокады при боли в спине; лечебная гимнастика.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Кузнецов ИВ, Кавелина АВ, Иванова МА. Неспецифическая люмбалгия: причины, клиника, диагностика, лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):101–109.

Nonspecific low back pain: Causes, clinical picture, diagnosis, and treatment

Isaikin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A.

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

In the current biopsychosocial model of back pain, there are biological (anatomic sources of pain), psychological and social components that promote its occurrence and maintenance. Nonspecific (musculoskeletal, mechanical) pain that is diagnosed, with a serious disease and radicular symptoms being ruled out, is encountered most commonly (in 85% of cases) in clinical practice. A group of patients with nonspecific back pain is very heterogeneous and needs differential treatment. The most common sources of back pain are abnormally changed discs, facet and sacroiliac joints, and muscles; however, it is often difficult to determine the main source of pain. International guidelines for the management of acute and chronic back pain have been elaborated, which assign an important role to the clarification of the benign pattern of pain to patients; their training; and recommendations for the maintenance of day-to-day activity. Medical treatment involves both nonselective and selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and myorelaxants as the drugs of choice. Non-drug treatments are actively used; these are manual therapy for acute pain, cognitive behavioral therapy, manual therapy, therapeutic exercises, reflex therapy, and yoga exercises for subacute and chronic pain. Whether blockades, ablations, minimally invasive neurosurgery, which are aimed at eliminating the main source of pain, is discussed if the treatment is ineffective.

Key words: nonspecific back pain; main sources of back pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; myorelaxants; cognitive behavioral therapy; blockades for back pain; therapeutic exercises.

Contact: Aleksey Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru

For reference: Isaikin AI., Kuznetsov IV, Kavelina AV, Ivanova MA. Nonspecific low back pain: Causes, clinical picture, diagnosis, and treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):101–109.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-101-109>

Причины, клиника и диагностика

Ведение пациентов с болью в пояснице (люмбалгия) остается актуальной проблемой современной медицины. На протяжении жизни боль в пояснично-крестцовой области возникают более чем у 70–80% населения. У большинства пациентов боль регрессирует в течение 1–3 мес, однако среди пациентов, перенесших острую боль, 60–80% испытывают в течение года периодическую боль или дискомфорт, а среди тех, кто был нетрудоспособен в связи с болью, до 40% имеют повторные периоды нетрудоспособности [1].

Объем медицинской помощи при поясничной боли плохо систематизирован. По данным анализа обращаемости в США, 40% пациентов с болью в спине обращаются к мануальным терапевтам, 34% — к врачам общей практики, 8% — к ортопедам и спортивным врачам, 3% — к неврологам, 4% — к врачам неотложной помощи, физиотерапевтам, 1% — в мультидисциплинарные центры [2]. В идеале все эти специалисты должны ориентироваться на самые современные научные данные, чтобы свести к минимуму применение неэффективных, излишне дорогих и даже вредных процедур. За последние 10–12 лет выпущено более 10 клинических руководств, посвященных ведению пациентов с острой и хронической поясничной болью, преимущественно для врачей первичного звена. Приверженность существующим рекомендациям обеспечивает улучшение клинических исходов и уменьшение затрат, хотя публикация новых клинических рекомендаций нередко опровергает некоторые выводы предыдущих. Препятствием для широкого использования рекомендаций является недостаточное понимание того, как и кем они были разработаны, как их применять, как устранить противоречия, содержащиеся в разных рекомендациях, или несогласие с ними [3].

В настоящее время используется биопсихосоциальная модель боли в спине, предложенная G. Waddell в 1987 г., в которой выделяют биологическую составляющую, с выявлением анатомических источников боли, а также психологическую и социальную составляющие, способствующие возникновению и поддержанию боли в спине. Психосоциальная составляющая рассматривается как «желтые флажки» — сигналы опасности — и включает в себя тревожно-депрессивные расстройства, неудовлетворенность работой, проблемы в семейной жизни, неправильное представление пациента о боли (катастрофизация), ипохондрический тип личности, снижение активности, повторные и частые эпизоды боли, поиск и доступность материальной компенсации [4]. Выделяют острую (до 12 нед) и хроническую (свыше 12 нед) боль, в происхождении хронической боли важную роль играют психологические факторы [4–8].

В основу клинической диагностики положена концепция «диагностической триады». Боль в спине подразделяют на: 1) неспецифическую (скелетно-мышечную); 2) связанную с «серьезной патологией» (опухоль, травмы, инфекции и др.); 3) вызванную компрессионной радикулопатией. Наиболее часто (в 85% случаев) в клинической практике встречается неспецифическая (скелетно-мышечная, механическая) боль, которая диагностируется при исключении серьезной патологии и корешковой симптоматики [8, 9].

Основной задачей при обследовании пациента является последовательное исключение потенциально опасных заболеваний, специфических причин боли в нижней части спины (БНЧС) и повреждения структур нервной системы.

Диагностический алгоритм включает: анализ жалоб пациента, данных анамнеза, стандартное неврологическое обследование (для выявления признаков радикулопатии, компрессии корешков конского хвоста, миелопатии) [5–8]. «Красные флажки» — признаки, симптомы или характеристики пациента, которые могут указывать на необходимость в дополнительном обследовании (нейровизуализация, при необходимости соматическое дообследование) для исключения предполагаемых серьезных заболеваний (онкологического или инфекционного процесса, синдрома конского хвоста, перелома позвонка). Количество «красных флажков» в разных клинических рекомендациях варьирует от 7 до 17 (в среднем — 11). Всего было описано 22 таких признака, среди которых наиболее распространенными оказались возраст старше 50 лет, онкологический анамнез, применение глюкокортикоидов (ГК), реже всего встречалась структурная деформация позвоночника [3].

К «красным флажкам», указывающим на возможность опухолевого поражения позвоночных структур, относятся: онкологический анамнез, необъяснимое снижение массы тела, отсутствие ответа на лечение, ночная боль, множественные зоны боли, боль в покое, возраст старше 50 лет и задержка мочи. Синдром конского хвоста предполагают при наличии следующих «красных флажков»: недержание мочи и кала, нарушение ходьбы, седловидная анестезия, задержка мочи, слабость в конечностях. На перелом позвонка указывают: возраст старше 50, наличие остеопороза, применение ГК и цитостатиков, структурная деформация и травма. О возможном инфекционном процессе свидетельствуют: лихорадка, иммуносупрессия, применение внутривенных наркотиков, общее недомогание и травма. В некоторые рекомендации включены симптомы, требующие исключения специфических вариантов спондилоартропатий: постепенное развитие симптомов, ночная боль, утренняя скованность, уменьшение симптомов после упражнений, альтернирующая боль в ягодичной области, семейный анамнез анкилозирующего спондилита. К характеристикам аневризмы аорты были отнесены: возраст старше 60 лет, атеросклероз, пульсирующее объемное образование в брюшной полости, ночная боль, боль в покое, усиление боли при напряжении подвздошно-поясничной мышцы [3].

Исключение компрессионной радикулопатии, которая чаще всего обусловлена сдавлением корешковых структур грыжей диска или стенозом позвоночного канала, проводится на основании данных анамнеза, жалоб пациента на боль, иррадирующую в ногу, онемение, слабость в конечностях. Согласно рекомендациям Северо-Американского спинального общества (North American Spine Society's), для диагностики компрессионной радикулопатии наиболее информативными клиническими тестами являются исследование мышц пораженного миотома, чувствительности, а также прямой и перекрестный симптом Ласега [10]. Во всех клинических рекомендациях отмечается, что в остром периоде заболевания при отсутствии «красных флажков» нейровизуализация не проводится [3, 5, 7]. К сожалению, практика показывает, что приверженность этой рекомендации остается низкой. Так, в США за 10 лет количество таких исследований — компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) — возросло на 307% [11], при этом до 2/3 всех проведенных исследований были необоснованными [12].

Больше всего вопросов вызывает термин «неспецифическая боль», который не совсем понятен как врачам, так и пациентам [13]. Поэтому, на наш взгляд, правильное использовать термин «скелетно-мышечная боль». У пациентов с острой болью в пояснице диагноз «неспецифическая (скелетно-мышечная боль)» удобен для врача общей практики. Однако в специализированном отделении боли, в котором преобладают пациенты с хронической люмбалгией, определение основного источника боли часто меняет тактику лечения и обосновывает использование блокад, мануальной терапии, а при необходимости и нейрохирургического вмешательства. «Золотой стандарт» клинического обследования в настоящее время отсутствует, клинические тесты обладают невысокой специфичностью и воспроизводимостью [5, 7, 8]. Изменения, выявленные при проведении нейровизуализации, не позволяют говорить об основном источнике боли. В ряде работ подчеркивается, что группа пациентов с неспецифической болью в спине весьма неоднородна и такие пациенты нуждаются в дифференцированном лечении [14–16].

Позвоночник представляет собой сложную структуру, которую анатомически можно разделить на две части. Передний отдел состоит из цилиндрических тел позвонков, соединенных друг с другом межпозвоночными дисками и удерживающими их связками, задний отдел представляет собой дужки позвонков, которые сочленены со смежными позвонками дугоотростчатыми, или так называемыми фасеточными, суставами. Стабильность позвоночного столба поддерживается системой связок и мышц (коротких и длинных).

Источниками скелетно-мышечной боли могут являться: межпозвоночный диск (нервные окончания обнаружены в наружной трети кольца); капсулы суставов (дугоотростчатых, крестцово-повздошных сочленений); связки; позвонки (ноцицепторы обнаружены в надкостнице и кровеносных сосудах); твердая мозговая оболочка, спинномозговые корешки; мышцы [14, 16].

По данным R.A. Deyo и J.N. Weinstein [17], самой частой (70%) причиной боли в спине является микротравматизация мышц, в других исследованиях мышечная боль вообще не упоминается [13, 18]. Так, M.J. DePalma и соавт. [18, 19] обследовали 358 пациентов с хронической неспецифической болью и сформулировали клинические критерии для определения основного источника боли. В соответствии с выработанным алгоритмом для подтверждения диагноза у 156 пациентов были проведены малоинвазивные диагностические процедуры: провокационная дискография (при дискогенной боли), двойная диагностическая блокада дугоотростчатых суставов, блокада крестцово-подвздошных сочленений (КПС), блокада межостистых связок и остистых отростков. В 42% случаев боль носила дискогенный, в 31% — фасеточный характер и в 18% ее источником являлось КПС. Была выявлена достоверная связь основного источника боли с полом, возрастом и индексом массы тела. Дискогенная боль чаще отмечалась в более молодом возрасте и у мужчин. В старших возрастных группах преобладали фасеточная боль и боль вследствие патологии КПС. Фасеточный синдром чаще наблюдался у женщин с повышенным индексом массы тела, в то время как синдром КПС — у женщин с пониженным индексом массы тела [18, 19].

Ориентировочно определить основной источник боли можно при нейроортопедическом обследовании. Оценива-

ются: интенсивность, локализация и распространение боли (центральная, параспинальная, отдающая в ягодицу, бедро, голень, стопу), влияние на боль движения и позы (ходьбы, сидения, вставания, сгибания в разных плоскостях, кашля), изменение конфигурации поясничного отдела в статике (гиперлордоз, кифоз, сколиоз) и динамике (сгибание, разгибание, наклоны в сторону), провокация боли при перкуссии и глубокой пальпации, пробы на болезненность и дисфункцию тазобедренного сустава и КПС для исключения патологии этих структур как возможных источников боли [20]. В систематическом обзоре M.J. Napcock и соавт. [21] подчеркивается, что тесты на дискогенный характер боли и болезненность КПС имеют большую достоверность, чем тесты на болезненность дугоотростчатых суставов, и проведение их является критерием исключения фасеточного синдрома.

Дискогенная патология. Традиционно проблему боли в спине рассматривают в рамках дегенеративно-дистрофических изменений межпозвоночного диска. По современным данным, патологически измененные диски являются одной из наиболее частых причин боли в спине (в 15–42% случаев) [18, 22].

Дискогенная патология приводит к развитию двух видов БНЧС:

1) аксиальной дискогенной боли (люмбалгия), варианту неспецифической скелетно-мышечной боли в спине; основной источник боли — сам патологически измененный диск, боль возникает при раздражении ноцицепторов наружных отделов фиброзного кольца и задней продольной связки;

2) люмбоишалгии, связанной с развитием корешковой симптоматики вследствие сдавления грыжей диска корешковых структур.

Факторами риска являются возраст (пик заболеваемости приходится на 40–50 лет), избыточная физическая нагрузка, а также длительная работа в неудобном положении, высокий рост, ожирение, курение [22, 23]. Активно обсуждается роль генетических факторов, особенно при возникновении грыж диска в молодом возрасте у лиц с признаками мезенхимальной дисплазии и повышенной растяжимостью связок. Определены несколько потенциальных генетических маркеров поражения дисков, однако необходимы дальнейшие исследования [24]. Вопрос о роли поражения диска в формировании болевого синдрома в спине остается открытым. Введение в клиническую практику и широкое применение МРТ позволило с высокой точностью визуализировать патологические изменения межпозвоночных дисков. Однако данные МРТ не всегда согласуются с клинической картиной заболевания. Так, в исследовании S.J. Kim и соавт. [25] при использовании МРТ (3 Тл) у 102 пациентов без боли в спине грыжи диска были выявлены в 81,4% случаев, трещины фиброзного кольца — в 76,1%, дегенерация диска — в 75,8%.

В развитии аксиальной (центральной) боли особое значение имеют дегенеративные изменения внутренней части межпозвоночного диска с дегидратацией пульпозного ядра и снижение амортизирующих свойств диска с формированием трещин. При проведении стрессовой профилометрии было показано перераспределение нагрузки при дегенерации диска: ее снижение на пульпозное ядро и повышение на задние отделы фиброзного кольца [26].

Большую роль играет фактор воспаления. Выделяют несколько фаз дегенерации диска. В первую фазу происхо-

дит увеличение продукции провоспалительных цитокинов клетками межпозвоночного диска, наиболее изученными являются фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (ИЛ) разных групп (ИЛ1 α , 1 β , 6 и 17), которые способствуют деградации внеклеточного матрикса, усилению экспрессии хемокинов. Во второй фазе наблюдаются проникновение в вещество диска активированных иммунцитов разных групп, а также выработка эндотелиального фактора роста, способствующего неоваскуляризации, и фактора роста нервов, обеспечивающего вращение преимущественно низкомиелинизированных нервных волокон в вещество диска, что вызывает срединную боль. В третьей фазе раздражение вновь образованных рецепторов приводит к возникновению боли и деполяризации катионных каналов ганглия заднего корешка, что, с одной стороны, способствует сенсибилизации и появлению невропатического компонента боли, а с другой — активирует нейрогенное воспаление, дополнительный выброс цитокинов, усиливая цитокин-опосредованный дегенеративный каскад [27, 28].

В клинической диагностике дискогенной боли большое значение придается феномену централизации, описанному R. McKenzie в 1981 г. Данный феномен характеризуется болью по средней линии спины, которая провоцируется сгибанием. Предполагаемый механизм феномена централизации заключается в возвращении смещенного пульпозного ядра через трещину в диске в нормальное положение при движениях, что и вызывает боль. Аксиальная дискогенная боль ощущается как глубинная, усиливающаяся при интенсивном надавливании и перкуссии соответствующего сегмента в положении лежа на животе [29].

Ряд изменений, выявляющихся при МРТ, связывают с развитием дискогенной боли. Дегенерация диска вызвана его дегидратацией, что приводит к снижению интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях, формируя картину «темного диска», и снижением высоты диска более чем на 40%. В 1992 г. C.N. Aprill и N. Bogduk [30] впервые описали зону высокоинтенсивного сигнала в задней части фиброзного кольца дисков поясничного отдела позвоночника. Причиной появления зоны высокоинтенсивного сигнала считается воспалительный процесс в трещине межпозвоночного диска, который приводит к боли в результате раздражения ноцицепторов. В 1998 г. N. Modic [22] описал изменение интенсивности МР-сигнала в субхондральных отделах тел позвонков при дегенеративных процессах в позвоночнике. Клиническое значение имеют изменения по типу Modic I и II. Изменения по типу Modic I соответствуют фазе воспаления и проявляются снижением интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях, а также увеличением интенсивности сигнала в T2-режиме. Изменения по типу Modic II представляют собой стадию жировой инфильтрации субхондральной кости (высокая интенсивность сигнала как в T1-, так и в T2-режиме) [22, 31]. Следует подчеркнуть, что все эти изменения имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность, не позволяя определить, какой именно диск является причиной боли, и должны учитываться в контексте имеющейся клинической симптоматики.

В 1988 г. метод провокационной дискографии был признан Северо-Американского спинального общества наиболее информативным для диагностики дискогенной боли. Дискография представляет собой инвазивную мето-

дику с введением контрастного вещества в диск. При ее выполнении возможны осложнения — от аллергической реакции на контрастное вещество до дисцита, эпидурального абсцесса и острой протрузии диска.

В диагностике дискогенной боли представляется перспективным использование УЗИ позвоночных структур. В исследовании M. Yrjämä и соавт. [32] комбинация УЗИ и теста вибрационной провокации боли для выявления трещин фиброзного кольца показала чувствительность 90% и специфичность 75%.

Фасеточный синдром. Фасеточные, или дугоотростчатые, суставы (*art. zygapophysiales*) образуются верхним и нижним суставными отростками, имеют типичное строение и состоят из суставного хряща, синовиальной оболочки, синовиальной жидкости и капсулы. Основная функция дугоотростчатых суставов — поддержка и стабилизация позвоночника при всех возможных видах движений. Наибольшей перегрузке подвержены позвоночно-двигательные сегменты на уровне L₄₋₅, L₅—S₁, особенно при разгибании [33–35].

В развитии патологии фасеточных суставов придается значение нескольким факторам: микро- и макротравматизации, усилению нагрузки на суставы при дегенерации диска, воспалительному поражению в виде артрита, сходному с поражением других периферических синовиальных суставов. Возможные механизмы возникновения боли включают растяжение капсулы сустава, ущемление складок синовиальной оболочки (менискоидов) между суставными поверхностями, воспаление внутри сустава [34]. Большое значение имеет вовлечение паравerteбральных мышц с развитием миофасциального болевого синдрома (МФБС).

Клинически фасеточный синдром характеризуется болью паравerteбральной локализации, одно- или двусторонней, которая может иррадиировать в ногу, чаще до уровня колена. Боль усиливается при значительном разгибании и уменьшается при сгибании, часто возникает после эпизодов длительной неподвижности и уменьшается при движении. Возможно утреннее ограничение подвижности в поясничном отделе. Для фасеточного синдрома нехарактерны симптомы натяжения и выпадения (двигательные, чувствительные расстройства, изменение рефлексов, тазовые нарушения). Имеют значение клиническое исследование подвижности в поясничном отделе и усиление боли при глубокой пальпации в проекции фасеточных суставов. Пальпация фасеточных суставов является одним из наиболее информативных тестов. Рекомендуется проводить ее в положении сидя (при осевой нагрузке на позвоночник) и лежа на животе (при отсутствии осевой нагрузки), что позволяет исключить влияние мышечного тонуса при проведении этого теста [20, 21, 36, 37].

Рентгенологически сустав лучше виден в косой проекции, данное обследование наиболее показано при подозрении на травматические переломы. Изменения при КТ в дугоотростчатых суставах оценивают в соответствии с критериями, предложенными M. Pathria и соавт. [38], и сходными критериями МРТ, предложенными D. Weishaupt и соавт. [39]. Выделяют 4 степени поражения:

степень 0, норма: однородный хрящ и нормальная (2–4 мм) ширина суставной щели;

степень I, легкие дегенеративные изменения: сужение суставной щели (<2 мм), и/или небольшие остеофиты, и/или незначительная гипертрофия суставного отростка;

степень 2, умеренные дегенеративные изменения: сужение суставной щели (<1 мм), и/или умеренные остеофиты, и/или субхондральные эрозии;

степень 3, тяжелые дегенеративные изменения: значительное сужение суставной щели, крупные остеофиты и субхондральные эрозии/кисты.

А. Maataoui и соавт. [40] обследовали 591 пациента и не выявили корреляции между выраженностью изменений при МРТ в дугоотростчатых суставах и функциональным состоянием, которое оценивали по индексу нетрудоспособности Освестри. Авторы пришли к выводу о невозможности установления диагноза только на основании данных нейровизуализации, которые должны быть правильно интерпретированы с учетом клинической симптоматики.

По мнению большинства исследователей, наибольшую ценность в диагностике фасеточного синдрома имеет блокада медиальных ветвей, выполненная под рентгенологическим контролем, при этом ответ на блокаду коррелирует с результатами последующего лечения [41, 42].

Дисфункция КПС. Это нарушение часто вызывает боль, имитирующую корешковую. КПС представляет собой специфический синовиальный сустав с неровной поверхностью, покрытой частично фиброзно-хрящевой тканью, частично гиалиновым хрящом. Сустав поддерживается системой связок, прикрепляющихся к нему, и хорошо иннервирован ветвями корешков L_{IV} , L_V , S_I и S_{II} [43].

Патология КПС является основным источником боли в 10–30% случаев хронической боли в спине [44]. Боль чаще встречается у женщин, при асимметрии таза (в результате блока КПС, который нередко наблюдается при скрученном тазе и укороченной ноге), ее частота увеличивается с возрастом, возможны воспалительное поражение сустава при артритах, дегенеративные изменения при артрозе, а также отраженная боль при заболеваниях органов малого таза. Боль, исходящая из КПС, носит односторонний латерализованный характер, в основном ощущается в ягодичной области, но может иррадиировать в пах, живот и ногу, как правило, до колена. Боль усиливается при вставании из положения сидя, наклонах, длительном сидении или стоянии. Характерна болезненность при пальпации, тестах на сжатие и растяжение КПС с воспроизведением типичного паттерна боли. Наблюдается отсутствие опускания задней нижней ости при поднятии ноги в положении стоя на стороне блока КПС. Симптомы выпадения не наблюдаются [44, 45]. Радиологическое исследование не имеет большого диагностического значения и показано только при наличии «красных флажков». Наиболее информативным диагностическим тестом является блокада сустава растворами местных анестетиков под рентгенологическим или ультразвуковым контролем [45, 46].

Спазм и растяжение мышц. Среди миогенных синдромов выделяют МФБС [4]. К развитию МФБС приводит острое перерастяжение самой мышцы, связок и сухожилий. Повреждение мышцы в виде ее повторной травматизации при избыточной нагрузке, воздействие чрезмерно высокой или низкой температуры также могут привести к развитию МФБС. Помимо повреждения мышечной ткани, predisposing факторами являются также длительное пребывание в нефизиологической позе. Вовлекаться могут практически все мышцы, как паравертебральные, так и экстравертебральные [4].

Критериями диагноза МФБС являются: болезненные спазмированные мышцы, болезненные мышечные уплотнения, активные триггерные точки с формированием зоны отраженной боли. Существенно, что для установления диагноза МФБС необходимо воспроизвести ту боль, на которую жалуется больной, надавив на активную триггерную точку [47, 48].

МФБС зачастую сопровождаются болью в спине с иррадиацией в конечности, что напоминает корешковое поражение. В то же время мышцы принимают участие в формировании естественных физиологических тоннелей для сосудисто-нервных пучков, и при наличии спазма возможно развитие компрессии этих пучков. При спазме грушевидной мышцы происходит компрессия седалищного нерва в подгрушевидно-седалищном пространстве. Синдром грушевидной мышцы характеризуется болью в ягодичной области, распространяющейся по ходу седалищного нерва, типично появление парестезий в стопе. Болевые феномены усиливаются после сидения и при начале ходьбы. Болезненно приведение согнутого бедра и ограничена его внутренняя ротация, при которых происходят соответственно растяжение и сокращение заинтересованной мышцы (проба Бонне–Бобровникова). Объем движений в поясничном отделе позвоночника не изменен. Поднятие прямой ноги ограничено [4].

Лечение. В настоящее время большинство методов лечения сосредоточено на уменьшении симптомов и функциональных нарушений, обусловленных поясничной болью, без учета механизмов, лежащих в основе анатомических и функциональных изменений в виде дегенерации позвоночника, и их связи с клиническими проявлениями [49, 50].

В современных клинических рекомендациях по лечению острой БНЧС рекомендовано разъяснение пациенту доброкачественной природы заболевания и благоприятного прогноза, сохранение повседневной активности, краткое обучение профилактике БНЧС и избеганию длительного постельного режима. Подчеркивается, что следует отказаться от необоснованного проведения нейровизуализации или других параклинических исследований. Важно оценить выраженность боли и неврологического дефицита на начальном этапе лечения, потенциальный успех и возможные риски. Уже на начальном этапе лечения рекомендован учет «желтых флажков» для определения прогноза в отношении продолжительности нетрудоспособности и хронизации болезни и выработки тактики лечения [3].

Лечение хронической БНЧС имеет ряд особенностей. Рекомендованы информирование пациентов о причинах и профилактике БНЧС, сохранении повседневной активности, проведение школ для пациентов, упражнения для спины, мануальная терапия. Ни в одном клиническом руководстве не рекомендовано использование постельного режима, биологической обратной связи, ношение бандажа для поясницы, назначение вытяжения или ультразвука. К рекомендованным вмешательствам вторичного уровня медицинской помощи относятся: мультидисциплинарная реабилитация, неопиоидные анальгетики, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), сильные опиоидные анальгетики, хирургическая фиксация. Только в одном клиническом руководстве упомянуты блокады фасеточных суставов, трансфораминальное эпидуральное введение ГК, блокады мягких тканей,

стимуляция спинного мозга. Не показаны декомпрессионные операции или внутривидовая электротермическая терапия/нуклеопластика [3].

Препаратами «первой линии» в лечении неспецифической боли в спине традиционно считались парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [3–8]. Однако недавние исследования не показали отличия эффективности парацетамола от плацебо при лечении острой БНЧС [51, 52]. Поэтому в настоящее время препаратами выбора считаются НПВП, которые рекомендованы для лечения острой и хронической БНЧС, при этом НПВП не отличаются по эффективности. Из-за возможных побочных эффектов (со стороны желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы) рекомендуется назначать их при обострении боли и в течение короткого периода (до 3 мес) [53–55].

Одним из эффективных НПВП, используемых для лечения БНЧС, является Кеторол® (кеторолак) — производное арилуксусной кислоты. Препарат ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) 1-го и 2-го типов, регулируя синтез простагландинов, простаглицлина и тромбосана А₂ из арахидоновой кислоты. Не взаимодействуя с опиоидными рецепторами, кеторолак не оказывает кардиотоксического действия, не угнетает дыхания и не вызывает пареза гладкой мускулатуры кишечника. В клинических условиях продемонстрировано, что продолжительность действия кеторолака достигает 10 ч. Учитывая, что значительная часть препарата выводится с мочой, нарушение почечной функции сопряжено с риском развития токсических эффектов. Кеторолак характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой (около 3%) нежелательных реакций — НР. Наиболее частыми из них являются диспепсические расстройства. Препарат достаточно безопасен при использовании коротким курсом [55]. В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность внутримышечного введения опиоидного анальгетика меperидина (1 мг/кг) и кеторолака (60 мг) в качестве средств купирования острой скелетно-мышечной БНЧС у 155 больных старше 18 лет. Анальгетический эффект препаратов был сопоставим: уменьшение интенсивности боли на 30% зарегистрировано у 63% больных, получавших кеторолак, и у 67% пациентов в группе меperидина; дополнительный прием обезболивающих средств потребовался 35% больным, получавшим кеторолак, и 37% — меperидин. Авторы отмечают, что при сопоставимом обезболивании эффект переносимости лечения оказался существенно лучше у пациентов, получавших кеторолак: у них достоверно реже возникали НР (тошнота, повторная рвота, сонливость) [56]. В настоящее время кеторолак широко применяется для купирования острых болевых синдромов различного происхождения.

С учетом совокупности дегенеративных и воспалительных процессов при боли в позвоночнике оптимальным является выбор препарата, который помимо ЦОГ, опосредованно обладает и ЦОГ-независимым эффектом. Нимесулид (найз) является селективным ЦОГ2-ингибитором. Основной эффект препарата проявляется в зоне воспаления и обусловлен подавлением продукции провоспалительных простагландинов. Важной особенностью нимесулида является хорошая переносимость [57, 58]. В отличие от неселективных ингибиторов ЦОГ препарат характеризуется меньшим риском желудочно-кишечных осложнений. Постре-

страционные исследования эффективности и безопасности нимесулида, а также анализ сообщений о его переносимости легли в основу решения Медицинского агентства Евросоюза относительно хорошей переносимости нимесулида. Препарат лишен кардиотоксического действия в противоположность другим селективным ингибиторам ЦОГ2 (рофекоксиб, вальдекоксиб) [58]. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности терапии нимесулидом (200 мг/сут) у 104 пациентов с острой неспецифической БНЧС по сравнению с ибупрофеном (1800 мг/сут) отмечался выраженный эффект к 10-му дню лечения. Однако нимесулид обеспечивал более полное купирование болевого синдрома с нарастанием объема движений и восстановлением осанки при меньшем числе НР (13% против 21%) [59].

При недостаточной эффективности НПВП возможно добавление миорелаксантов. Учет возможных показаний и рисков при их назначении всегда проводится индивидуально [54]. Тизанидин (сирдалуд) относится к миорелаксантам центрального действия (альфа-адренергическим агонистам), его эффект реализуется на спинальном и супраспинальном уровне. В дополнение к миорелаксирующим свойствам тизанидин оказывает умеренно выраженное центральное анальгезирующее действие (за счет снижения высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге на уровне *locus coeruleus*). В исследованиях на животных было показано, что под влиянием тизанидина (сирдалуд) наблюдается снижение центральной сенситизации [60]. Диапазон эффективной суточной дозы тизанидина при болевых синдромах составляет 2–12 мг (оптимальная доза — 6–8 мг/сут). При легких болевых синдромах назначение тизанидина можно ограничить приемом препарата на ночь в дозе 2–4 мг до прекращения боли (обычно 5–7 дней). При умеренно выраженном болевом синдроме первый прием лучше также назначить на ночь в дозе 2–4 мг (пациент при этом «переспит» побочные эффекты), затем постепенно повысить дозу до 6–8 мг /сут. В тяжелых случаях можно добавить еще 2–4 мг сирдалуда на ночь. Положительный эффект, как правило, отмечается уже на 3-й день приема препарата. При хронических болевых синдромах курс терапии обычно составляет 2–4 нед [61].

В Европейских рекомендациях (2006) указано, что антидепрессанты назначают для лечения хронической БНЧС, при этом антидепрессанты с норадренергическим и двойным норадренергическим и серотонинергическим действием эффективны для облегчения боли по сравнению с плацебо, но неэффективны для улучшения повседневной активности, функционального статуса и трудоспособности [62].

В руководстве Британского общества боли (British Pain Society) рекомендовано использование опросника STarT Back tool уже в первые 2 нед после появления боли. В соответствии с полученными при опросе данными выделяют три степени риска, связанного с болью: низкую, среднюю и высокую. При низкой степени риска возможно стандартное лечение врачом общей практики, при средней степени рекомендуется консультация специалиста по физиотерапии и в специализированном противоболевом центре, при высокой степени — дополнительное подключение биопсихологических методов. Тактика дифференцированного подхода к лечению показала его высокую медицинскую и экономическую эффективность. Опросник STarT Back tool

все шире внедряется в клиническую и научно-исследовательскую практику других стран [63, 64].

Пациентам, не ответившим на начальную терапию, рекомендовано добавление нелекарственных методов лечения с доказанным эффектом. При острой боли — мануальная терапия, при подострой и хронической — интенсивная мультидисциплинарная реабилитация, включающая лечебную гимнастику, КПТ, иглоукалывание, массаж, занятия йогой [3–8, 62].

Анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показывает, что использование КПТ по сравнению с другими методами лечения позволяет уменьшить боль, улучшить функциональное состояние, увеличить число пациентов, возвращающихся к работе. КПТ более эффективна, чем ведение пациентов врачом общей практики. Предложены различные методики КПТ, но нет данных о преимуществе какой-либо одной из них [62].

В кохрановском обзоре (2005) отмечена эффективность различных вариантов лечебной физкультуры при хронической БНЧС [65].

Развитие мультидисциплинарных программ реабилитации во многом обусловлено широким признанием идеи биопсихосоциальной модели. В кохрановском обзоре (2014) указано, что использование мультидисциплинарных программ реабилитации дает положительный эффект: отмечаются уменьшение боли, степени инвалидизации и улучшение трудоспособности по сравнению со стандартным лечением и физиотерапией. Интенсивность программ реабилитации существенно не влияла на исход. Мультидисциплинарные программы показаны в большей степени пациентам с выраженной психосоциальной дезадаптацией [66].

В систематическом обзоре M. van Middelkoop и соавт. [67] отмечено, что мультидисциплинарное лечение эффективнее в отношении уменьшения боли и степени нетрудоспособности по сравнению с отсутствием лечения в краткосрочном периоде. Лечебная гимнастика эффективнее, чем обычное лечение, КПТ эффективнее, чем отсутствие лечения. Учитывая гетерогенность популяций, вмешательств и групп сравнения, авторы пришли к заключению о недостаточном количестве данных для формулирования четких выводов о клинической эффективности школ боли в спине, применения лазера, обучения пациентов, массажа, вытяжения, поверхностного использования тепла или холода, ношения поясов при БНЧС.

Имеется конфликт интересов в использовании интервенционных методов лечения неспецифической боли в спине. Так, в рекомендациях Американского общества боли (American Pain society) и европейских рекомендациях (COST B13 Guide) не показано использование блокад и малоинвазивных нейрохирургических вмешательств, включая различные варианты радиочастотной денервации [7, 8]. В то же время Американское общество интервенционных методов лечения боли (American Society of Interventional Pain Physicians) опубликовало несколько системных обзоров с метаанализом, и клинические рекомендации с доказательством эффективности и безопасности этих методов при неспецифической боли в спине [68].

При дискогенной патологии возможно применение различных вариантов эпидуральных блокад, термальной нуклеопластики [68, 69].

Наиболее эффективными методами лечения фасеточного синдрома считаются: внутрисуставные блокады, периартикулярные блокады нервов и хирургическая деструкция нервов. Интервенционные методы лечения могут обсуждаться у пациентов с фасеточным синдромом без признаков радикулопатии, у которых боль и нарушение нормальной жизнедеятельности сохраняются свыше 3 мес и не поддаются лечению стандартными медикаментозными и физиотерапевтическими методами [14, 68]. В систематическом обзоре с метаанализом, проведенным F.J. Falco и соавт. [70], сделан вывод о высокой доказательности эффективности стандартной высокочастотной денервации и блокад нервов фасеточных суставов в долгосрочном и краткосрочном периоде в отношении уменьшения боли и функционального восстановления; ограниченной доказательности эффективности интраартикулярного введения ГК и пульсовой радиочастотной термокоагуляции нервов. Эффективность ГК в лечении фасеточного синдрома была показана в РКИ, при этом внутрисуставное введение оказалось эффективнее системного применения [71]. Проведение блокад под контролем ультразвука оказалось столь же эффективным, как и при использовании рентгенологического контроля, и значительно более безопасным в отношении радиационной нагрузки [72]. В то же время имеются данные о неэффективности блокад при фасеточном синдроме. Так, R. Chou и соавт. [73] проанализировав 13 исследований, не отметили различий между плацебо и вариантами блокад дугоотростчатых суставов.

Для лечения боли в КПС лучше всего использовать междисциплинарный подход. Консервативные методы лечения направлены на устранение первопричин (нефизиологической позы и нарушений походки), включают лечебную физкультуру и проведение мануальной терапии. Внутрисуставное введение в КПС местных анестетиков и ГК имеет высокий уровень доказательности. Если оно приносит только кратковременное облегчение, рекомендуется радиочастотная денервация боковых ветвей корешков S_{1-III} (S_{IV}). Если эта процедура не может быть выполнена, следует рассмотреть возможность проведения импульсной радиочастотной денервации ветвей корешка L_V и боковых ветвей S_{1-III} [44].

Для лечения МФБС давно применяется метод пункции «сухой иглой» триггерных точек, возможно также введение местных анестетиков в эти точки, что обеспечивает быстрый, но непродолжительный эффект. Проведение этих манипуляций показано в сочетании с упражнениями на растягивание мышц, массажем [74]. В настоящее время отсутствуют методы консервативной терапии, предотвращающие возникновение или прогрессирование дегенеративных изменений в позвоночнике, эффективность так называемых хондропротекторов, в том числе внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты, не доказана [75].

Таким образом, пациенты с БНЧС представляют собой весьма гетерогенную группу. Очевидно, что помощь таким пациентам должна быть дифференцированной, при этом важно учитывать ведущий механизм возникновения болевого синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO. The course of low back pain from adolescence to adulthood: eight-year follow-up of 9600 twins. *Spine* (Phila Pa 1976). 2006 Feb 15;31(4):468-72.
2. Kosloff TM, Elton D, Shulman SA, et al. Conservative Spine Care: Opportunities to Improve the Quality and Value of Care. *Popul Health Manag*. 2013 Dec;16(6):390-6. doi: 10.1089/pop.2012.0096. Epub 2013 Aug 21.
3. Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J*. 2010 Jun;10(6):514-29.
4. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: Гэотар-медиа; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: Geotar-media; 2010. 368 p.]
5. van Tulder M, Becker A, Trudy B, et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S169-91.
6. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Лечение неспецифических болей в спине в амбулаторной практике. Справочник поликлинического врача. 2013;(1):48-51. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Treatment of nonspecific back pain in outpatient practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(1):48-51. (In Russ.).]
7. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low-back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 2;147(7):478-91.
8. Koes B, van Tulder M, Lin CW. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
9. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):769-81. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
10. KreinerDS, HwangSW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J*. 2014 Jan;14(1):180-91. doi: 10.1016/j.spinee.2013.08.003. Epub 2013 Nov 14.
11. Carey TS, Freburger JK, Holmes GM, et al. A long way to go: Practice patterns and evidence in chronic low back pain care. *Spine* (Phila Pa 1976). 2009 Apr 1;34(7):718-24. doi: 10.1097/BRS.0b013e31819792b0.
12. Deyo RA, Mirza SK, Turner JA, Martin BI. Overtreating chronic back pain: Time to back off? *J Am Board Fam Med*. 2009 Jan-Feb;22(1):62-8. doi: 10.3122/jabfm.2009.01.080102.
13. Manchikanti L1, Helm S, Singh V, et al. Algorithmic Approach for Clinical Management of Chronic Spinal Pain. *Pain Physician*. 2009 Jul-Aug;12(4):E225-64.
14. Hancock MJ, Maher CG, Laslett M, et al. Discussion paper: what happened to the 'bio' in the bio-psycho-social model of low back pain? *Eur Spine J*. 2011 Dec;20(12):2105-10.
15. Brennan GP, Fritz JM, Hunter SJ, et al. Identifying subgroups of patients with acute/subacute «nonspecific» low back pain: results of a randomized clinical trial. *Spine* (Phila Pa 1976). 2006 Mar 15;31(6):623-31.
16. Amirdelfan K, McRoberts P, Deer TR. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm. *Neuromodulation*. 2014 Oct;17 Suppl 2:11-7. doi: 10.1111/ner.12173.
17. Deyo RA, Weinstein JN. Low Back Pain. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):363-70.
18. DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med*. 2011 Feb;12(2):224-33. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.01045.x. Epub 2011 Jan 25.
19. Laplante BL, Ketchum JM, Saullo TR, DePalma MJ. Multivariable analysis of the relationship between pain referral patterns and the source of chronic low back pain. *Pain Physician*. 2012 Mar-Apr;15(2):171-8.
20. Laslett M, McDonald B, Aprill CN, et al. Clinical predictors of screening lumbar zygapophyseal joint blocks: Development of clinical prediction rules. *Spine J*. 2006 Jul-Aug;6(4):370-9.
21. Hancock MJ, Maher CG, Latimer J, et al. Systematic review of tests to identify the disc, SIJ or facet joint as the source of low back pain. *Eur Spine J*. 2007 Oct;16(10):1539-50. Epub 2007 Jun 14.
22. Zhang YG, Guo TM, Guo X, Wu SX. Clinical diagnosis for discogenic low back pain. *Int J Biol Sci*. 2009 Oct 13;5(7):647-58.
23. Koes BW, van Tulder MW, Peul WC. Diagnosis and treatment of sciatica. *BMJ*. 2007 Jun 23;334(7607):1313-7.
24. Haro H. Translational research of herniated discs: current status of diagnosis and treatment. *J Orthop Sci*. 2014 Jul;19(4):515-20. doi: 10.1007/s00776-014-0571-x. Epub 2014 Apr 29.
25. Kim SJ, Lee TH, Lim SM. Prevalence of disc degeneration in asymptomatic Korean subjects. Part 1: lumbar spine. *J Korean Neurosurg Soc*. 2013 Jan;53(1):31-8. doi: 10.3340/jkns.2013.53.1.31. Epub 2013 Jan 31.
26. Bogduk N. Why I pursue discogenic pain? In: Bogduk N, editor. *International Spine. Practice Guidelines for Spinal Diagnostic and Treatment Procedures*. International; 2005. P. 15-27.
27. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Jan;10(1):44-56. doi: 10.1038/nrrheum.2013.160. Epub 2013 Oct 29.
28. Ohtori S, Inoue G, Miyagi M, Takahashi K. Pathomechanisms of discogenic low back pain in humans and animal models. *Spine J*. 2015 Jun 1;15(6):1347-55. doi: 10.1016/j.spinee.2013.07.490. Epub 2014 Mar 20.
29. Malik KM, Cohen SP, Walega DR, Benzon HT. Diagnostic criteria and treatment of discogenic pain: a systematic review of recent clinical literature. *Spine J*. 2013 Nov;13(11):1675-89. doi: 10.1016/j.spinee.2013.06.063. Epub 2013 Aug 28.
30. Sugiura K, Tonogai I, Matsuura T. Discoscopic findings of high signal intensity zones on magnetic resonance imaging of lumbar intervertebral discs. *Case Rep Orthop*. 2014;2014:245952. doi: 10.1155/2014/245952. Epub 2014 May 21.
31. van Rijn JC, Klemetso N, Reitsma JB, et al. Symptomatic and asymptomatic abnormalities in patients with lumbosacra radicular syndrome: Clinical examination compared with MRI. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Sep;108(6):553-7. Epub 2005 Nov 10.
32. Yrjämä M, Tervonen O, Vanharanta H. Ultrasonic imaging of lumbar discs combined with vibration pain provocation compared with discography in the diagnosis of internal annular fissures of the lumbar spine. *Spine* (Phila Pa 1976). 1996 Mar 1;21(5):571-5.
33. Yang KH, King AI. Mechanism of Facet Load Transmission as a Hypothesis for Low-Back Pain. *Spine* (Phila Pa 1976). 1984 Sep;9(6):557-65.
34. Bykowski JL, Wong WH. Role of facet joints in spine pain and image-guided treatment: a review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Sep;33(8):1419-26.
35. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol*. 2011 Jan;40(1):13-23. doi: 10.1007/s00256-010-0983-4. Epub 2010 Jul 13.
36. Rubinstein SM, van Tulder M. A best-evidence review of diagnostic procedures for neck and low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Jun;22(3):471-82. doi: 10.1016/j.berh.2007.12.003.
37. Misaggi B, Gallazzi M, Colombo M, Ferraro M. Articular facets syndrome: diagnostic grading and treatment options. *Eur Spine J*. 2009 Jun;18 Suppl 1:49-51. doi: 10.1007/s00586-009-0987-8. Epub 2009 May 9.
38. Pathria M, Sartoris DJ, Resnick D. Osteoarthritis of the facet joints: accuracy of oblique radiographic assessment. *Radiology*. 1987 Jul;164(1):227-30.
39. Weishaupt D, Zanetti M, Boos N, et al. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol*. 1999 Apr;28(4):215-9.
40. Maataoui A, Vogl TJ, Middendorp M, et al. Association between facet joint osteoarthritis and the Oswestry Disability Index. *World J Radiol*. 2014 Nov 28;6(11):881-5.
41. Saal JS. General principles of diagnostic testing as related to painful lumbar spine disorders: a critical appraisal of current diagnostic techniques. *Spine* (Phila Pa 1976). 2002 Nov 15;27(22):2538-45.
42. Cohen SP, Huang JH, Brummett C. Facet

- joint pain--advances in patient selection and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Feb;9(2):101-16. doi: 10.1038/nrrheum.2012.198. Epub 2012 Nov 20.
43. Forst SL, Wheeler MT, Fortin JD, Vilensky JA. The sacroiliac joint: anatomy, physiology and clinical significance. *Pain Physician*. 2006 Jan;9(1):61-7.
44. Vanelderden P, Szadek K, Cohen SP, et al. 13. Sacroiliac joint pain. *Pain Pract*. 2010 Sep-Oct;10(5):470-8. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00394.x.
45. Young S, Aprill C, Laslett M. Correlation of clinical examination characteristics with three sources of chronic low back pain. *Spine J*. 2003 Nov-Dec;3(6):460-5.
46. Migliore A, Bizzi E, Massafra U, et al. A new technical contribution for ultrasound-guided injections of sacro-iliac joints. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 May;14(5):465-9.
47. Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial trigger points. *Med Clin North Am*. 2007 Mar;91(2):229-39.
48. Alvarez DJ, Rockwell PG. Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2002 Feb 15;65(4):653-60.
49. Bigos SJ, Holland J, Holland C, et al. High-quality controlled trials on preventing episodes of back problems: systematic literature review in working-age adults. *Spine J*. 2009 Feb;9(2):147-68. doi: 10.1016/j.spinee.2008.11.001.
50. Buchbinder R, Pransky G, Hayden J. Recent advances in the evaluation and management of nonspecific low back pain and related disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Apr;24(2):147-53. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.003.
51. Wood H. Pain: Paracetamol is not superior to placebo for acute low back pain. *Nat Rev Neurol*. 2014 Sep;10(9):486. doi: 10.1038/nrneurol.2014.145. Epub 2014 Aug 5.
52. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Nov 1;384(9954):1586-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9. Epub 2014 Jul 23.
53. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
54. White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131-43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f.
55. Шостак НА, Правдюк НГ, Аксенова АВ и др. Возможности оптимизации анальгетической и противовоспалительной терапии у больных с острым болевым синдромом в спине. *Русский Медицинский Журнал*. 2006;14(8):610-5. [Shostak NA, Pravdyuk NG, Akseanova AV, et al. The possibility of optimizing analgesic and anti-inflammatory therapy in patients with acute back pain. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2006;14(8):610-5. (In Russ.)].
56. Veenema K, 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.
57. Насонов ЕЛ. Эффективность и переносимость НПВП нимесулида: новые данные. *Русский Медицинский Журнал*. 2001;(9):636-9. [Nasonov EL. The efficacy and tolerability of nimesulide NSAID: new data. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2001;(9):636-9. (In Russ.)].
58. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Братыгина ЕА и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. *Русский Медицинский Журнал*. 2009;(17):1466-71. [Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, et al. The frequency of side effects with prolonged use of nimesulide in real clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;(17):1466-71. (In Russ.)].
59. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, et al. Treatment of acute low back pain with COX-2 selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jun 15;25(12):1579-85.
60. Данилов АБ. Возможности применения тизанидина (Сирдалуд) в клинической практике. Обзор литературы. *Русский Медицинский Журнал*. 2010;(1):4-10. [Danilov AB. Possibilities of application of tizanidine (Sirdalud) in clinical practice. *Obzor literature. Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2010;(1):4-10. (In Russ.)].
61. Парфенов ВА. Диагноз и лечение при острых болях в нижней части спины. *Русский Медицинский Журнал*. 2007;15(6):506-10. [Parfenov VA. Diagnosis and treatment for acute pain in the lower back. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2007;15(6):506-10. (In Russ.)].
62. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S192-300.
63. Lee J, Gupta S, Price C, Baranowski AP. Low back and radicular pain: a pathway for care developed by the British Pain Society. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):112-20. doi: 10.1093/bja/aet172.
64. Hill JC, Whitehurst DG, Lewis M, Bryan S, et al. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Oct 29;378(9802):1560-71. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60937-9. Epub 2011 Sep 28.
65. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD000335.
66. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 2;9:CD000963. doi: 10.1002/14651858.CD000963.pub3.
67. van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J*. 2011 Jan;20(1):19-39. doi: 10.1007/s00586-010-1518-3. Epub 2010 Jul 18.
68. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician*. 2013 Apr;16(2 Suppl):S49-283.
69. Patel VB, Wasserman R, Imani F. Interventional Therapies for Chronic Low Back Pain: A Focused Review (Efficacy and Outcomes). *Anesth Pain Med*. 2015 Aug 22;5(4):e29716. doi: 10.5812/aapm.29716. eCollection 2015.
70. Falco FJ, Manchikanti L, Datta S, et al. An update of the effectiveness of therapeutic lumbar facet joint interventions. *Pain Physician*. 2012 Nov-Dec;15(6):E909-53.
71. Ribeiro LH, Furtado RN, Konai MS, et al. Effect of facet joint injection versus systemic steroids in low back pain: a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Nov 1;38(23):1995-2002. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a76dfl.
72. Ha DH, Shim DM, Kim TK, et al. Comparison of ultrasonography- and fluoroscopy-guided facet joint block in the lumbar spine. *Asian Spine J*. 2010 Jun;4(1):15-22. doi: 10.4184/asj.2010.4.1.15. Epub 2010 Apr 26.
73. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Pain Management Injection Therapies for Low Back Pain [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar. AHRQ Technology Assessments.
74. Ay S, Evcik D, Tur BS. Comparison of injection methods in myofascial pain syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2010 Jan;29(1):19-23. doi: 10.1007/s10067-009-1307-8. Epub 2009 Oct 20.
75. Colen S, Haverkamp D, Mulier M, van den Bekerom MP. Hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in all joints except the knee: what is the current evidence? *BioDrugs*. 2012 Apr 1;26(2):101-12. doi: 10.2165/11630830-000000000-00000.

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.

Белова А.Н.¹, Шакурова Д.Н.², Гаязова Е.В.²

¹ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ГБУЗ Городская клиническая больница № 3, Нижний Новгород, Россия

¹603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18/1;

²603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 21

Нафтидрофурил в терапии cerebrovascularных заболеваний: обзор литературы и собственные наблюдения

На основании обзора зарубежной и отечественной литературы анализируется эффективность нафтидрофурила при cerebrovascularной патологии. Нафтидрофурил является антагонистом серотониновых 5-HT₂-рецепторов и воздействует на энергетический метаболизм клеток головного мозга, преимущественно в условиях гипоксии или ишемии. Кратко рассмотрены результаты доклинических исследований препарата, доказывающие его антиспазмическое и нейропротективное действие, способность нормализовать микроциркуляцию в условиях гипоксии. Экспериментальные данные послужили основанием для дальнейшего изучения эффективности нафтидрофурила при инсульте, хронической ишемии головного мозга и сосудистой деменции. Показано, что применение нафтидрофурила статистически достоверно повышало эффективность реабилитации больных, перенесших инсульт, и сопровождалось достоверным улучшением психоэмоционального состояния. Согласно данным Кохрановского обзора, у пациентов с сосудистой деменцией на фоне применения нафтидрофурила отмечалась тенденция к улучшению исполнительных и когнитивных функций, поведения, настроения. При хронической ишемии мозга отмечено позитивное влияние препарата на самочувствие больных.

Приведены собственные данные, подтверждающие эффективность препарата у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Данные литературы также свидетельствуют о хорошем профиле переносимости и безопасности при пероральном приеме нафтидрофурила у больных с cerebrovascularной патологией.

Ключевые слова: нафтидрофурил; инсульт; деменция; cerebrovascularная патология.

Контакты: Анна Наумовна Белова; anbelova@mail.ru

Для ссылки: Белова АН, Шакурова ДН, Гаязова ЕВ. Возможности применения нафтидрофурила в терапии cerebrovascularных заболеваний: обзор литературы и собственные наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):110–115.

Possibilities of using naftidrofuryl in the therapy of cerebrovascular diseases: Literature review and the authors' observations

Belova A.N.¹, Shakurova D.N.², Gayazova E.V.²

¹Volga Federal Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia;

²City Clinical Hospital Three, Nizhny Novgorod, Russia

¹18/1, Verkhne-Volzhsкая Emb., Nizhny Novgorod 603155

²21, Verkhne-Volzhsкая Emb., Nizhny Novgorod 603155

The efficacy of naftidrofuryl in treating cerebrovascular diseases is analyzed on the basis of a review of the Russian and foreign literature. Naftidrofuryl is a serotonin 5-HT₂ receptor antagonist and acts on brain energy metabolism mainly during hypoxia or ischemia. The results of preclinical studies proving the antispasmodic and neuroprotective properties of the drug and its capacity to normalize microcirculation in hypoxia are briefly considered. Experimental findings served as a basis for further studies of the efficacy of naftidrofuryl in patients with stroke, chronic cerebral ischemia, or vascular dementia. The use of naftidrofuryl (dusopharm) was demonstrated to statistically significantly enhance the efficiency of rehabilitation in post-stroke patients and to be followed by significant psychoemotional improvement. According to a Cochrane review, the naftidrofuryl-treated patients with vascular dementia showed a tendency towards better executive and cognitive functions, behavior, and mood. The drug was noted to have a positive effect on the health of patients with chronic cerebral ischemia.

The authors provide the data of their trial of naftidrofuryl used in patients with dyscirculatory encephalopathy, which have confirmed its efficacy in this category of patients. The data available in the literature suggest that oral naftidrofuryl has a good tolerability and safety profile in patients with cerebrovascular diseases.

Key words: naftidrofuryl; stroke; dementia; cerebrovascular diseases.

Contact: Anna Naumovna Belova; anbelova@mail.ru

For reference: Belova AN, Shakurova DN, Gayazova EV. Possibilities of using naftidrofuryl in the therapy of cerebrovascular diseases: Literature review and the authors' observations. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):110–115.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-110-115>

Цереброваскулярные заболевания являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения. Профилактика инсульта основывается на нелекарственных методах (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярная физическая активность, поддержание нормальной массы тела, рациональное питание) и коррекции факторов риска (артериальная гипертензия – АГ, гиперхолестеринемия, фибрилляция предсердий и другие заболевания), она позволяет существенно снизить заболеваемость и смертность [1]. Ведение больных в остром периоде инсульта в специализированном отделении с использованием эффективных методов (тромболизис, ранняя вторичная профилактика, ранняя активизация, предупреждение тромбоэмболических осложнений и др.) позволяет снизить смертность от инсульта и уменьшить степень инвалидизации у выживших больных [2].

Активно ведется поиск новых лекарственных средств, способных повлиять на течение и исход сосудистых заболеваний головного мозга. К числу таких препаратов относится нафтидрофурил¹, синтезированный более 40 лет назад. За это время были хорошо изучены его фармакологические свойства [3–6] и доказана высокая эффективность при терапии периферических сосудистых расстройств [7].

Нафтидрофурил показан для лечения окклюзирующей болезни периферических артерий во Франции и Германии с 1968 г., в Великобритании с 1972 г., включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий как единственный вазоактивный препарат с уровнем доказательности А, в Национальный формуляр Великобритании в качестве единственного и безальтернативного препарата для консервативной терапии перемежающейся хромоты (NICE, 2011 [8]; ESC, 2011 [9]). Обнадеживающие результаты терапии заболеваний периферических артерий послужили основанием для исследований нафтидрофурила у пациентов с сосудистой патологией головного мозга.

Механизм действия и доклинические исследования

Нафтидрофурил относится к группе периферических вазодилататоров и является антагонистом серотониновых 5-HT₂-рецепторов. Медиатор серотонин играет важную роль в вазомоторном регулировании сосудов мелкого калибра (артериол, капилляров). Стенки кровеносных сосудов содержат два типа серотонинергических рецепторов: 5-HT₁-рецепторы, расположенные на клетках эндотелия и обуславливающие расширение сосудов, и 5-HT₂-рецепторы, локализованные на клетках гладкой мускулатуры и вызывающие сужение сосудов. Полагают, что при повреждении эндотелиальных клеток (например, при атеросклерозе) 5-HT₂-рецепторы на гладкой мускулатуре определяют сосудосуживающий эффект серотонина, что сопровождается прогрессированием ишемических нарушений [5]. Нафтидрофурил оказывает на 5-HT₂-рецепторы противоположное (сосудорасширяющее) действие, блокируя сокращение гладкой мускулатуры сосудов, преимущественно церебральных [10–13]. Поскольку активация 5-HT₂-рецепторов серотонина происходит лишь на поврежденных участках сосудистой стенки, нафтидрофу-

рил действует избирательно на эти участки и не приводит к расширению интактных сосудов, что исключает возможность развития феномена сосудистого обкрадывания и выраженной артериальной гипотензии [14].

Нафтидрофурил блокирует 5-HT₂-рецепторы не только в сосудистой стенке, но в тромбоцитах, препятствуя их агрегации и улучшая реологические свойства крови [15, 16]. Кроме того, препарат стимулирует внутриклеточный энергетический метаболизм, в том числе в нейронах, а в условиях ишемии улучшает утилизацию глюкозы, увеличивая обеспеченность тканей кислородом [17, 18].

Эти данные были подтверждены в многочисленных доклинических исследованиях. Показано, что нафтидрофурил способен предотвращать развитие повреждения мозга, вызванного ишемией, в частности за счет улучшения нарушенного метаболизма ацетилхолина [19]. Установлено, что препарат защищает от повреждения нейроны гиппокампа, причем его защитный эффект связан не только с гемодинамическим механизмом, но и с прямым эффектом ингибирования нейромодуляции через блокаду 5-HT₂-рецепторов серотонина [20]. Показано, что нафтидрофурил достоверно улучшал лекарственно индуцированную амнезию у мышей, при этом эффект был обусловлен ингибированием 5-HT₂-рецепторов при отсутствии воздействия на 5-HT₁-рецепторы головного мозга [21]. В экспериментах на животных выявлено, что нафтидрофурил оксалат увеличивает хранение пространственной информации, его ноотропный эффект реализуется путем косвенной активации холинергической системы через серотонинергические нейроны [22]; препарат может оказывать нейропротективное действие, улучшая метаболизм (увеличение содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, восстановление уровня глюкозы и гликогена, нормализация измененных ферментных реакций) и выживаемость нейронов [17, 23].

Таким образом, результаты доклинических исследований доказали антиспастическое и нейропротективное действие нафтидрофурила, его способность нормализовать микроциркуляцию в условиях острой и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ), что послужило основанием для последующего изучения препарата при инсульте, ХИГМ, сосудистых когнитивных нарушениях (КН).

Инсульт

Исследования нафтидрофурила при ишемическом инсульте проводятся уже более чем 30 лет [24–27]. В нескольких плацебоконтролируемых клинических испытаниях, которые относятся к 1986–1990 гг., отмечена эффективность нафтидрофурила в качестве вспомогательного препарата для лечения пациентов с инсультом [25–27]. Так, А. Сарон и соавт. [24] провели плацебоконтролируемое двойное слепое рандомизированное исследование, в котором 82 пациента в подострой стадии инвалидизирующего инсульта (спустя 30 дней после его развития) на протяжении последующих 60 дней получали исследуемый препарат либо плацебо; при этом все пациенты ежедневно принимали 100 мг аспирина и 300 мг дипиридамола и проходили одинаковую программу реабилитации. В группе, получавшей нафтидрофурил, по сравнению с группой плацебо отмечалась в целом

¹ Препарат зарегистрирован в России в 2014 г. под торговым названием «Дузофарм», компания ЕСКО ФАРМА; в странах Европейского союза разрешен для применения под торговыми названиями Dusodril, Naftodril, Praxilene, Esedril уже более 20 лет.

более выраженная тенденция к улучшению, достигшая статистически значимого уровня по показателям ходьбы и повседневной активности. Восстановление при правостороннем поражении было более эффективным, чем при левостороннем, что, по мнению авторов, могло быть обусловлено корригирующим влиянием нафтидрофурила на одностороннее пространственное игнорирование. Авторы указывают, что подобный эффект наблюдался при применении бромкриптина и считается обусловленным дофамин-агонистическими свойствами этого препарата.

T.J. Steiner и соавт. [27, 28], проанализировавшие 100 случаев острых нарушений мозгового кровообращения, установили, что нафтидрофурил не влияет на уровень смертности в остром периоде инсульта, но улучшает восстановление и сокращает сроки пребывания в стационаре у таких пациентов, что позволяет значительно (на 10,6%) сократить эти статьи расходов в общей стоимости лечения инсульта. В недавнем открытом проспективном сравнительном исследовании проанализированы результаты лечения 650 пациентов, перенесших ишемический инсульт [29]. Половине больных спустя 2–4 нед после развития инсульта назначали дузофарм (нафтидрофурил) в дозе 300 мг/сут, длительность курса составила 2 мес. Согласно результатам исследования, применение дузофарма повышало эффективность реабилитации больных, перенесших инсульт (статистически достоверно по сравнению с пациентами контрольной группы увеличились степень восстановления неврологических функций и уровень бытовой адаптации), кроме того, прием дузофарма сопровождался достоверным улучшением эмоционального состояния.

Деменция

Первые исследования нафтидрофурила при КН появились еще в начале 70-х годов прошлого века, когда В. Bouvier и соавт. [30] провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование праксилена (первое торговое название нафтидрофурила) у пожилых пациентов под контролем психометрических тестов и показали улучшение когнитивных функций при приеме препарата; лучший эффект достигался при исходно менее выраженном когнитивном дефиците. В последующем исследования нафтидрофурила у пациентов с КН активно продолжались [31, 32]. W.M. Grossman и соавт. [32] продемонстрировали, что нафтидрофурил улучшает психопатометрические параметры и показатели электроэнцефалографии у пациентов с мягкой и умеренной старческой деменцией. Детальное нейropsychологическое обследование пациентов с умеренными КН показало, что нафтидрофурил достоверно улучшал зрительную, вербальную, цифровую память и концентрацию внимания по сравнению с плацебо [33]. При сосудистой и смешанной деменции прием 600 мг/сут нафтидрофурила на протяжении 1 года приводил к значительному улучшению когнитивной и общих функций и при этом хорошо переносился пациентами [34]. Установлено, что терапия нафтидрофурилом может замедлять прогрессирование сосудистой деменции, при этом по сравнению с плацебо доза нафтидрофурила 400 мг оказалась столь же эффективной, как и доза 600 мг [35]. Нафтидрофурил индуцирует улучшение сна (уменьшая бессоницу) и внимание у здоровых пожилых пациентов, сохраняя таким образом когнитивный потенциал [36].

В 2011 г. был опубликован Кохрановский обзор, посвященный эффективности и безопасности нафтидрофурила при деменции [37]. Из 28 релевантных публикаций для тщательного итогового анализа были отобраны 9, которые отражали результаты терапии 847 пациентов в 9 качественно проведенных рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследованиях (6 из них выполнены в одном центре, 1 — в 2 центрах, и 2 исследования были мультицентровыми). Доза нафтидрофурила составляла от 300 до 600 мг/сут, а продолжительность приема — от 2 до 12 мес. Результаты подтвердили положительный эффект нафтидрофурила в отношении улучшения поведенческих и когнитивных функций, а также функциональных возможностей и коррекции нарушений настроения у пациентов с деменцией. Положительное влияние препарата на когнитивные функции выявлялось преимущественно у пациентов с сосудистой деменцией, но не с болезнью Альцгеймера.

ХИГМ

Исследование эффективности препаратов при ХИГМ сопряжено со значительными методологическими трудностями из-за сложности определения критериев включения, конечных точек, валидных методов оценки состояния пациентов. Поэтому и работ, посвященных применению нафтидрофурила при ХИГМ, мало, представлены они, как правило, небольшими одноцентровыми исследованиями. Так, P. Költringer и соавт. [38] проанализировали влияние приема 400 мг нафтидрофурила в течение 7 дней по сравнению с плацебо на реологические свойства крови у 30 пациентов, страдавших цереброваскулярной болезнью I стадии, с атеросклеротическими бляшками в бифуркации сонной артерии. До и через 4 и 8 дней приема препарата исследовали вязкость и эластичность цельной крови, вязкость плазмы, деформируемость эритроцитов и агрегацию тромбоцитов (спонтанную и индуцированную). Через 8 дней у пациентов, принимавших нафтидрофурил, наблюдалось достоверное улучшение всех указанных параметров, что свидетельствовало об улучшении реологических свойств крови.

Изучено влияние нафтидрофурила на нейрогуморальный гомеостаз и параметры мозговой гемодинамики у 60 больных 50–60 лет с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии, обусловленной АГ [39]. Половина пациентов получала плацебо, другая половина — исследуемый препарат в дозе 200 мг 2 раза в сутки (продолжительность приема не указана). Под влиянием нафтидрофурила у больных с дисциркуляторной гипертонической энцефалопатией наблюдались улучшение настроения, работоспособности, исчезновение головной боли, головокружения, шаткости при ходьбе, а также нормализация содержания серотонина в периферической крови. Авторы делают вывод о том, что нафтидрофурил является препаратом выбора при хронических нарушениях мозгового кровообращения, обусловленных АГ, рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг (в 2 приема).

Нами проанализированы данные пациентов, получавших терапию нафтидрофурилом (дузофарм) в рамках наблюдательной несравнительной программы оценки эффективности и переносимости этого препарата при ХИГМ. Целью исследования явилась оценка эффективности и переносимости нафтидрофурила у пациентов с ХИГМ на ос-

новании изучения жалоб больных, объективной неврологической симптоматики, показателей центральной гемодинамики, когнитивных функций, эмоционального состояния на фоне терапии и через 4 нед после окончания приема препарата.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст от 45 до 70 лет; наличие признаков дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадии (степень выраженности хронической недостаточности определялась в соответствии с современными отечественными рекомендациями) [40]; готовность и способность принимать участие в программе, подписание информированного согласия. **Критерии исключения:** наличие в анамнезе мозгового инсульта с формированием стойкого резидуального неврологического дефицита; выраженные КН (значения по краткой шкале оценки психического статуса — КШОПС <24 баллов); острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность II–III степени; эпилепсия; беременность; психические заболевания, требующие постоянного приема психоактивных препаратов; применение ноотропных и сосудорасширяющих препаратов в период наблюдательной программы и за 1 мес до включения в нее или необходимость применения таких препаратов во время наблюдения; злоупотребление алкоголем или прием наркотических препаратов; другие клинически значимые заболевания и состояния, которые могли изменить результаты исследования либо иметь потенциальный риск для пациентов при их участии в исследовании.

Использованы следующие методы оценки состояния пациентов: физикальный и неврологический осмотр, монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) [41], госпитальная шкала тревоги и депрессии [42], опросник SF-36 для оценки качества жизни пациентов [43].

Исследование проводилось на базе городской клинической больницы № 3 (Нижегородский областной гериатрический центр). В исследование включено 20 пациентов (17 женщин и 3 мужчины) в возрасте от 45 до 62 лет (медиана 53 года) с давностью ХИГМ от 5 до 18 лет. Причинами ХИГМ являлась АГ (7 пациентов), церебральный атеросклероз (4) и сочетание этих заболеваний (9).

Терапию нафтидрофурилом проводили амбулаторно в дозе 100 мг 3 раза в сутки на протяжении 8 нед. Одновременно все пациенты при необходимости получали базисную терапию в соответствии с характером основного заболевания (антигипертензивные средства, статины, антиагреганты) и симптоматическую терапию сопутствующих заболеваний. Осмотр и обследование пациентов осуществляли раз в 4 нед в период приема препарата и через 4 нед после окончания терапии. Завершили полный курс лечения (8 нед) 17 пациентов. Трое пациентов выбыли из исследования в связи с развитием у них на 2-й — 3-й неделе приема препарата нежелательных реакций (НР).

После курса терапии нафтидрофурилом наблюдалась следующая динамика показателей. Через 8 нед терапии 12 пациентов (70,6% завершивших лечение) указали на значительное улучшение самочувствия в виде снижения интенсивности и частоты головной боли, головокружения, шума в ушах; 3 (17,6%) пациента отмечали исчезновение жалоб церебрального характера. У 2 (11,8%) пациентов субъективного улучшения состояния не наблюдалось. Регресс невро-

логической симптоматики, которая при первом визите проявлялась в виде нарушений конвергенции, пирамидной недостаточности, легкой статической и динамической атаксии, касался в первую очередь координационных нарушений, выраженность которых уменьшилась в 35% случаев. Средний уровень систолического/диастолического артериального давления (АД) имел тенденцию к нормализации ($132,8 \pm 9,7/84,4 \pm 7,9$ мм рт. ст. при первом визите и $129,7 \pm 9,5/80,3 \pm 4,5$ мм рт. ст. при визите на 8-й неделе). Оценка по шкале MoCA возросла с $24,8 \pm 1,7$ до $27,8 \pm 1,3$ балла, тогда как оценка по госпитальной шкале тревоги и депрессии к 8-й неделе терапии снизилась с $7,23 \pm 3,2$ (шкала тревоги)/ $6,64 \pm 3,7$ (шкала депрессии) балла до $6,0 \pm 3,3/6,2 \pm 3,7$ балла. Балл качества жизни по опроснику SF-36 увеличился как по суммарному показателю физического здоровья ($44,5 \pm 8,1$ при исходном визите, $46,0 \pm 7,7$ при визите на 8-й неделе), так и по суммарному показателю психического здоровья ($42,6 \pm 8,0$ против $45,0 \pm 6,6$). Нами проведена оценка результатов терапии с позиций врача и пациента. В 13 случаях результат оценен как «хороший» и врачом, и пациентом; в 1 случае как «очень хороший» и врачом, и пациентом; в 1 случае как «хороший» врачом и как «очень хороший» пациентом; в 2 случаях как «хороший» врачом и как «низкий» пациентом. Оценка через 4 нед после завершения курса лечения показала стабильность достигнутых результатов.

Малое число наблюдений и значительный разброс индивидуальных показателей не позволяют делать выводы о статистически достоверных результатах, однако исследование продемонстрировало отчетливую тенденцию к улучшению когнитивных функций, снижению уровня тревоги и депрессии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии.

Безопасность клинического применения

По данным Кохрановского обзора применения нафтидрофурила у пожилых пациентов с КН, препарат хорошо переносится; статистически достоверной разницы с группой плацебо по частоте развития НР не получено, случаев серьезных НР либо смертельных исходов при приеме нафтидрофурила не зафиксировано [37].

Метаанализ результатов 7 слепых плацебоконтролируемых исследований, в рамках которых 640 пациентов получали терапию препаратом нафтидрофурил при перемежающейся хромоте, показал, что максимальная частота НР составила 0,89 на 100 тыс. пациентов-лет терапии (95% ДИ¹) [44]. Серьезных НР и смертей не зарегистрировано ни в одном из исследований. НР представляли собой преимущественно желудочно-кишечные расстройства, их абсолютный риск составил 2,85% по сравнению с плацебо. Других клинически значимых НР не возникало. Сообщалось об ограниченном количестве неврологических, сердечно-сосудистых, кожных НР, но частота их не отличалась от таковой в группе плацебо. Еще один обзор продемонстрировал, что нафтидрофурил не оказывает существенного влияния на систолическое, диастолическое или среднее АД [45]. Почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику нафтидрофурила при пероральном приеме [46]. Пожилой возраст также не сказывается на фарма-

¹ ДИ — доверительный интервал.

кокинетики при пероральном приеме нафтидрофурила, следовательно, нет необходимости корректировать дозу препарата у пациентов этой группы [47].

В нашем исследовании НР наблюдались у 3 пациентов и проявлялись в 1 случае снижением АД до 80/60 мм рт. ст. и усилением интенсивности головной боли и в 2 случаях стойкой болью в эпигастральной области и жидким стулом. Указанные явления возникали в начале лечения и носили обратимый характер, что, вероятно, свидетельствовало о наличии индивидуальной непереносимости. Серьезных НР, потребовавших гос-

питализации либо назначения терапии, не отмечено.

Таким образом, данные литературы и наш собственный опыт свидетельствует о благоприятном влиянии нафтидрофурила на субъективные проявления ХИГМ, КН при деменции, восстановление нарушенных функций и качества жизни после перенесенного инсульта. Дузофарм отличается безопасностью и хорошей переносимостью, в то же время у пациентов с артериальной гипотонией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта следует соблюдать осторожность при его назначении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
2. Шамалов НА. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2S):15-22. [ShamaloV NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(2S):15-22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-15-22>
3. Maloteaux JM. Biochemical and physiological evidences for antiserotonergic properties of naftidrofuryl. *Arzneimittelforschung*. 1986 Aug;36(8):1194-8.
4. Davis PTG, Steiner TJ. Effect of naftidrofuryl on human platelet behaviour and evidence for a selective inhibition of 5-HT₂ receptors. *New Trends Clin Neuropsychopharmacol* 1988;111-5.
5. Poncin-Lafitte M, Grosdemouge C, Roy-Billon C, et al. Effects of naftidrofuryl on cerebral hemodynamics, metabolism and function after a retracted ischaemia. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1982 Dec;260(2):218-29.
6. Yesavage JA, Tinklenberg JR, Hollister LE, Berger PA. Effect of naftidrofuryl on lactate and pyruvate in the cerebrospinal fluid of patients with senile dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1982 Feb;30(2):105-8.
7. Leher P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23 Suppl 3:S48-52.
8. NICE technology appraisal guidance [TA223]. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. Published date: May 2011 <http://www.nice.org.uk/guidance/ta223>
9. European Stroke Organisation, Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the
- Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2851-906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211. Epub 2011 Aug 26.
10. Oudart N. Naftidrofuryl inhibits contractions to serotonin intact and de-endothelialized cerebral arteries in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 3:S45-8.
11. Wiemsperger N. Serotonin, 5HT receptors and brain circulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 3:S20-4.
12. Lagrue G, Questel R. Indirect evaluation of blood oximetry by digitized conjunctival capillarography: effects of naftidrofuryl. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 3:S67-71.
13. Zander JF, Aarhus LL, Katusic ZS, et al. Effects of naftidrofuryl on adrenergic nerves, endothelium and smooth muscle in isolated canine blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986 Dec;239(3):760-7.
14. Lepetit J, Dumond D, Gros J. Controle de l'activite du naftidrofuryl a la phase aigue des AVC par l'echopulsographie transcerebrale. *Psychol. Med*. 1992; 24:975-82.
15. Kirsten R, Erdeg B, Moxter D, et al. Platelet aggregation after naftidrofuryl application in vitro and ex vivo. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995 Feb;33(2):81-4.
16. Herrmann KS, Grosse-Heitmeyer A, Kreuzer H. Antithrombotic efficacy and its time course after application of naftidrofuryl in vivo. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1986 Nov;284(1):145-54.
17. Takeo S, Tanonaka R, Miyake K, et al. Naftidrofuryl oxalate improves impaired brain glucose metabolism after induced cerebral metabolism in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991 Apr;257(1):404-10.
18. Wiemsperger NF. Serotonin, 5-HT₂ receptors, and their blockade by naftidrofuryl: a targeted therapy of vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23 Suppl 3:S37-43.
19. Taguchi T, Takagi N, Miyake K, et al. Effects of naftidrofuryl oxalate on microsphere-induced changes in acetylcholine and amino acid content of rat brain regions. *Exp Brain Res*. 1994;99(1):7-16.
20. Fujikura H, Kato H, Nakano S, Kogure K. Effects of naftidrofuryl oxalate, a 5-HT₂ antagonist, on neuronal damage and local cerebral blood flow following transient cerebral ischemia in gerbils. *Brain Res*. 1989 Aug 14;494(2):387-90.
21. Nabeshima T, Ichihara K, Tohyama K, et al. Involvement of serotonergic neuronal systems in the anti-amnesic action of naftidrofuryl oxalate. *Eur J Pharmacol*. 1991 Nov 19;205(1):55-61.
22. Ogawa S, Kameyama T, Nabeshima T. Naftidrofuryl oxalate, nootropic effects on the scopolamine- and the basal forebrain lesion-induced amnesia in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991 Aug;39(4):997-1002.
23. Louis JC. Effect of naftidrofuryl on metabolism and survival of cultured neurons. *Neurochem Res*. 1989 Dec;14(12):1195-201.
24. Capon A, Leher P, Opsomer L. Naftidrofuryl in the treatment of subacute stroke. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 3:S62-6.
25. Admani AK. New approach to treatment of recent stroke. *Br Med J*. 1978 Dec 16;2(6153):1678-9.
26. Ducarne H. Evaluation of a vasoactive substance, naftidrofuryl, during the rehabilitation phase after an ischemic insult. *Curr Med Res Opin*. 1986;10(1):58-71.
27. Steiner TJ, Clifford Rose F. Towards a model stroke trial. The single-centre naftidrofuryl study. *Neuroepidemiology*. 1986;5(3):121-47.
28. Steiner TJ. Naftidrofuryl after acute stroke: a review and a hypothesis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 3:S58-61.
29. Ковальчук В, Токарева Е. Медикаментозная реабилитация как возможность улучшения функционального состояния пациентов после инсульта. Врач. 2015;(9):52-5. [Koval'chuk V, Tokareva E. Drug rehabilitation as an opportunity to improve the functional status of patients after stroke. *Vrach*. 2015;(9):52-5. (In Russ.)].
30. Bouvier B, Passeron O, Chupin M. Psychometric Study of Praxilene. *J M Med Res*. 1974;2:59-62.
31. Cohn JB, Wilcox CS. Praxilene in the treatment of senile dementia. The International Symposium on Conservative Therapy of Arterial Occlusive Disease. Bonn, Germany, May 25, 1984.
32. Grossman WM, Standl A, May U, et al. Naftidrofuryl in the treatment of mild senile dementia. A double-blind study.

- Pharmacopsychiatry*. 1990 Nov;23(6):265-73.
33. Saldmann F, Funel A, Jacquet P. Efficacy of naftidrofuryl in patients with moderate senile dementia. *Curr Med Res Opin*. 1991; 12(6):379-89.
 34. Emeriau JP, Leher P, Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. *Clin Ther*. 2000 Jul;22(7):834-44.
 35. Möller H, Hartmann A, Kessler C, et al. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Dec;251(6):247-54.
 36. Boeijinga PH, Nedelec JF, Demazieres A, et al. Characterization of the CNS effects of naftidrofuryl (Praxilene) by quantitative EEG and functional MRI: a study in healthy elderly subjects. *Neuropsychobiology*. 2003;48(3):160-8.
 37. Lu D, Song H, Hao Z, et al. Naftidrofuryl for dementia (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD002955. doi: 10.1002/14651858.CD002955.pub4.
 38. Költringer P, Langsteiger W, Reisecker F, Eber O. Effect of naftidrofuryl on viscoelasticity, thrombocyte aggregation and erythrocyte fluidity of blood. *Vasa*. 1992;21(4):411-4.
 39. Капустин РВ. Влияние препарата Энелбин на нейрогуморальный гомеостаз при дисциркуляторной ангиоэнцефалопатии, обусловленной гипертонической болезнью. Вестник Харьковского национального университета. 2003;(597):51-2. [Kapustin RV. The influence of Enelbin on neurohumoral homeostasis in the vascular angioencephalopathy, associated with hypertonic disease. *Vestnik Kharkovskogo natsional'nogo universiteta*. 2003;(597):51-2. (In Russ.)].
 40. Антипенко ЕА. Хроническая ишемия головного мозга (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. докт. мед. наук. Нижний Новгород; 2015. [Antipenko EA. *Khronicheskaya ishemiya golovnogo mozga (kliniko-eksperimental'noe issledovanie)*. Autoref. diss. doct. med. sci. Nizhnii Novgorod; 2015.]
 41. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9.
 42. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.
 43. Ware J, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
 44. De Backer T, Vander Stichele R, Leher P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ*. 2009 Mar 10;338:b603. doi: 10.1136/bmj.b603.
 45. Leonardi-Bee J, Steiner T, Bath-Hextall F. Naftidrofuryl for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005478.
 46. Legallicier B, Barbier S, Bolloni L, et al. Pharmacokinetics of naftidrofuryl in patients with renal impairment. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(7):370-5.
 47. Hulot T, Gamand S, Dupain T, et al. Influence of age on the pharmacokinetics of naftidrofuryl after single oral administration in elderly versus young healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1998 Sep;48(9):900-4.

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

Фонякин А.В.

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

Актуальные вопросы эффективности и безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина в реальной клинической практике

21 августа 2015 г. в Москве состоялся региональный совет экспертов, посвященный различным аспектам эффективности и безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина дабигатрана этексилата в реальной клинической практике. В фокусе внимания находились сложные и дискуссионные вопросы профилактики системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Отмечено, что на протяжении 5 лет клинического применения положительный профиль безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 250 тыс. пациентов почти из 100 стран мира. Показано, что в группе дабигатрана по сравнению с варфарином риск ишемического инсульта, внутримозговых кровоизлияний, а также смерти был статистически значимо ниже. Частота больших кровотечений и инфаркта миокарда была сопоставима или даже меньше. Возрастание риска кровотечений связано, как правило, с нежелательными лекарственными взаимодействиями, полипрагмазией и недооценкой нарушения функции почек. Зарегистрировано, что у пациентов с сахарным диабетом, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в день, функция почек по сравнению с лечением варфарином снижалась статистически значимо в меньшей степени. Особо подчеркнуто, что у больных с ФП и острым коронарным синдромом наряду с варфарином в качестве первоочередных средств допускается применение прямых пероральных антикоагулянтов. В заключение сказано, что богатый мировой опыт клинического применения дабигатрана подтвердил благоприятное соотношение польза/риск при условии соблюдения всех рекомендаций по режиму дозирования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; инсульт; дабигатран; клиническая практика.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин АВ. Актуальные вопросы эффективности и безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина в реальной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(7)4:116–120.

Topical issues of the efficiency and safety of using the first direct thrombin inhibitor in real clinical practice

Fonyakin A.V.

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

A Regional Expert Council meeting was held in Moscow on August 21, 2015 to consider different aspects of the efficiency and safety of using the first direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in real clinical practice. The complex and debatable issues of prevention of systemic thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) were the focus of attention. Five-year clinical use of dabigatran etexilate was noted to confirm its positive safety and efficacy profiles in real practice in more than 250,000 patients from nearly 100 countries of the world. The risk of ischemic stroke, intracerebral bleeding, and death was shown to be statistically significantly lower in the dabigatran group than in the warfarin group. The rate of major bleeding and myocardial infarction was comparable or even lower. An increased risk for bleeding was generally associated with undesirable drug interactions, polypragmasia, and underestimated kidney dysfunction. Renal function was recorded to decrease statistically less significantly in diabetic patients receiving dabigatran 150 mg twice daily than in those treated with warfarin. It was particularly emphasized that direct oral anticoagulants along with warfarin as first-line agents might be used in patients with AF and acute coronary syndrome. It has been concluded that rich international experience with clinically used dabigatran provides support for a favorable benefit/risk ratio if all dosage guidelines are followed.

Key words: atrial fibrillation; stroke; dabigatran; clinical practice.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV. Topical issues of the efficiency and safety of using the first direct thrombin inhibitor in real clinical practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2015;7(4):116–120.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-116-120>

21 августа 2015 г. в Москве состоялся региональный совет экспертов¹, посвященный различным аспектам эффективности и безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина дабигатрана этексилата в реальной

клинической практике. Участие в работе совета приняли специалисты по проблеме антитромботической терапии, включая руководителей региональных сосудистых центров, представителей федеральных медицинских научно-иссле-

¹ Совет экспертов проходил при содействии фармацевтической компании ООО «Берингер Ингельхайм».

довательских учреждений и высших учебных заведений. В фокусе внимания находились сложные и дискуссионные вопросы ведения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и коморбидной патологией.

Со вступительным словом выступил председатель совета экспертов *профессор Д.А. Затеищikov*. Он отметил, что ФП является наиболее распространенным нарушением ритма сердца и обуславливает треть госпитализаций, связанных с аритмиями. По различным оценкам, распространенность ФП достигает 1–2% в общей популяции, увеличиваясь до 8% у лиц пожилого возраста. ФП — важнейший фактор риска инсульта, сердечной недостаточности и смерти от любых причин.

Частота инсульта у пациентов с ФП в 4–5 раз выше, чем при синусовом ритме. Количество инсультов, связанных с ФП, возрастает с 1,5% в возрасте 50–59 лет до 23,5% в возрасте 88–89 лет. Основным способом профилактики тромбоэмболических осложнений является постоянная бессрочная пероральная антикоагулянтная терапия с помощью антагонистов витамина К (АВК) и новых прямых пероральных антикоагулянтов (НОАК), включая дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан. Однако в пожилом и старческом возрасте наряду с увеличением числа случаев неклапанной ФП появляются другие хронические заболевания, требующие соответствующей терапии. При этом увеличиваются риски полипрагмазии и нежелательных лекарственных взаимодействий. Кроме того, сопутствующая стабильная коронарная патология, острый коронарный синдром (ОКС), плановое или экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), нарушение функции печени или почек могут внести коррективы в проводимую антикоагулянтную терапию. В связи с этим несомненную ценность приобретают данные о применении НОАК в реальной клинической практике, при этом могут быть учтены различные ситуации, не предусмотренные протоколом 3-й фазы рандомизированных клинических испытаний.

С докладом «Мировая клиническая практика применения прямого перорального ингибитора тромбина. Эволюция взглядов» выступил *профессор А.В. Фонакин*. Первым НОАК, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП и получившим 19 октября 2010 г. одобрение Управления по пищевым и лекарственным продуктам США (The Food and Drug Administration, FDA) для клинического применения, стал прямой селективный конкурентный ингибитор тромбина дабигатрана этексилат. С этого времени начато широкое использование дабигатрана этексилата по всему миру. 7 декабря 2011 г. дабигатрана этексилат был зарегистрирован в России по показанию «профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при ФП».

Несомненный интерес представляет реальная история практического применения НОАК. Одним из первых пострегистрационных исследований, в котором получена важная информация об эффективности и безопасности клинического использования дабигатрана, было крупное наблюдательное исследование RELY-ABLE. Оно было запланировано для дополнительной оценки долгосрочных эффектов лечения больных, участвующих в испытании RE-LY. RELY-ABLE доказало безопасность продолженного на протяжении последующих 2 лет лечения большой когорты пациен-

тов, страдающих неклапанной ФП. Сравнение двух доз дабигатрана не выявило статистически значимых различий в частоте инсульта и смертности. Показано сходство двух доз в отношении клинической эффективности дабигатрана с учетом частоты инсульта, кровотечений и смерти.

В последующих популяционных исследованиях, включая регистры, данные страховой медицины, наблюдательные программы, вопросам результативности лечения НОАК продолжало уделяться пристальное внимание. По мере накопления опыта и знаний становились все более отчетливыми клиническая эффективность и безопасность применения первого НОАК дабигатрана, имеющего наиболее длительную практическую историю. На протяжении 5 лет клинического применения положительный профиль безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 250 тыс. пациентов почти в 100 странах мира. Особого внимания заслуживает информация «Системы сообщений о частоте нежелательных побочных явлений» FDA, в которой с октября 2010 г. по декабрь 2011 г. в рамках наблюдательного исследования в системе «Medicare» фиксировали уведомления о частоте инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), смерти, желудочно-кишечных и внутричерепных кровотечениях у больных с ФП, впервые начавших принимать дабигатран (12 182 пациента) и варфарин (120 020 пациентов). Была зарегистрирована меньшая частота сообщений об инсульте и смертельных исходах, а также желудочно-кишечных и внутричерепных кровотечениях при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином. Это позволило сделать вывод, что применение дабигатрана в соответствии с рекомендациями способно принести существенную пользу при минимизации рисков геморрагических осложнений.

Одним из крупных динамических наблюдений за пациентами с ФП стало датское национальное когортное observational исследование (датский регистр), в котором отражены различные аспекты применения дабигатрана и варфарина в реальной практике. В отчетах о деятельности регистра отмечена сходная частота инсульта, системных эмболий и больших кровотечений при лечении дабигатраном (обе дозы) по сравнению с варфарином. При этом смертность, внутричерепные кровотечения, легочные тромбоэмболии и ИМ реже регистрировались в группе лечения дабигатраном. Не зафиксировано увеличения риска кровотечений и ИМ в подгруппе пациентов, получавших дабигатран 1 год и более.

Также в рамках датского регистра были проанализированы случаи ишемии миокарда у пациентов, получающих дабигатран или варфарин. Проводилось сравнение частоты развития ИМ, нестабильной стенокардии, остановки сердца и любых случаев ишемии миокарда, включая фатальные. По результатам исследования частота всех коронарных осложнений в группах, получавших дабигатран 110 и 150 мг 2 раза в день, была сопоставима с таковой при лечении варфарином. Таким образом, в очередной раз было продемонстрировано, что дабигатран обеспечивает эффективную профилактику инсульта без ущерба для коронарной безопасности.

Еще одной важной стороной датского регистра явился анализ частоты инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших ишемический инсульт и впервые начавших получать терапию антикоагулянт-

том в виде дабигатрана или варфарина либо переведенных с варфарина на дабигатран. Отмечено, что среди больных, впервые начавших прием дабигатрана, по сравнению с пациентами, инициированными на прием варфарина, частота инсульта/транзиторной ишемической атаки была ниже.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что профиль эффективности и безопасности дабигатрана в реальной клинической практике соответствует таковому в исследовании RE-LY. Дабигатран на протяжении нескольких лет пострегистрационного применения продолжает демонстрировать благоприятное соотношение польза/риск, при этом не требуется дополнительных изменений в действующей инструкции и рекомендациях по его использованию.

В докладе *к.м.н. В.Н. Шишковой* «Прямые пероральные антикоагулянты в реальной клинической практике: роль лекарственных взаимодействий» был затронут ряд важных вопросов, связанных с лекарственными взаимодействиями и фармакокинетикой НОАК. Известно, что пути всасывания и метаболизма различных НОАК существенно отличаются. Так, дабигатрана этексилат является низкомолекулярным пролекарством, не обладающим фармакологической активностью (что не умаляет его значимости). После приема внутрь он быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран. Дабигатран — активный конкурентный обратимый прямой ингибитор тромбина, оказывающий действие в основном в плазме. Абсолютная биодоступность дабигатрана при приеме внутрь составляет около 6,5%. Фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови характеризуется быстрым увеличением его концентрации с достижением максимальных значений в пределах 0,5–2 ч. Конечный период полувыведения дабигатрана не зависит от дозы и в среднем составляет около 14–17 ч у молодых и 12–14 ч у пожилых пациентов. Выделение препарата происходит в основном (85%) через почки. Во всасывании и почечном клиренсе участвует транспортный белок Р-гликопротеин (Р-gp). Другие НОАК (ривароксабан, апиксабан) представляют собой прямые ингибиторы Ха фактора, не являются пролекарствами, обладают большей биодоступностью и имеют преимущественно непочечный путь выведения из организма. При этом в печеночном выведении ривароксабана и апиксабана участвует цитохром P450 CYP3A4. Поэтому механизмы, лежащие в основе межлекарственных взаимодействий, для НОАК обусловлены индукцией или подавлением Р-gp (дабигатран) либо Р-gp и CYP3A4 (ривароксабан, апиксабан).

Так как дабигатрана этексилат не метаболизируется с участием системы цитохрома P450, при совместном применении с препаратами, влияющими на эту систему (аторвастатин, диклофенак, дигоксин, пантопразол), существенных взаимодействий не ожидается. Напротив, противопоказан одновременный прием дабигатрана с дронедазоном, хинидином и кетоконазолом. Следует соблюдать осторожность и корректировать дозу дабигатрана при совместном назначении с такими активными ингибиторами Р-gp, как верапамил и кларитромицин.

Ведущими причинами повышения риска кровотечений названы одновременный с дабигатраном прием тромбоцитарных антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных препаратов, лечение системными глюкокортикоидами и другими антикоагулянтами. Для минимизации рисков нежелательных лекарственных взаимодействий при

назначении нескольких лекарственных средств необходимо ознакомиться с разделом «Взаимодействие» инструкции по применению дабигатрана. В заключение докладчик подчеркнул, что необходимо согласовывать назначения лекарственных средств разными специалистами и по-возможности уменьшить количество одновременно принимаемых препаратов.

С сообщением «Реальная клиническая практика применения первого прямого ингибитора тромбина: в фокусе пациенты с нарушением функции почек и печени» выступил *к.м.н. А.В. Родионов*. В начале доклада было обращено внимание на широкую распространенность хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ФП. Так, по разным данным, более чем у 60% пациентов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не превышает 60 мл/мин/1,73м²; у пожилых пациентов с высоко нормальным уровнем креатинина СКФ всегда снижена. По данным датского регистра (1997–2008), ХБП повышает риск развития кровотечений и общую смертность у пациентов с ФП. При этом наиболее высокий риск инсульта, системной эмболии, кровотечений, ИМ и смерти от любых причин отмечается у пациентов с ХБП, требующей заместительной терапии (гемодиализ). Нарушение функции печени или почек занимает отдельную позицию и добавляет баллы в шкале оценки риска кровотечений HAS-BLED. Поэтому перед назначением антикоагулянтной терапии необходимо определить уровень гемоглобина, оценить функцию почек и печени. Далее автор осветил рекомендации по дозированию НОАК в зависимости от уровня СКФ и представил результаты ретроспективного анализа исследования RE-LY. В частности, в подгруппах больных сахарным диабетом (СД) оценивали изменения СКФ от момента включения до окончания исследования. Интерес к данной проблеме объясняется новыми сведениями о риске кальцификации почечных артерий, связанном с приемом варфарина, что самостоятельно может приводить к ухудшению экскреторной функции почек. Действительно, снижение СКФ к 30-му месяцу исследования RE-LY было достоверно меньше для обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином. Более того, самое значительное преимущество дабигатрана по сравнению с варфарином к 30-му месяцу наблюдения отмечалось в подгруппе пациентов с умеренным нарушением функции почек (СКФ 50–80 мл/мин) с разницей >2 мл/мин ($p < 0,0001$) для обеих доз. При этом у пациентов с СД, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в день, функция почек по сравнению с пациентами, леченными варфарином, снижалась статистически значимо меньше, что говорит о нефропротективном действии препарата. Риск кровотечений прогрессивно увеличивался по мере уменьшения клиренса креатинина. Однако, несмотря на преимущественное выведение дабигатрана почками (без негативного влияния на функцию почек), при сниженной СКФ частота кровотечений в группах дабигатрана и варфарина была сопоставима.

При назначении НОАК больным с печеночной недостаточностью нужно учитывать ряд моментов. Во-первых, заболевания печени нередко сопровождаются нарушением белково-синтетической функции, что увеличивает риск коагулопатии (увеличение протромбинового времени). Больных с повышением уровня печеночных трансаминаз >2 верхних границ нормы в клинические исследования НОАК не включали. Теоретически преимущественно почечный путь выведения дабигатрана и метаболизм, не связанный с CYP3A4,

и возможность назначения у пациентов с нарушением функции почек могут послужить аргументом для его предпочтения прочим пероральным антикоагулянтам.

Внимание экспертов привлек доклад *профессора О.В. Аверкова* «Спорные вопросы антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом». Было отмечено, что при ФП, ОКС, экстренных или плановых ЧКВ традиционно предполагается проведение длительной тройной антитромбоцитарной терапии (ТАТ), включая аспирин, клопидогрел и варфарин. Однако данный подход имеет ряд «подводных камней», прежде всего существенно возрастающий риск кровотечений. В свою очередь сокращение времени ТАТ, отказ от одного из антиагрегантов может увеличить риск тромбоза стента. Поэтому по-возможности тактику ведения таких больных нужно индивидуализировать с учетом риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, а также типа стента. С этой целью на практике при ОКС и ФП необходимо использовать шкалы риска коронарных ишемических событий (GRACE), системных тромбоэмболических событий при ФП (CHA₂DS₂-VASc) и кровотечений (HAS-BLED).

Уже в 2010 г., несмотря на отсутствие данных крупных рандомизированных клинических испытаний, посвященных оценке применения ТАТ при ФП в сочетании с ОКС и/или ЧКВ, в мире появились рекомендательные (согласительные) документы. В Европейском руководстве 2010 г. указывается, что ТАТ (АВК, аспирин, клопидогрел) у таких больных должна продолжаться относительно короткое время (3–6 мес). В последующий период до 1 года применяют сочетание АВК с клопидогрелом или аспирином 75–100 мг/сут на фоне гастропротекции, осуществляемой с помощью ингибиторов протонной помпы, H₂-блокаторов или антацидов. При использовании АВК с клопидогрелом или низкой дозой аспирина (75–100 мг/сут) следует проводить тщательный контроль международного нормализованного отношения (МНО), поддерживая его в диапазоне от 2 до 2,5. По окончании 1 года бессрочно долго продолжается монотерапия АВК (МНО 2–3).

По мнению экспертов американской коллегии торакальных врачей (2011 г.), при сочетании ФП и ЧКВ ТАТ сопряжена с высоким риском кровотечений. Тем не менее из-за вероятности тромбоза стента как минимум 1 мес после его установки необходимо использовать ТАТ. У больных с высоким риском кровотечения далее следует использовать АВК в сочетании с одним из двух антитромбоцитарных средств (лучше до 1 года), затем — только пероральный антикоагулянт.

И наконец, в Европейском согласительном документе 2014 г. по антитромботическому лечению больных с ФП и ОКС и/или ЧКВ был предложен алгоритм терапевтической тактики. Ключевым моментом является то, что ТАТ рекомендуется всем больным: при высоком риске кровотечений (HAS-BLED > 2) — не менее 4 нед, при низком и умеренном риске (HAS-BLED = 0–2) — не менее 6 мес. Определен потенциально «устраняемый элемент» ТАТ, которым является аспирин. В этом случае применяются клопидогрел + антикоагулянт до 1 года. При этом антикоагулянты используют у всех больных с самого начала терапии и бессрочно. Наряду с варфарином (МНО 2–2,5) в качестве первоочередных средств впервые допускается применение НОАК. Рекомендуется использовать меньшие из изучавшихся доз: для даби-

гатрана — 110 мг 2 раза в сутки, для ривароксабана — 15 мг 1 раз в сутки, для апиксабана — 2,5 мг 2 раза в сутки. Из трех НОАК дабигатран выглядит более предпочтительным, так как только в исследовании RE-LY допускалось сочетание дабигатрана с двойной антитромбоцитарной терапией у 812 пациентов. В исследованиях ROCKET-AF и ARISTOTLE необходимость в сопутствующей двойной антитромбоцитарной терапии служила критерием исключения из исследования. Доза дабигатрана 110 мг 2 раза в день, используемая как одна из двух изучавшихся у всех, кто подходил под критерии RE-LY, по эффективности не уступала варфарину и была более безопасна.

С заключительным сообщением «Оптимизация практических подходов к применению дабигатрана в реальной клинической практике: как эффективно и безопасно защитить пациента от инсульта» выступил *профессор Д.А. Затеищikov*. В первую очередь было отмечено, что, по данным RE-LY, в расчете на 1000 больных назначение дабигатрана по сравнению с варфарином позволило уберечь дополнительно 11 пациентов от инсульта, 10 — от системных эмболий, 11 — от геморрагического инсульта и 13 — от больших кровотечений. Однако для достижения максимальной эффективности в предупреждении инсульта необходимо преодолеть основной парадокс превентивной кардионеврологии — существующее несоответствие между данными, накопленными в ходе исследований, выполненных на принципах доказательной медицины, и реальным внедрением этих знаний в повседневную клиническую практику. Для преодоления указанного несоответствия необходимо привлечь прежде всего административные ресурсы, включая разработку стандартов ведения больных с ФП, внедрение специального контроля качества лечения больного с ФП, организацию «антикоагулянтных» подразделений, работу с экспертами страховых компаний. Порядок ведения больного с ФП подразумевает оценку показаний для терапии пероральными антикоагулянтами, целесообразности и возможности их назначения, выбор подходящего лекарства и режима приема. В основе решения об инициации терапии пероральными антикоагулянтами должен лежать системный подход с обоснованием лечебной тактики, оценки тромбоэмболического и геморрагического риска, а также противопоказаний к проведению длительной антикоагулянтной терапии. Базироваться в своем решении целесообразно на результатах рандомизированных клинических испытаний. Так, в исследовании RE-LY частота всех, крупных и жизнеугрожающих кровотечений, за исключением желудочно-кишечных кровотечений, на фоне терапии дабигатраном была ниже, чем при лечении варфарином. При выборе дабигатрана необходимо особо отметить существенно более низкую частоту внутричерепных кровотечений. Выбор одной из двух рекомендованных доз дабигатрана должен основываться на таких характеристиках, как возраст больного, сопутствующая медикаментозная терапия, наличие СД, желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе и СКФ. При развитии кровотечения на фоне приема НОАК тактика базируется на специфических свойствах лекарства, с которым это кровотечение связано. Необходимо принять во внимание «необратимость» действия лекарства (непрямые антикоагулянты, аспирин, тиенопиридины), индивидуальные особенности всасывания, связь с белками плазмы (ривароксабан и апиксабан связываются, дабигатран — нет).

Для оценки эффективности и безопасности НОАК могут использоваться некоторые стандартные тесты, включая активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, МНО, анти-Ха-активность. К сожалению, традиционные коагуляционные тесты для измерения антикоагулянтной эффективности дабигатрана неспецифичны. Изменение лабораторных параметров указывает лишь на наличие в крови лекарства, помогает выявить передозировку и не коррелирует с параметрами эффективности и безопасности. При развитии кровотечения на фоне приема прямых ингибиторов тромбина в качестве главного антидота можно рассматривать прошедшее время с учетом 12-часового периода полувыведения препарата. В течение 3 ч после последнего приема дабигатрана может быть эффективен активированный уголь. В тяжелых случаях может потребоваться гемодиализ или хирургическая остановка кровотечения. Необходимо отметить, что серьезные кровотечения на фоне приема дабигатрана имеют несколько лучший прогноз, чем кровотечения на фоне терапии варфарином.

В настоящее время в США на этапе рассмотрения для клинического применения находится антидот для дабигатрана, представляющий собой высокоселективный фрагмент антитела к дабигатрану¹.

Препарат характеризуется коротким периодом полувыведения, простым способом внутривенного введения, немедленным началом действия и низким риском нежелательных реакций.

В заключение докладчик подчеркнул, что создание клинического протокола позволит оптимизировать ведение больного с ФП и уменьшить риск тромбоэмболических осложнений и кровоизлияний.

В развернувшейся дискуссии вновь были затронуты вопросы коморбидности и недостаток в финальных отчете

тах рандомизированных клинических испытаний исчерпывающей информации, что позволило бы найти ответ на многочисленные вопросы. В связи с этим еще раз подчеркнута важность хорошо спланированного пострегистрационного мониторинга эффективности и безопасности применения пероральных антикоагулянтов в повседневной клинической практике. Сегодня из всех НОАК у дабигатрана имеется самый обширный (более 250 тыс. пациентов) банк данных рутинного использования. Результаты регистров, данные страховых компаний свидетельствуют не только об эффективности, но и о безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина в реальной клинической практике.

Итоги работы совета подвел профессор Д.А. Затеищев. Он отметил, что профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП за последние 5 лет вышла на новый качественный уровень. В настоящее время НОАК занимают ведущие позиции в качестве средств первого выбора при неклапанной ФП. Фиксированный режим дозирования, предсказуемая антикоагуляция, отсутствие необходимости регулярного контроля свертываемости крови и перманентного титрования дозы сделали эти препараты одними из лидеров среди антитромботических средств, используемых для профилактики ишемического инсульта. Богатый мировой опыт пострегистрационного клинического применения дабигатрана этексилата подтвердил благоприятное соотношение польза/риск при условии соблюдения всех рекомендаций по режиму дозирования. Дальнейшее увеличение числа пациентов, нуждающихся в адекватной терапии НОАК и получающих ее, будет способствовать накоплению глобального опыта и возможному расширению показаний к их повседневному применению.

¹ 16 октября 2015 г. FDA одобрило к клиническому применению антидот для дабигатрана — высокоселективный фрагмент гуманизированного антитела идаруизумаб.

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



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М.
СЕЧЕНОВА
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии
НОК Центр неврологии
Российское общество по изучению боли
Московское общество неврологов

Научно-практическая конференция и специализированная выставка
«Боль в спине – междисциплинарная проблема 2016»
20 апреля 2016 г.



Перечень основных вопросов, планируемых для рассмотрения на конференции

- Острая и хроническая боль в спине
- Патофизиологические механизмы боли в спине
- Организация медицинской помощи пациентам с болью в спине
- Мультидисциплинарные программы лечения боли в спине
- Боль в спине в практике терапевта, невролога, ревматолога, ортопеда
- Роль методов психологической коррекции в лечении хронической боли в спине
- Лечебная физкультура и физическая активность при болях в спине
- Нелекарственные методы лечения боли в спине
- Нейрохирургические подходы к лечению боли в спине

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ответственный секретарь Оргкомитета конференции:

Чурюканов Максим Валерьевич

тел: +7 (903) 686 1815, факс: 8 (499) 2486538; e-mail: mchurukanov@gmail.com

Организация участия, оформление документов:

Конгресс-центр ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

менеджер Ушакова Вероника

раб.тел.: +7 495 609 14 00, доб.: 3288, моб.тел.: +7 903 286 78 04, e-mail: kvam-delo@mail.ru

МЕСТО И АДРЕС ПРОВЕДЕНИЯ: Научно-исследовательский центр, конференц-зал Выставочного конгресс-центра (119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, станция метро «Фрунзенская»)

Подробная информация о тематических направлениях работы конференции представлена на информационном портале Первого МГМУ им. И.М. Сеченова www.mma.ru, официальном сайте Российского общества по изучению боли www.painrussia.ru, медицинском портале www.paindept.ru