

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. Кадынов (Москва)
д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Минадзе (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощелкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фоянкин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковски, президент Противозипилептической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Эвжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перукка, 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. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

Журнал издается при научной поддержке ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, включен в реферативную базу Scopus

2017, том 9, №

2

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

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

Неврология, психиатрия, психосоматика.
2017;9(2):1–108.

Отпечатано в типографии «Логан».

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

*Ачкасов Е.Е., Ярославская М.А., Машковский Е.Е.,
Пузин С.Н., Гончарова О.В., Бурдуков А.А.*

Клинико-психологические аспекты реабилитации пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой	4
<i>Парфенов В.А., Антоненко Л.М.</i>	

Нейросенсорная тугоухость в неврологической практике	10
------------------------------------------------------------	----

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

*Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В.,
Косивцова О.В., Какорина Е.П.*

Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США	15
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Калимеева Е.Ю., Парфенов В.А.

Оптимизация ведения пациентов с хронической неспецифической люмбалгией	25
------------------------------------------------------------------------------	----

Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н., Рудаков К.В.

Хемореактомный анализ молекул цитрулина и малата	30
--------------------------------------------------------	----

Вольнкин А.А., Власов П.Н., Петрухин В.А., Ахведиани К.Н.

Психический статус у беременных с последствиями черепно-мозговой травмы	36
-------------------------------------------------------------------------------	----

Житкова Ю.В.

Морфофункциональные основы развития сосудистых когнитивных и эмоциональных расстройств	40
----------------------------------------------------------------------------------------------	----

Шахметова О.А., Сеницина Т.М.

Междисциплинарный подход к лечению мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава с выраженным болевым синдромом	46
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Федотова Л.Э.

Хемореактомный анализ молекул тиамина дисульфида, тиамина гидрохлорида и бенфотиамина	50
---------------------------------------------------------------------------------------------	----

О Б З О Р Ы

Максимова М.Ю., Фоякин А.В., Гераскина Л.А.

Стратегии антитромботической терапии при ишемическом инсульте	58
---------------------------------------------------------------------	----

Менделевич Е.Г.

Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции	65
----------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Старчина Ю.А.

Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему	71
-------------------------------------------------------------------------	----

Булюбаш И.Д.

Психологическая траектория пациента с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы	77
--------------------------------------------------------------------------------------------	----

Кондратьев А.В., Шульмин А.В., Шнайдер Н.А., Ломакин А.И.

Головная боль как медико-социальная проблема (обзор литературы)	83
-----------------------------------------------------------------------	----

Табеева Г.Р.

Миорелаксанты как альтернативные анальгетики в лечении неспецифической боли в спине	89
-------------------------------------------------------------------------------------------	----

Исайкин А.И., Шевцова Г.Е., Рожков Д.О., Кавелина А.В., Иванова М.А.

Роль мышечного фактора в развитии поясничной боли	95
---------------------------------------------------------	----

Чуканова Е.И., Чуканова А.С.

Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии	102
------------------------------------------------------------------------	-----

LECTURE

*Achkasov E.E., Yaroslavskaya M.A., Mashkovsky E.E.,
Puzin S.N., Goncharova O.V., Burdukov A.A.*

Clinical and psychological aspects of rehabilitation in patients with vertebral and spinal cord injury 4

Parfenov V.A., Antonenko L.M.

Sensorineural hearing loss in neurological practice 10

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Samorodskaya I.V., Andreev E.M., Zaratyants O.V.,
Kosivtsova O.V., Kakorina E.P.*

**Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years
of age in Russia and the USA over a 15-year period 15**

Kalimeeva E.Yu., Parfenov V.A.

Optimization of the management of patients with nonspecific chronic low back pain 25

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Fedotova L.E., Gromov A.N., Rudakov K.V.

Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules 30

Volyntkin A.A., Vlasov P.N., Petrukhin V.A., Akhvlediani K.N.

Mental status in pregnant women with brain injury sequels 36

Zhitkova Yu.V.

Morphofunctional bases for the development of vascular cognitive and emotional disorders 40

Shakhmetova O.A., Sinitsina T.M.

**A multidisciplinary approach to treating musculoarticular dysfunction
of the temporomandibular joint with obvious pain syndrome 46**

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stakhovskaya L.V., Fedotova L.E.

Chemoreactomic analysis of thiamine disulfide, thiamine hydrochloride, and benfotiamine molecules 50

REVIEWS

Maksimova M.Yu., Fonyakin A.V., Geraskina L.A.

Antiplatelet therapy strategies for ischemic stroke 58

Mendelevich E.G.

Cognitive and non-cognitive neuropsychiatric disorders in dementia and methods of their correction 65

Starchina Yu.A.

Cognitive impairment without dementia: A current view of the problem 71

Boulyubash I.D.

The psychological trajectory in a patient with vertebral and spinal cord injury sequels 77

Kondratyev A.V., Shulmin A.V., Shnayder N.A., Lomakin A.I.

Headache as a sociomedical problem: A review of literature 83

Tabeeva G.R.

Muscle relaxants as alternative analgesics in the treatment of nonspecific back pain 89

Isaikin A.I., Shevtsova G.E., Rozhkov D.O., Kavelina A.V., Ivanova M.A.

Role of a muscle factor in the development of low back pain 95

Chukanova E.I., Chukanova A.S.

Chronic cerebral ischemia, neuroplasticity, possibilities of therapy 102

Ачкасов Е.Е.^{1,2}, Ярославская М.А.¹, Машковский Е.Е.¹, Пузин С.Н.^{1,3}, Гончарова О.В.¹, Бурдуков А.А.¹
¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава
 России, Москва, Россия; ²ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия;
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
 Минздрава России, Москва, Россия
¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²143442, Московская область, Красногорский район, поселок
 Светлые горы, 1; ³123242, Москва, Баррикадная ул., 2

Клинико-психологические аспекты реабилитации пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой

Проблема реабилитации пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму (ПСМТ), является одной из самых сложных в системе мирового здравоохранения. ПСМТ влечет за собой тяжелые, стойкие функциональные нарушения, инвалидизацию, что обуславливает клинико-психологические, социальные, экономические проблемы пациентов. Изложены клинико-психологические представления и сведения, касающиеся проблемы адаптации пациентов с ПСМТ. Подробно описаны система поэтапной реабилитации таких пациентов, роль их личностных особенностей, а также социальных «провайдеров». Показано значение междисциплинарного сотрудничества при адаптации пациента к заболеванию.

Ключевые слова: позвоночно-спинномозговая травма; адаптация; система реабилитации; здоровье; психология.

Контакты: Мария Александровна Ярославская; visiteuse@mail.ru

Для ссылки: Ачкасов ЕЕ, Ярославская МА, Машковский ЕЕ и др. Клинико-психологические аспекты реабилитации пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):4–9.

Clinical and psychological aspects of rehabilitation in patients with vertebral and spinal cord injury

Achkasov E.E.^{1,2}, Yaroslavskaya M.A.¹, Mashkovsky E.E.¹, Puzin S.N.^{1,3}, Goncharova O.V.¹, Burdukov A.A.¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Research Center of Biomedical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²1, Svetlye Gory Settlement, Krasnogorsk District, Moscow Region 143442;

³2, BARRIKADNAYA St., Moscow 123242

Rehabilitation in patients after vertebral and spinal cord injury (VSCI) is one of the most difficult problems in the global world health system. VSCI leads to severe, persistent functional impairment or disability, which causes clinical, psychological, social, and economic challenges faced by patients. The paper presents clinical and psychological ideas and information about adaptation problems in patients with VSCI. It describes in detail a stepwise rehabilitation system for these patients, the role of their personal traits, and social providers. The importance of interdisciplinary cooperation in patient's adaptation to disease is shown.

Keywords: vertebral and spinal cord injury; adaptation; rehabilitation system; health; psychology.

Contact: Maria Aleksandrovna Yaroslavskaya; visiteuse@mail.ru

For reference: Achkasov EE, Yaroslavskaya MA, Mashkovsky EE, et al. Clinical and psychological aspects of rehabilitation in patients with vertebral and spinal cord injury. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-4-9>

Под повреждением спинного мозга традиционно понимают его поражение в результате травмы (например, дорожно-транспортной или при подводном плавании, падении с высоты, ошибке в ходе операции) или заболевания (атаксия Фридрейха, полиомиелит, онкологические процессы) [1]. Патогенез этого повреждения характеризуется уникальным сочетанием и динамическим развитием патофизиологических факторов и во многом обусловлен морфологическими изменениями различной степени выраженности [2, 3]. Позвоночно-спинномозговая травма

(ПСМТ) — это неврологическое состояние, приводящее к постоянной или частичной потере моторной и сенсорной функций, соответствующих уровню спинного поражения [4]. Заболевание негативно сказывается на работе мочеполовой системы [5], желудочно-кишечного тракта [6], вегетативной функции [7] и зачастую приводит к спастичности [8], боли [9]. Пролежни мягких тканей возникают у 43–90% взрослых пациентов и являются одним из наиболее тяжелых и частых осложнений, развивающихся при ПСМТ [10].

По оценкам специалистов ВОЗ, ежегодно в мире 250–500 тыс. человек получают ПСМТ различной степени тяжести. Соотношение подверженности такой травме мужчин и женщин составляет в зрелом возрасте 2:1 и более. Особенно часто ПСМТ получают мужчины 18–32 лет и старше 70 лет. Для женщин риск наиболее высок в 15–19 лет и после 60 лет [1].

Несмотря на значительные достижения нейрохирургии, нейроортопедии и анестезиологии-реаниматологии, смертность при ПСМТ остается высокой, составляя 16–64% в зависимости от уровня и тяжести повреждения [11], в значительной степени этот показатель зависит от того, была ли оказана пациенту своевременная и качественная медицинская помощь [1].

Ежегодно в России более 8000 человек становятся инвалидами вследствие ПСМТ [11], большинство из них – лица молодого трудоспособного возраста [12]. ПСМТ оказывает негативное влияние на психическое здоровье пациентов. Риск развития тревожно-депрессивных состояний, посттравматического стрессового расстройства, токсикомании и суицида повышен у больных с ПСМТ по сравнению со здоровыми [13]. Экономические затраты на лечение и медико-социальную реабилитацию пациентов с последствиями ПСМТ значительны и составляют около 5,5 млрд долларов в год [11].

Все это обуславливает пристальное внимание к проблеме ПСМТ не только врачей различных специальностей, но и психологов и диктует необходимость разработки комплексного медико-психологического подхода к лечению и реабилитации таких пациентов.

Система поэтапной реабилитации пациентов с нарушениями функции периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата

Разработка научно обоснованных эффективных программ реабилитации больных с ПСМТ остается одной из актуальных проблем современной медицины [14, 15]. В настоящее время отечественные реабилитационные мероприятия разрабатываются с учетом положений, утвержденных в приказе Минздрава РФ от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации» [16]. Этапы реабилитационных мероприятий зависят от характера и тяжести травмы, а также от вида выполненной операции.

Цель *госпитальной реабилитации* – восстановление нарушенных вследствие патологии функций организма настолько, чтобы больной мог самостоятельно обслуживать себя, в той или иной мере (с помощью персонала, специальных приспособлений или самостоятельно) передвигаться в пределах палаты или отделения, быть психологически адаптированным к своему состоянию и положительно настроенным на осуществление всей программы реабилитации [17]. Госпитальная форма реабилитации представлена в виде двух этапов.

Первый этап медицинской реабилитации осуществляется в острый период заболевания или травмы в отделениях нейрореанимации и интенсивной терапии медицинских учреждений, соответствующих профилю основного заболевания, при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций и отсутствии противопоказаний к методам реабилитации [16].

На данном этапе осуществляют пассивную вертикализацию, постуральную коррекцию, пневмомассаж конечностей, нейтральное позиционирование, профилактику спастичности, коррекцию болевого синдрома, профилактику и терапию соматических осложнений, пассивно-активную кинезио- и механотерапию, рефлекторную сенсорную стимуляцию, коррекцию нутритивного статуса [10].

При отсутствии у пациента выраженных расстройств сознания возможно проведение психологического тестирования и психологической коррекции. Раннее начало работы психолога позволяет оценить степень когнитивных и эмоционально-личностных нарушений больного, четко организовать и структурировать последующее время его пребывания в медицинском учреждении, помочь ему адаптироваться к медицинскому персоналу, осуществляющему кормление, гигиенические процедуры, терапию [18].

Дополнительно формируется запрос на медико-социальную экспертизу с подбором методов ортопедической коррекции, средств, используемых при нарушении функции тазовых органов, и технических средств реабилитации (ТСР) в первый год восстановительного лечения [10].

Проводится также образовательная программа для родственников пациента, направленная на обучение методам ухода за больным. Такое обучение совмещается с психотерапевтическими сеансами. Члены семьи должны понимать потребности и права больного при принятии им решений, касающихся собственной жизни, поскольку это влияет на его самооценку, стиль жизни и делаемый выбор. Принятие такой позиции особенно трудно для родителей, которым необходимо «остановиться» и наблюдать, как их взрослые дети борются за достижение ценных для себя ролей [19].

Перевод на следующий этап реабилитации определяется на основании оценки передвижения, самообслуживания, ориентации больного [10].

Второй этап – стационарное лечение, которое может продолжаться по показаниям до 90 дней и осуществляется в ранний восстановительный период заболевания или травмы, в поздний реабилитационный период, на стадии остаточных явлений, при хроническом течении заболевания вне обострения [16].

На этом этапе используются такие методы, как медикаментозная терапия, кинезио-, физио-, механо-, ботулинотерапия, кинезиотейпирование, остеопатия, лечение пролежней, психотерапия, сочетающиеся с социальной реабилитацией (социально-средовой, социально-бытовой). Одновременно подготавливаются условия для социальной-трудовой адаптации пациентов и их последующей профессиональной ориентации. Применяются социально-психологические программы, построенные с учетом нозологических и антропологических особенностей личности больного.

Проводят также обучение компенсаторным движениям, коррекцию ТСР для активного и безопасного передвижения, подбор малых средств реабилитации для облегчения бытовых потребностей, а также средств, позволяющих создать «безбарьерную» и удобную среду обитания [10].

Третий этап – амбулаторно-поликлиническое, санаторно-курортное лечение, которое осуществляется в ранний и поздний реабилитационный периоды, на стадии остаточных явлений, при хроническом течении заболевания вне обострения в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии,

мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (дефектолога), а также выездными бригадами на дому.

Реабилитационные мероприятия на этом этапе проводят у независимых в повседневной жизни пациентов, способных к самообслуживанию, общению и самостоятельному перемещению (или с дополнительными средствами опоры) и имеющих подтвержденную результатами обследования перспективу восстановления функций [16].

Задача амбулаторно-поликлинической, санаторно-курортной формы реабилитации – восстановление и поддержание на достигнутом уровне трудоспособности пациента, предупреждение прогрессирования заболевания.

С этой целью проводят определение степени снижения физической работоспособности и мероприятия по ее повышению; динамическое наблюдение за состоянием пораженных органов (систем) с использованием клинических, лабораторных методов и функциональных техник; медикаментозную терапию; расширение двигательного режима, занятия лечебной физкультурой (ЛФК: физические упражнения, массаж, занятия на тренажерах, в водной среде, пешие прогулки, элементы спорта и др.), физиотерапию; вторичную профилактику [17].

Такая программа восстановительного лечения позволяет активизировать пациента после травмы и вернуть в привычную для него обстановку, к уровню относительной бытовой независимости, социальной и профессиональной активности.

Индивидуальные различия и общие реакции пациентов на травму

Адаптация к заболеванию происходит постепенно, в течение длительного времени, и включает в себя эмоциональный, когнитивный, поведенческий компоненты [20]. Она начинается в момент получения травмы и продолжается всю дальнейшую жизнь, требуя от пациента усовершенствования уже имеющихся стратегий и выработки новых индивидуальных форм совладания со стрессом, связанным с болезнью [21, 22].

Пристальное внимание к этапам адаптации и лежащим в ее основе механизмам является залогом успешного лечения [13]. На степень психосоциальной адаптации пациента влияют такие факторы, как характер динамики основного болезненного процесса, длительность постельного режима и сроков пребывания в стационаре, степень инвалидизации, психогенное влияние медицинского персонала, семьи, других больных, друзей, родственников, начало возвращения к трудовой деятельности [23].

На начальных этапах адаптации большинство пациентов испытывают негативные эмоции по отношению к своему новому состоянию [24, 25]. Сильные переживания сразу могут и не возникнуть, если в силу индивидуальных личностных или интеллектуальных особенностей пациент полностью не осознает последствий своего состояния [13]. В этом случае «вынужденное понимание» приходит после возвращения из реабилитационного центра в социум. Тогда больной может столкнуться с дискриминацией, финансовыми трудностями, изоляцией в домашних условиях [22]. Каждый вызов среды будет сопровождаться негативным эмоциональным откликом, что может послужить благодатной почвой для развития пограничных психических состоя-

ний, например тревожно-депрессивных расстройств, и увеличить риск суицидальных тенденций [24, 26, 27].

Однако большинство пациентов, которые получают помощь врачей, психологов и поддержку близких, успешно проходят данный этап, завершающийся принятием своего состояния и расширением поведенческого репертуара адаптивными стратегиями совладания со стрессом, вызванным болезнью [22, 28].

Хотя эмоциональные реакции на стрессовые ситуации уникальны для каждого индивида, медицинские работники и родственники должны сохранять бдительность, особенно на начальных этапах адаптации пациентов к травме. К наиболее распространенным реакциям на травму, которые могут привести к ухудшению психологического и психического благополучия пациента и негативно повлиять на результаты реабилитации, относятся: излишняя зависимость от других (например, просьба пациента выполнить какой-либо доступный для него вид деятельности); социальная изоляция; страх; тревога; стыд и смущение из-за своего состояния; аутоагрессивные тенденции; негативное восприятие собственного тела; чувство бесполезности; низкая самооценка; аффективные вспышки (например, беспричинный гнев и раздражение в ответ на действия медицинского персонала); чувство беспомощности и ощущение безнадежности; наличие суицидальных мыслей или отсутствие желания жить; флешбэк – состояние, при котором у пациента возникают внезапные, обычно сильные, повторные переживания ситуации травмы; апатия; отказ от лечения; отсутствие планов на будущее [22].

Поэтому важную роль в реабилитационных мероприятиях занимает психотерапевтическая помощь, способствующая повышению адаптационного потенциала, улучшению приверженности лечению и социального функционирования, нивелированию оппозиционных форм поведения пациентов в отношении медицинских работников и в целом адекватному личному осмыслению опыта болезни [29].

Роль семьи, психосоциальных «провайдеров» (врач, клинический психолог, социальный работник) в адаптации пациента к стрессу, вызванному болезнью

Семья, лечащий врач, сотрудники медицинских и социальных учреждений, участвующие в процессе реабилитации, имеют общую цель – успешное возвращение пациента с ПСМТ в социально-бытовую и профессиональную среду, однако перед каждым из них стоят свои, особые задачи. Так, члены семьи, с одной стороны, должны оказывать больному адекватную психологическую поддержку, способствовать созданию оптимистического настроения, веры в будущее, поддерживать стремление оставаться полезным для общества, а с другой – помогать формированию реалистического подхода к заболеванию, возможностям и пределам восстановления организма, улучшению комплаенса, при этом они должны находиться в тесном контакте с лечащим врачом, психотерапевтом, медицинским психологом [30, 31]. Если пациент не в состоянии вернуться к профессиональной деятельности, близкие, по мере возможности, привлекают его к выполнению домашних дел, участвуют в различных культурных, общественных, религиозных мероприятиях, помогают найти интересное хобби [31].

К задачам лечащего врача, который проводит реабилитационные мероприятия в стационарных условиях, относятся [16]:

- 1) определение факторов риска и ограничений для проведения реабилитации;
- 2) постоянное наблюдение за изменением состояния пациента и эффективностью реабилитационных мероприятий с соответствующей записью в истории болезни;
- 3) реализация индивидуальной программы реабилитации больного на основании заключения специалистов мультидисциплинарной реабилитационной бригады;
- 4) отбор и перевод пациентов в медицинские организации для продолжения реабилитации.

Особое место в восстановлении пациента занимает использование элементов спорта, ЛФК [17, 32–35]. При проведении реабилитационной программы врач назначает пациенту упражнения, которые положительно влияют на эмоциональную и психофизиологическую сферу, т. е. способствуют умеренной тренировке, закаливанию, заполнению досуга, повышению общего тонуса [36–38]. Основными направлениями ЛФК являются максимально ранняя активизация всех органов и систем, сохранение объема движений и физиологических установок в суставах конечностей, поэтапное усвоение пациентом опыта целенаправленных заместительных движений, обучение бытовой и трудовой деятельности. При назначении физических упражнений, направленных на улучшение двигательной функции, врач должен принимать во внимание, насколько больной подготовлен к реабилитации, какова степень выраженности пареза или паралича мышц, и при наличии пареза мышц применять постепенное динамическое и адекватное наращивание всех величин противодействия [39].

К лечению пациентов с тревожно-депрессивными, личностными расстройствами, суицидальными тенденциями необходимо привлечь психиатра, который оценит его психический статус, потребность в назначении психотропных препаратов и будет наблюдать за динамикой психического состояния [22].

Клинические психологи, работающие в реабилитационных центрах, осуществляют нейро- и патодиагностические исследования, проводят, с учетом личностных и интеллектуальных особенностей пациента, индивидуальные и групповые виды психотерапии и психологической коррекции различной направленности [29].

Основные формы психологической работы с пациентами, перенесшими ПСМТ [40]:

1. Индивидуальная:

- рациональная психотерапия – информирование пациента о причинах, механизмах его болезни;
- методы психической саморегуляции для снятия симптомов напряжения и тревоги – аутотренинг, прогрессивная мышечная релаксация, активная визуализация положительных образов;
- когнитивная психотерапия – переосмысление дезадаптивных убеждений и изменение негативных установок;
- лично ориентированная терапия – изменение отношения пациента к психотравмирующей ситуации и принятие им ответственности за свое отношение к ней;
- позитивная психотерапия, гештальт-подход – создание установки на то, что существуют не только проблемы и болезни, но и способы их преодоления, присущие каждой личности;

– логотерапия Виктора Франкла – осмысление случившегося, возвращение желания жить дальше.

2. Групповая:

- повторное эмоциональное переживание и осознание травмы в безопасном пространстве поддерживающей группы, разделение этого переживания со специалистом и группой;
- общение в группе с пациентами, имеющими похожий опыт, что дает возможность уменьшить чувство изоляции, отчужденности, стыда и усилить чувство принадлежности, уместности, общности, несмотря на уникальность переживаний каждого участника группы;
- совместное обучение методам эффективного преодоления последствий травмы;
- возможность быть полезным – осуществить поддержку, вселить уверенность, помочь вернуть чувство собственного достоинства тем, кто находится в более тяжелом психологическом состоянии, что позволяет преодолеть ощущение собственной «малочности», сместить фокус с чувства собственной изолированности;
- приобретение опыта новых взаимоотношений.

Профессиональная ориентация при ПСМТ предусматривает профессиональное тестирование (в том числе на профпригодность и пригодность к наиболее престижным профессиям), определение установки на труд и трудовые интересы, проведение психологической коррекции, подбор рекомендуемой профессии с учетом ее характера и условий труда [10].

Социальные работники организуют семейные консультации и услуги после выписки пациента из медицинского учреждения [22].

Таким образом, программа реабилитации пациентов с ПСМТ должна строиться с учетом внутренних резервов организма, внешних ресурсов для реализации оптимальной жизнедеятельности, сбалансированного удовлетворения медицинских, социальных, психологических потребностей каждого больного. Сохранение жизни и улучшение ее качества – наиболее важное и первостепенное направление реабилитации, которое во многом определяется степенью эффективности междисциплинарного сотрудничества специалистов, адекватной и целенаправленной терапии, психосоциальной помощи и поддержки. Организация междисциплинарного взаимодействия при оказании клинико-психологической помощи пациентам должна основываться на модели совместной практики врачей, медицинских психологов и социальных работников. Такая модель должна быть распространена на все этапы их деятельности: от формирования профессиональной помощи до подготовки и переподготовки нового класса специалистов.

Таким образом, ПСМТ не только сопровождается медицинскими осложнениями, но и влияет на социальное функционирование и качество жизни пациентов. У пациентов с ПСМТ наблюдается высокий риск развития психосоциальной дезадаптации. Применение междисциплинарного подхода при реабилитации может ускорить сроки восстановления и улучшить дальнейшее социальное функционирование пациента. Для предотвращения личностных деформаций, а также для формирования адекватного отношения к своему состоянию, эффективной психосоциальной адаптации в социуме, расширения репертуара стресс-преодолевающего болезнью поведения необходимо активное участие медицинского психолога на всех этапах реабилитации пациента с ПСМТ.

1. International perspectives on spinal cord injury. World Health Organization, the International Spinal Cord Society; 2013. 231 p.
2. Guttman L. Spinal Cord Injuries: Comprehensive Management and Research. Oxford: Blackwell Scientific; 1973.
3. Klose KJ, Green BA, Smith RS, et al. University of Miami Neurospinal Index: A quantitative method for determining spinal cord function. *Paraplegia*. 1980;28:331-6.
4. Schug SA, Parsons B, Almas M, Whalen E. Effect of Concomitant Pain Medications on Response to Pregabalin in Patients with Postherpetic Neuralgia or Spinal Cord Injury-Related Neuropathic Pain. *Pain Physician*. 2017 Jan-Feb;20(1):E53-E63.
5. Chochina L, Naudet F, ChOhenSe C, et al. Intracavernous Injections in Spinal Cord Injured Men With Erectile Dysfunction, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med Rev*. 2016 Jul;4(3):257-269. doi: 10.1016/j.sxmr.2016.02.005. Epub 2016 Mar 29.
6. Tseng CW, Lin CL, Chen YT, Jeng LB. Ischemic Bowel Syndrome in Patients with Spinal Cord Injury: A Nationwide Study. *PLoS One*. 2017 Jan 5;12(1):e0169070. doi: 10.1371/journal.pone.0169070. eCollection 2017.
7. Barman A, Sinha MK, Rao PB. Discovertebral (Andersson) lesion of the Ankylosing Spondylitis, a cause of autonomic dysreflexia in spinal cord injury. *Spinal Cord Ser Cases*. 2016 Jul 7;2:16008. doi: 10.1038/scsandc.2016.8. eCollection 2016.
8. Andresen SR, Biering-Sørensen F, Hagen EM, et al. Pain, spasticity and quality of life in individuals with traumatic spinal cord injury in Denmark. *Spinal Cord*. 2016 Nov;54(11):973-979. doi: 10.1038/sc.2016.46. Epub 2016 Apr 12.
9. Yoshida N, Hashimoto Y, Shikota M, Ota T. Relief of neuropathic pain after spinal cord injury by brain-computer interface training. *Spinal Cord Ser Cases*. 2016 Oct 27;2:16021. doi: 10.1038/scsandc.2016.21. eCollection 2016.
10. Иванова ГЕ, Воловец СА, Морозов ИН, редакторы. Клинические рекомендации «Ведение больных с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы на втором и третьем этапах медицинской и медико-социальной реабилитации». Москва; 2012. 116 с. [Ivanova GE, Volovets SA, Morozov IN, editors. *Klinicheskie rekomendatsii «Vedenie bol'nykh s posledstviyami pozvonochno-spinnomozgovoï travmy na vtorem i tret'em etapakh meditsinskoi i mediko-sotsial'noi reabilitatsii»* [Clinical guidelines «Management of patients with consequences of spinal cord injury on the second and third stages of medical and medico-social rehabilitation»]. Moscow; 2012. 116 p.]
11. Брюховецкий АС. Травма спинного мозга: клеточные технологии в лечении и реабилитации. Москва: Практическая медицина; 2010. 341 с. [Bryukhovetskii AS. *Travma spinnogo mozga: kletochnye tekhnologii v lechenii i reabilitatsii* [Spinal cord injury: cellular technologies in treatment and rehabilitation]. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*; 2010. 341 p.]
12. Бородин ММ. Оптимизация лечебных мероприятий двигательной реабилитации для пациентов, перенесших травму спинного мозга. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2014. 109 с. [Borodin MM. Optimization of therapeutic interventions physical rehabilitation for patients who have suffered a spinal cord injury. Diss. ... cand. med. sci. Moscow; 2014. 109 p.]
13. Peter C. Adjustment to spinal cord injury (SCI): The role of psychological resources. Dissertation. Luzern; 2013. 153 p.
14. Гуревич КГ, Газина ДН. Принципы организации и проведения профилактических программ. Медицинская помощь. 2009;(1):3-5. [Gurevich KG, Gazina DN. The principles of organization and carrying out preventive programs. *Meditsinskaya pomoshch'*. 2009;(1):3-5. (In Russ.)].
15. Хайбуллина ЗР. Система поэтапной реабилитации больных с травмой позвоночника и спинного мозга. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2010. 245 с. [Khaibullina ZR. The system of phased rehabilitation of patients with spinal cord injury. Diss. ... doct. med. sci. Moscow; 2010. 245 p.]
16. Приказ МЗ РФ №1705н от 29.12.12 «О порядке оказания медицинской реабилитации». [Ministry of health order № 1705н from 29.12.12 «On the procedure of medical rehabilitation.»]
17. Епифанов ВА, Епифанов АВ. Реабилитация в неврологии. Москва: Гэотар-медиа; 2014. С. 16-9. [Epifanov VA, Epifanov AV. *Reabilitatsiya v neurologii* [Rehabilitation in neurology]. Moscow: Geotar-media; 2014. P. 16-9.]
18. Львова НВ. Специфика психологической реабилитации пациентов с последствиями травмы позвоночника. Медико-социальные проблемы инвалидности. 2014;(2):53-7. [Lvova NV. The specifics of psychological rehabilitation of patients with consequences of spinal injury. *Mediko-sotsial'nye problemy invalidnosti*. 2014;(2):53-7. (In Russ.)].
19. Булюбаш ИД, Морозов ИН, Приходько МС. Психологическая реабилитация пациентов с последствиями спинальной травмы. Самара; 2011. 272 с. [Bulyubash ID, Morozov IN, Prikhod'ko MS. *Psikhologicheskaya reabilitatsiya patsientov s posledstviyami spinal'noi travmy* [Psychological rehabilitation of patients with consequences of spinal trauma]. Samara; 2011. 272 p.]
20. Ярославская МА. Общие сведения и взаимосвязь феноменов адаптации, стресса и совладающего поведения. Вестник Академии медико-технических наук. 2012;(1):48-51. [Yaroslavskaya MA. Overview and relationship of the phenomena of adaptation, stress and coping behaviour. *Vestnik Akademii mediko-tekhnikheskikh nauk*. 2012;(1):48-51. (In Russ.)].
21. Ярославская МА. Психологические стратегии адаптации к заболеванию боль-
- ных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Дисс. ... канд. психол. наук. Москва; 2011. 194 с. [Yaroslavskaya MA. *Psikhologicheskoe strategii adaptatsii k zabolevaniyu bol'nykh s khronicheskimi nespetsificheskimi zabolevaniyami legkikh*. Diss. ... cand. psychol. sci. Moscow; 2011. 194 p.]
22. The Asian Spinal Cord Network. Psychosocial Guidelines in Spinal Cord Injury Rehabilitation. Jagadamba Press; 2015. 36 p.
23. Лисовский ВА, Евсеев СП, Голофеевский ВЮ. Комплексная профилактика заболеваний и реабилитация больных и инвалидов. Москва: Советский спорт; 2004. 320 с. [Lisovskii VA, Evseev SP, Golofeevskii VYu. *Kompleksnaya profilaktika zabolevanii i reabilitatsiya bol'nykh i invalidov* [Integrated prevention of diseases and rehabilitation of patients and disabled persons]. Moscow: Sovetskii sport; 2004. 320 p.]
24. Cook D. Psychological adjustment to spinal cord injury: Incidence of denial, depression and anxiety. *Rehabil Psychol*. 1979;26(3):97-104.
25. Trieschmann RB. Spinal Cord Injuries: Psychological, Social, and Vocational Rehabilitation. New York: Pergamon Press; 1988.
26. Fullerton DT, Harvey RF, Klein MH, Howell TH. Psychiatric disorders in patients with spinal cord injuries. *Arch Gen Psychiatry*. 1981 Dec;38(12):1369-71.
27. Kalpakjian CZ, Bombardier CH, Schomer K, et al. Measuring depression in persons with spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med*. 2009;32(1):6-24.
28. Pelletier JR, Rogers ES, Thurer S. The mental health needs of individuals with severe physical disability: a consumer advocate perspective. *Rehabil Lit*. 1985 Jul-Aug;46(7-8): 186-93.
29. Булюбаш ИД. Формы групповой психологической работы с пациентами, страдающими от последствий спинномозговой травмы. Трудный пациент. 2014;(5):55-60. [Bulyubash ID. Forms of group psychological work with patients suffering from the effects of spinal injuries. *Trudnyi patsient*. 2014;(5):55-60. (In Russ.)].
30. Anson CA, Stanwyck DJ, Krause JS. Social support and health status in spinal cord injury. *Paraplegia*. 1993 Oct;31(10):632-8.
31. Jaworski T, Richards JS. Family Adjustment to Spinal Cord Injury. The Rehabilitation Research and Training Center in Spinal Cord Dysfunction, University of Alabama at Birmingham; 1998. 12 p.
32. Базикян ЭА, Маев ИВ, Фабрикант ЕГ, Гуревич КГ. Качество жизни и его измерение. Медицина критических состояний. 2012;(2):43-4. [Bazikyan EA, Maev IV, Fabrikant EG, Gurevich KG. Quality of life and its measurement. *Meditsina kriticheskikh sostoyanii*. 2012;(2):43-4. (In Russ.)].
33. Идрисова ГЗ. Изменения в классификационных правилах в пауэрлифтинге лиц с поражением опорно-двигательного аппарата (с комментариями). Спортивная медици-

- на: наука и практика. 2015;(2):100-3.
[Idrisova GZ. Changes in the classification rules in powerlifting individuals with lesions of the musculoskeletal system (review). *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika*. 2015;(2):100-3. (In Russ.)].
34. Кирсанова СВ, Базилян ЭА, Гуревич КГ, Фабрикант ЕГ. Оценка эффективности ортопедического лечения пациентов с применением критериев качества жизни. Медицина критических состояний. 2008;1(1):35-7.
[Kirsanova SV, Bazikyan EA, Gurevich KG, Fabrikant EG. Assessment of efficiency of orthopedic treatment of patients with application of criteria of quality of life. *Meditsina kriticheskikh sostoyanii*. 2008;1(1):35-7. (In Russ.)].
35. Матвеев ОБ, Мороз ГА. Перспективы применения гидропланшетной технологии для реабилитации в травматологии. Спортивная медицина: наука и практика. 2015;(3):70-5. [Matveev OB, Moroz GA. Prospects for the use of hydroplaneing technology for rehabilitation in traumatology. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika*. 2015;(3):70-5. (In Russ.)].
36. Дейнеко ВВ, Крысюк ОБ. Реабилитация детей с детским церебральным параличом. Спортивная медицина: наука и практика. 2016;(3):65-9. [Deineko VV, Krysyuk OB. Rehabilitation of children with cerebral palsy. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika*. 2016;(3):65-9. (In Russ.)].
37. Gioia MC, Cerasa A, Di Lucente L, et al. Psychological impact of sports activity in spinal cord injury patients. *Scand J Med Sci Sports*. 2006 Dec;16(6):412-6.
38. Magnani PE, Marques NR, Junior AC, de Abreu DC. Adapted sport effect on postural control after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2016 Dec;54(12):1188-96.
39. Полищук НЕ, Корж НА, Фищенко ВЯ. Повреждения позвоночника и спинного мозга: механизмы, клиника, диагностика, лечение. Киев: Книга плюс; 2001. 308 с. [Polishchuk NE, Korzh NA, Fishchenko VYa. *Povrezhdeniya pozvonochnika i spinnogo mozga: mekhanizmy, klinika, diagnostika, lechenie* [Injuries of the spine and spinal cord: mechanisms, clinical features, diagnosis, treatment]. Kiev: Kniga plus; 2001. 308 p.]
40. Романова ЕС, Коган БМ, Свистунова ЕВ, Ананьева ЕВ. Система психологической помощи больным с травматической болезнью спинного мозга в специализированном реабилитационном центре. В кн.: Иванова ГЕ, Крылов ВВ, Цыкунов МБ, Поляев БА, редакторы. Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. Москва: Московские учебники и картолитография; 2010. С. 619-39. [Romanova ES, Kogan BM, Svistunova EV, Anan'eva EV. The system of psychological care for patients with traumatic disease of the spinal cord in a specialized rehabilitation center. In: Ivanova GE, Krylov VV, Tsykunov MB, Polyayev BA, editors. *Reabilitatsiya bol'nykh s travmaticheskoi boleznyu spinnogo mozga* [Rehabilitation of patients with traumatic disease of the spinal cord]. Moscow: Moskovskie uchebniki i kartolitografiya; 2010. P. 619-39.]

Поступила 10.02.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Парфенов В.А., Антоненко Л.М.

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

Нейросенсорная тугоухость в неврологической практике

Нейросенсорная тугоухость (НСТ) — одно из распространенных расстройств в неврологической практике. В нашей стране многие пациенты с НСТ ошибочно наблюдаются с диагнозом хронической ишемии головного мозга. Изложены современные вопросы диагностики и лечения НСТ, болезни Меньера, невринома слухового нерва. Обсуждается применение пентоксифиллина при нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость; болезнь Меньера; невринома слухового нерва; острый ишемический кохлеовестибулярный синдром; пентоксифиллин.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Антоненко ЛМ. Нейросенсорная тугоухость в неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):10–14.

Sensorineural hearing loss in neurological practice

Parfenov V.A., Antonenko L.M.

*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*

Sensorineural hearing loss (SHL) is one of the most common disorders in neurological practice. In our country, many patients with SHL are observed to be mistakenly diagnosed with chronic cerebral ischemia. The paper deals with the current issues of diagnosis and treatment of SHL, Meniere's disease, and acoustic neuroma. It discusses the use of pentoxifylline for SHL of vascular origin.

Keywords: *sensorineural hearing loss; Meniere's disease; acoustic neuroma; acute ischemic cochleovestibular syndrome; pentoxifylline.*

Contact: *Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru*

For reference: *Parfenov VA, Antonenko LM. Sensorineural hearing loss in neurological practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9 (2):10–14.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-10-14>

Причины

Нейросенсорная тугоухость (НСТ) — одно из распространенных расстройств в неврологической практике, на ее долю приходится более половины всех случаев тугоухости [1–3]. Основные причины НСТ: осложнения инфекционного заболевания (эпидемический паротит, корь, менингококковый менингит, сифилис), ототоксическое действие некоторых лекарственных средств (аминогликозиды, стрептомицины, цитостатики, петлевые диуретики и др.) или промышленных токсических веществ (бензин, анилин, фтор, ртуть и др.), травматические повреждения (механическая, акустическая, вибрационная и баротравма), генетические аномалии (наследственная тугоухость), болезнь Меньера, невринома слухового нерва (акустическая невринома), постепенное снижение слуха по мере старения организма (пресбиакузис) [1, 2].

В неврологической практике часто встречаются пациенты с сочетанным поражением слуховой и вестибулярной порции преддверно-улиточного нерва. При этом снижение слуха и шум в ушах сочетаются с эпизодами системного головокружения, сопровождающегося тошнотой, рвотой, нарушением равновесия. Наиболее частыми причинами служат болезнь Меньера, острое нарушение кровообращения в бассейне артерии лабиринта, невринома слухового нерва.

В нашей стране переоценивается значение хронического сосудистого поражения головного мозга как причины развития НСТ, что подтверждают результаты проведенного нами исследования, включавшего 500 пациентов (322 женщины и 178 мужчин) в возрасте от 18 до 85 лет, обратившихся на амбулаторный прием с жалобами на головокружение с 2009 по 2017 г. Всем пациентам проводились нейровестибулярное обследование, вестибулометрия, стабилография, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, при снижении слуха — тональная пороговая аудиометрия, при подозрении на болезнь Меньера — электрокохлеография для выявления гидропса (водянки) лабиринта. НСТ имела у 60 (23 мужчины и 37 женщин) пациентов 29–78 лет. Большинство этих пациентов до включения в наше исследование наблюдались с диагнозами дисциркуляторной энцефалопатии (64%) и вертебробазилярной недостаточности (32%). После проведенного нейровестибулярного обследования были диагностированы: болезнь Меньера — у 40 (66,7%) пациентов, невринома слухового нерва — у 3 (5%), острое нарушение кровообращения в бассейне артерии лабиринта — у 4 (6,6%), доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение на фоне пресбиакузиса — у 12 (20%), острый лабиринтит — у 1 (1,7%).

Острая НСТ в большинстве случаев не связана с цереброваскулярной патологией, на что указывают результаты

обследования 99 таких пациентов [3]. В этом исследовании изучали генетические факторы риска, включающие тромбофилию, и параметры сосудистых заболеваний (сердечно-сосудистые нарушения, инсульт и антифосфолипидный синдром). Дополнительно оценивали факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов и их родственников. Не обнаружено связи острой НСТ с большинством сосудистых факторов риска; выявлена положительная корреляция с гиперлипидемией [3].

Ранняя диагностика причины НСТ имеет первостепенное значение, поскольку обеспечивает возможность своевременного начала терапии и во многих случаях сохранения слуха.

Течение и проявления

Выделяют следующие варианты НСТ [1, 2, 4]. *Внезапная НСТ* развивается в течение 12 ч, симптомы заболевания могут сохраняться до 2–3 нед. *Острая НСТ* возникает в течение 3 сут, симптомы остаются до 3 мес. При *хронической НСТ* снижение слуха отмечается более 3 мес.

Выраженность НСТ может быть различной: от невозможности слышать шепотную речь до полной глухоты [1, 2, 4]. Выделяют НСТ *1-й степени*, при которой порог слышимости составляет 25–39 Дб. При этой степени тугоухости пациенты различают шепотную речь на расстоянии 3 м, громкую разговорную речь – на расстоянии 6 м. При НСТ *2-й степени* порог слышимости возрастает до 40–54 Дб. Шепотную речь пациенты могут различать на расстоянии 1 м, а громкую разговорную речь – на расстоянии 4 м. *3-я степень* НСТ характеризуется увеличением порога слышимости до 55–69 Дб. Утрачивается способность слышать шепотную речь, громкую разговорную речь пациент может различать только на расстоянии 1 м и ближе. Пациенты с тяжелой тугоухостью *4-й степени* могут различить громкую речь, произнесенную вплотную к уху, при этом порог слышимости составляет 70–89 Дб. При *полной глухоте (анакузис)* вообще утрачивается способность слышать звуки любой громкости.

Клинические проявления НСТ складываются из снижения слуха и ощущения шума в ушах, которые часто возникают с одной стороны. Двусторонняя НСТ, как правило, вызвана интоксикацией различными химическими агентами, она развивается при наследственной патологии и в поздних стадиях болезни Меньера. Двусторонняя НСТ у пожилых пациентов часто вызвана возрастными изменениями слухового анализатора (пресбиакузис) [4]. Для пресбиакузиса характерны снижение слуха на высокие частоты, уменьшение четкости и разборчивости звуков, трудности в понимании собеседника, которые значительно усиливаются в шумных местах, при разговоре по телефону [1, 4].

В большинстве случаев снижение звуковоспринимающей способности сопровождается постоянным навязчивым монотонным шумом с одной или двух сторон; шум в ушах имеет различный тембр, часто может быть смешанной тональности [4].

У многих пациентов возникают сочетанные вестибулярные нарушения равновесия, которые вызывают неустойчивость и эпизоды спонтанного периферического вестибулярного головокружения, значительно ухудшающие качество жизни. Часть пациентов нуждаются в посторонней помощи, поскольку испытывают трудности при передвижении даже в домашних условиях [1, 2, 4].

Лечение

При установленной причине лечение направлено на терапию основного заболевания. Эффективного лечения идиопатической НСТ, включая болезнь Меньера, нет. Обсуждается применение препаратов, улучшающих кровообращение, микроциркуляцию в структурах слухового и вестибулярного анализаторов. Одним из таких препаратов является пентоксифиллин (трентал), относящийся к группе вазодилаторов, по химической структуре (производное метилксантина) близкий к теобромину и теофиллину. Пентоксифиллин характеризуется неспецифическим угнетением активности фосфодиэстеразы 4-го типа, что приводит к повышению содержания циклической 3',5'-АМФ в тромбоцитах и АТФ в эритроцитах и снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция [5–7]. Пентоксифиллин оказывает выраженное положительное влияние на микроциркуляцию и гемодинамику вследствие вазодилатации со снижением общего и регионарного периферического сосудистого сопротивления. Препарат улучшает реологические свойства крови (текучесть) за счет повышения деформируемости эритроцитов (сниженной при патологии), а также ингибирования агрегации тромбоцитов и уменьшения повышенной вязкости крови. Имеются данные о положительном эффекте пентоксифиллина при сосудистых заболеваниях головного мозга [5–7]. Для лечения НСТ используют пентоксифиллин (трентал) в дозе 1200 мг/сут в течение 2–3 мес; курсы лечения можно повторять до 2–3 раз в год. При неэффективности лечения и прогрессировании НСТ обсуждается целесообразность сочетания медикаментозной терапии с кохлеарными имплантами, а также перспективы применения стволовых клеток [8].

Болезнь Меньера

Болезнь Меньера – вторая по частоте причина обращения пациентов с жалобами на повторяющиеся приступы головокружения вращательного характера; заболевание обычно начинается в среднем возрасте (30–50 лет), с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин [9–15].

Это идиопатическое заболевание внутреннего уха, характеризующееся периодическими приступами системного головокружения, шумом в ушах и развитием НСТ, названо в честь описавшего ее в 1861 г. французского отоларинголога Проспера Меньера [11, 14–17].

Патогенез заболевания связывают с развитием эндолимфатического гидропса. Существует ряд теорий возникновения эндолимфатического гидропса, однако не получено достаточных подтверждений какой-то одной из этих причин. Увеличение объема эндолимфы может быть вызвано нарушением ее резорбции в эндолимфатическом мешочке вследствие врожденных или приобретенных причин (инфекционные, аутоиммунные, травматические, метаболические) [9–15]. В ряде случаев эндолимфатический гидропс протекает бессимптомно [9, 12, 14, 17].

Приступы головокружения предположительно вызываются появлением дефекта рейснеровой мембраны перепончатого лабиринта в результате ее растяжения и смешивания разных по электролитному составу эндо- и перилимфы [9–17]. Эндолимфа содержит большое количество калия, который, попадая в перилимфу, вызывает длительную деполаризацию и как следствие – перевозбуждение вестибулярного нерва, что приводит к блоку проведения нервного

импульса [9–17]. Возникновение системного головокружения обусловлено асимметричным поступлением информации от периферических отделов вестибулярного анализатора в вестибулярные ядра. Снижение слуха и шум в ухе объясняют постепенную гибелью нейронов спирального ганглия в результате апоптоза.

Заболевание может протекать с преобладанием вестибулярных или слуховых расстройств, в зависимости от чего принято выделять три варианта течения болезни Меньера [9, 12, 15–17]. При *первом варианте* слуховые и вестибулярные нарушения прогрессируют практически одновременно. *Второй вариант* течения характеризуется возникновением и прогрессированием односторонней НСТ преимущественно на низкие частоты, к которой в последующем присоединяются вестибулярные нарушения. *Третий вариант* встречается значительно реже: вначале болезнь проявляется только приступами вестибулярного головокружения, а затем, обычно в течение года, развивается НСТ преимущественно на низкие и средние частоты.

Болезнь Меньера характеризуется хроническим прогрессирующим течением. Однако у 50–70% пациентов могут возникать спонтанные ремиссии в первые 2 года – 8 лет заболевания [9–15]. На начальной стадии болезни пациенты жалуются на шум, чувство заложенности, наполненности, распирания в ухе, снижение слуха, которые возникают периодически и сопровождаются приступами вращательного головокружения. Нередко перед приступом головокружения пациенты отмечают усиление шума и чувства заложенности в ухе. В межприступном периоде слух может полностью восстанавливаться [9, 12, 15]. В большинстве случаев сначала поражается только одно ухо, в последующем у 50% больных процесс может переходить на противоположную сторону [12, 15–16].

При прогрессировании заболевания приступы головокружения учащаются и становятся более интенсивными, с выраженным вегетативным сопровождением. Шум в ушах и чувство заложенности в ухе приобретают постоянный характер, могут усиливаться в момент приступа. Дальнейшее прогрессирование болезни Меньера приводит к нарастанию выраженности вестибулярной атаксии. Могут возникать внезапные падения без потери сознания – кризы Тумаркина. Приступы интенсивного вестибулярного головокружения на поздних стадиях болезни возникают значительно реже.

Диагностика болезни Меньера основывается на характерной клинической картине: повторяющиеся приступы вращательного головокружения длительностью до нескольких часов, которые сопровождаются тошнотой, рвотой и возникают независимо от времени суток и положения больного. Часто головокружение сочетается с нарастающим шумом и неприятными ощущениями заложенности, наполнения или давления в ухе; на фоне повторяющихся приступов вращательного головокружения прогрессирует снижение слуха [9–17]. Современные диагностические критерии болезни Меньера включают в себя две категории: достоверную и возможную болезнь Меньера. Диагноз *достоверной болезни Меньера* основывается на клинической картине: повторяющиеся эпизоды головокружения длительностью от 20 мин до 12 ч в сочетании с НСТ на низкие и средние частоты и флюктуирующие слуховые нарушения (шум в ушах, заложенность, распирание

в ухе) на стороне пораженного уха. *Возможная болезнь Меньера* – более широкое понятие, включающее в себя эпизоды вестибулярного головокружения в сочетании с флюктуирующими слуховыми симптомами длительно – от 20 мин до 24 ч [18].

Из дополнительных методов обследования для диагностики болезни Меньера наибольшее значение имеют тональная аудиометрия, вестибулометрия, электрокохлеография и тональная пороговая аудиометрия [9–15]. Тональная пороговая аудиометрия позволяет провести оценку слуха на различных стадиях заболевания, что имеет большое значение для диагностики болезни Меньера [1, 2, 9, 12, 15]. На начальной стадии заболевания слух снижается преимущественно в области низких частот (от 125 до 1000 Гц), что соответствует тугоухости 1-й степени. В этот период восходящий тип кривой имеется у большинства пациентов [16]. При наличии гидропса наблюдается повышение слуховых порогов с преимущественным нарушением восприятия низких тонов и костно-воздушным интервалом на аудиограмме на низкие (нередко и на средние) частоты аудиометрической тон-шкалы, величина которого то увеличивается, то уменьшается в зависимости от выраженности флюктуации слуха, которая чрезвычайно характерна для болезни Меньера. По мере прогрессирования заболевания тональная пороговая аудиометрия позволяет выявить флюктуирующую НСТ, чаще 2–3-й степени. На этой стадии болезни НСТ различной степени сохраняется и в межприступном периоде. На продвинутых стадиях при тональной пороговой аудиометрии определяются признаки постоянной выраженной НСТ.

Вестибулометрия позволяет определить функциональное состояние лабиринта на различных этапах заболевания. Так, в начальном периоде болезни Меньера при вестибулометрии отмечается снижение функции пораженного лабиринта обычно не более чем на 20%. Спонтанный нистагм регистрируется только во время приступа или в течение суток после его завершения. Прогрессирование заболевания сопровождается нарастанием признаков гипо- и арефлексии пораженного лабиринта по данным калорической пробы [9, 12, 15].

Дополнительными методами диагностики эндолимфатического гидропса являются дегидратационные пробы и электрокохлеография [9, 12, 15–17, 19]. Дегидратационный тест проводят с использованием глицерола или другого осмотического диуретика, перед приемом которого, а также через 1, 2, 3, 24 и 48 ч после его введения выполняют тональную пороговую аудиометрию. Проба считается положительной, если через 2–3 ч после дегидратации слух улучшается на 10 дБ и более, по крайней мере, на двух частотах или разборчивость речи улучшается не менее чем на 12%. Применение отоакустической эмиссии при дегидратационном тесте существенно повышает чувствительность исследования [19].

Электрокохлеография позволяет проанализировать электрическую активность улитки и слухового нерва, возникающую в течение 1–10 мс после предъявления звукового стимула. При использовании в качестве стимулов длинных тональных посылок окно анализа должно составлять около 20 мс. Судить о наличии гидропса лабиринта можно, если соотношение амплитуд суммационного потенциала и потенциала действия превышает 0,42; имеется увеличение сдвига латентности потенциала действия свыше 0,2 мс при использовании щелчков различной полярности; регистри-

руется высокоамплитудный суммационный потенциал при стимуляции тональными посылками [11, 19].

В настоящее время для диагностики эндолимфатического гидропса применяют МРТ головного мозга. Повторные исследования с использованием гадолиния перспективны для оценки эффективности различных методов лечения, направленных на уменьшение эндолимфатического гидропса [11].

Пациенты с болезнью Меньера нередко наблюдаются с ошибочными диагнозами и не получают эффективного лечения. Ранняя диагностика болезни Меньера, проведение адекватного лечения позволяют в большинстве случаев существенно уменьшить выраженность головокружения и замедлить снижение слуха [9, 11, 12, 20].

Лечение болезни Меньера включает в себя терапию спонтанных рецидивирующих приступов головокружения и профилактическое лечение, направленное на уменьшение частоты, выраженности приступов головокружения и предупреждение прогрессирования НСТ. Для купирования приступов головокружения используют вестибулярные супрессанты: дименгидринат, бензодиазепины, противорвотные средства. Для предупреждения повторных приступов головокружения и сохранения слуховой функции назначают бессолевую диету (ограничение соли до 1–1,5 г/сут), длительный прием диуретиков (ацетазоламид), препаратов, нормализующих давление эндолимфы (бетагистина дигидрохлорид). Для улучшения микроциркуляции в структурах внутреннего уха используют пентоксифиллин. Для профилактики приступов головокружения при болезни Меньера может быть эффективным интратимпанальное введение глюкокортикоидов (дексаметазон) [11, 17].

Медикаментозное лечение важно сочетать с вестибулярной реабилитацией, которая способствует лучшей адаптации больного к развившимся в результате болезни дефектам периферического вестибулярного аппарата. Когда консервативное лечение малоэффективно, прибегают к хирургическим методам [17], среди которых самые распространенные – декомпрессия эндолимфатического мешка и интратимпанальное введение гентамицина [11, 14, 16, 17].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больной Д., 48 лет, инженер, предъявлял жалобы на головокружение с ощущением вращения окружающих предметов, которое впервые возникло около 3 лет назад днем. Перед приступом головокружения пациент ощутил неприятное чувство заложенности и шум в правом ухе. Приступ продолжался около 1 ч, сопровождался тошнотой, рвотой. Подобные эпизоды головокружения стали повторяться 3–5 раз в месяц, после каждого приступа головокружения снижался слух на правое ухо. В последние 2 мес после очередного приступа головокружения пациент отметил, что при повороте головы в стороны изображение несколько отстает и возникает ощущение движения окружающего пространства.

В неврологическом статусе: патологии не выявлено, координаторные пробы выполнял удовлетворительно, в позе Ромберга отмечалось пошатывание, при ходьбе была несколько расширена база шага.

При нейровестибулярном обследовании с видеонистагмографией был выявлен спонтанный левонаправленный нистагм, подавляющийся фиксацией взгляда. Проба с кружением головы («head-shaking») была отрицательна. Пробы Дикса–Холлвайка, МакКлора–Пагнини были отрицательны. Проба Хальмаги была положительна справа, проба Унтербергера слабо поло-

жительна вправо, что указывало на признаки гипофункции правого лабиринта.

При электрокохлеографии выявлено увеличение отношения суммационного потенциала и потенциала действия до 0,53 справа, что является признаком гидропса правого лабиринта. После проведения тональной пороговой аудиометрии обнаружены признаки нейросенсорной тугоухости 2-й степени справа. Был поставлен диагноз болезни Меньера.

Назначено лечение: бессолевая диета (ограничение соли до 1–1,5 г/сут); курсовой прием ацетазоламида 250 мг/сут курсами по 2 мес; бетагистина дигидрохлорид в дозе 48 мг/сут в течение 2 мес; пентоксифиллин 300 мг/сут в течение 2 мес для улучшения микроциркуляции и лечения НСТ. Для стимуляции вестибулярной компенсации пациент проходил курс вестибулярной реабилитации.

На фоне комплексного лечения достигнута стойкая клиническая ремиссия, при последующем наблюдении в течение 2 лет выраженность и частота приступов головокружения снизились до 1–2 раз в год, прогрессирования НСТ не отмечалось.

Невринома слухового нерва

Невринома слухового нерва составляет 8–10% всех внутричерепных опухолей [21]. Большинство невриноом слухового нерва – шванномы, которые происходят из верхней вестибулярной порции преддверно-улиткового нерва в месте соединения центрального и периферического миелина в 8–12 мм от ствола мозга, вблизи от внутреннего слухового прохода. Манифестация невриномы слухового нерва в большинстве случаев наблюдается после 30 лет.

Клиническая картина невриномы слухового нерва на ранних этапах складывается из триады симптомов: прогрессирующая потеря слуха на стороне поражения, высокочастотный звон в ухе и нарушение равновесия. НСТ отмечается в большинстве случаев (98%), звон в ухе и нарушение равновесия выявляются соответственно у 70 и 67% пациентов с невриномой слухового нерва [21]. Во многих наблюдениях (70%) НСТ возникает на высокие частоты [21]. При увеличении размеров опухоли могут присоединяться онемение на лице, слабость и подергивание мимических мышц, возможны симптомы поражения ствола головного мозга. Темп роста опухоли непредсказуем: обычно он составляет 1–10 мм в год, в некоторых случаях размеры опухоли практически не меняются в течение многих лет (а у 6% пациентов – даже в течение жизни) или увеличиваются на 20–30 мм в год [21].

Для диагностики невриномы слухового нерва используется МРТ и компьютерная томография головного мозга. МРТ головного мозга с контрастным усилением гадолинием – лучший метод диагностики невриномы слухового нерва [11, 16, 21]. На аудиограмме при невриноме слухового нерва выявляется НСТ преимущественно на высокие частоты. Аудиограмма позволяет оценить функциональное состояние слуха (что помогает при выборе метода лечения) и дает базовые данные, которые в дальнейшем можно использовать для сравнения [11, 16, 21].

В большинстве случаев требуется нейрохирургическое удаление невриномы слухового нерва.

Острое нарушение мозгового кровообращения

Причиной острой НСТ в сочетании с вестибулярным головокружением может стать нарушение кровообращения

в артерии лабиринта, ветви нижней мозжечковой артерии. Клиническая картина нарушения кровообращения в артерии лабиринта складывается из внезапно возникшей острой НСТ, спонтанного периферического вестибулярного головокружения, выраженных вегетативных симптомов (тошнота, рвота), расстройства равновесия. Одновременно может появляться шум в пораженном ухе. Причинами нарушения кровообращения в артерии лабиринта, как и других ишемических инсультов, чаще всего служат атеросклероз церебральных артерий с развитием тромбоза или артерио-артериальной тромбоэмболии, поражение мелких сосудов при артериальной гипертензии и сахарном диабете или патология сердца (мерцательной аритмии, пороках сердца) с развитием кардиальной эмболии [4, 11, 14, 16].

Диагноз острого нарушения кровообращения в артерии лабиринта основывается на возникновении внезапной стойкой односторонней НСТ и ипсилатеральной перифе-

рической вестибулопатии у пациентов с сосудистыми факторами риска [11, 16].

Острое нарушение мозгового кровообращения в вертебробазилярном бассейне подтверждается методами нейровизуализации головного мозга и церебральных артерий [11, 14, 16]. Проводится лечение в соответствии со стандартом ведения больного ишемическим инсультом. Большое значение имеет первичная и вторичная профилактика инсульта (адекватная антигипертензивная терапия, нормализация липидного обмена, лечение и профилактика сахарного диабета).

Таким образом, в неврологической практике наиболее частыми причинами НСТ являются идиопатическая НСТ, болезнь Меньера и невринома слухового нерва. Ранняя диагностика причины НСТ позволяет начать адекватную терапию. В большинстве случаев НСТ (идиопатическая НСТ, болезнь Меньера) требуются консультация и лечение у оториноларинголога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева ОВ. Кохлеовестибулярные нарушения: подходы к диагностике и лечению. Вестник оториноларингологии. 2011;(5): 55-8. [Zaitseva OV. Cochleovestibular disorders: approaches to diagnostics and treatment. *Vestnik otorinolaringologii*. 2011;(5):55-8. (In Russ.)].
2. Кунельская НЛ. Реабилитация пациентов с различными формами нейросенсорной тугоухости. Русский медицинский журнал. 2011;(24):1478-82. [Kunel'skaya NL. Rehabilitation of patients with various forms of sensorineural hearing loss. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;(24):1478-82. (In Russ.)].
3. Ballesteros F, Alobid I, Tassies D, et al. Is there an overlap between sudden neurosensorial hearing loss and cardiovascular risk factors? *Audiol Neurootol*. 2009;14(3):139-45. doi: 10.1159/000171475. Epub 2008 Nov 13.
4. Корниенко АМ, Корниенко РА. Нейросенсорная тугоухость: новые возможности терапии. Вестник оториноларингологии. 2011;(2):46-8. [Kornienko AM, Kornienko RA. Sensorineural hearing loss: new opportunities for therapy. *Vestnik otorinolaringologii*. 2011;(2):46-8. (In Russ.)].
5. Шавловская ОА, Шварков СБ. Области применения Трентала (пентоксифиллина) в неврологии. Цереброваскулярные заболевания. 2013;(2):17-20. [Shavlovskaya OA, Shvarkov SB. Applications of Trental (pentoxifylline) in neurology. *Tserebrovaskulyarnye zabolevaniya*. 2013;(2):17-20. (In Russ.)].
6. Дроздов СА. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения: обзор. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1997;(9):62-7. [Drozdov SA. Pentoxifylline in the treatment of disorders of cerebral circulation: an overview. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1997;(9):62-7. (In Russ.)].
7. Захаров ВВ. Использование Трентала в лечении дисциркуляторной энцефалопатии. Русский медицинский журнал. 2010;18(10): 532-6. [Zakharov VV. Use of Trental in the treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(10):532-6. (In Russ.)].
8. Almeida-Branco MS, Cabrera S, Lopez-Escamez JA. Perspectives for the Treatment of Sensorineural Hearing Loss by Cellular Regeneration of the Inner Ear. *Acta Otorinolaringol Esp*. 2015 Sep-Oct;66(5):286-95. doi: 10.1016/j.otorri.2014.07.009. Epub 2014 Nov 20.
9. Murdin L, Schilder AG. Epidemiology of balance symptoms and disorders in the community: a systematic review. *Otol Neurotol*. 2015 Mar;36(3):387-92. doi: 10.1097/MAO.0000000000000691.
10. Neuhauser HK, Radtke A, von BM, et al. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(19): 2118-24. doi: 10.1001/archinte.168.19.2118.
11. 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.]
12. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):898-904.
13. Thompson TL, Amedee R. Vertigo: a review of common peripheral and central vestibular disorders. *Ochsner J*. 2009 Spring;9(1):20-6.
14. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004. 208 p.
15. Gates GA. Meniere's disease review 2005. *J Am Acad Audiol*. 2006 Jan;17(1):16-26.
16. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer; 2000. 504 p.
17. Замерград МВ, Мельников ОА. Болезнь Меньера. Неврологический журнал. 2011;(1):5-8. [Zamergrad MV, Mel'nikov OA. Meniere's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;(1):5-8. (In Russ.)].
18. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res*. 2015;25(1):1-7. doi: 10.3233/VES-150549.
19. Крюков АИ, Кунельская НЛ, Гаров ЕВ и др. Диагностика эндолимфатического гидропса. Вестник оториноларингологии. 2013;(2):4-7. [Kryukov AI, Kunel'skaya NL, Garov EV, et al. Diagnosis of endolymphatic hydrops. *Vestnik otorinolaringologii*. 2013;(2):4-7. (In Russ.)].
20. Strupp M, Thurtell MJ, Shaikh AG, et al. Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. *J Neurol*. 2011 Jul;258(7):1207-22. doi: 10.1007/s00415-011-5999-8. Epub 2011 Apr 2.
21. Гринберг МС. Нейрохирургия. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 1008 с. [Grinberg MS. *Neirokhirurgiya* [Neurosurgery]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 1008 p.]

Поступила 4.05.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Самородская И.В.¹, Андреев Е.М.², Заратьянц О.В.³, Косивцова О.В.⁴, Какорина Е.П.⁵

¹Лаборатория демографических аспектов здоровья населения ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия; ²Международная лаборатория исследований населения и здоровья Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» в рамках государственной поддержки ведущих университетов Российской Федерации «5-100», Москва, Россия; ³кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, Москва, Россия
¹101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3; ²143025, Москва, Сколково, ул. Новая, 100А; ³127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ⁴119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ⁵127994, Москва, Рахмановский пер., 3

Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США

Цель исследования — сравнение стандартизированных коэффициентов смертности (СКС) от цереброваскулярных болезней (ЦВБ) среди населения 50 лет и старше в России и США, обсуждение причин различий.

Пациенты и методы. Рассчитаны СКС от ЦВБ для мужчин и женщин 50 лет и старше в России (с 2000 по 2014 г.) и США (с 1999 по 2013 г.), соответствующие 3- и 4-значным кодам «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра» (МКБ-10). Для стандартизации коэффициентов смертности использовали Европейский стандарт (European Standard Population, ESP-2013).

Результаты и обсуждение. СКС на 100 тыс. населения от всех форм ЦВБ среди мужчин в возрасте 50 лет и старше в России составил 135,3, в США — 185; среди женщин соответственно — 108,0 и 175. СКС от ЦВБ в процентах к СКС от всех болезней системы кровообращения в России составляет 33,5 для мужчин и 39,6 для женщин, а в США — 14,6 и 19,6 соответственно. В России максимальная доля смертей в группе ЦВБ приходится на рубрику «Другие цереброваскулярные болезни» (код I67) — 35,5% для мужчин и 41,3% для женщин (в США — около 6% для мужчин и для женщин); далее следуют рубрики «Инфаркт мозга» (код I63) — 20,1% для мужчин и 19,2% для женщин (в США — около 6% для мужчин и для женщин); «Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт» (I64) — 26% для мужчин и для женщин (в США — около 55% для мужчин и для женщин). Доля смертей от нетравматических внутричерепных кровоизлияний (коды I61–I62) в США составляет 18,9% среди мужчин и 16,3% среди женщин; в России — 9,5 и 8,6% соответственно. По всем 3-значным кодам СКС в России выше, чем в США, за исключением рубрики «Другое нетравматическое внутричерепное кровоизлияние» (код I62).

Обсуждаются причины выявленных различий. Показано, что различия в показателях смертности от ЦВБ в США и России связаны с рядом причин, значительная часть из которых обусловлена особенностями выбора первоначальной причины смерти и использования кодов МКБ-10.

Ключевые слова: цереброваскулярная болезнь; инсульт; ишемический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; внутримозговое кровоизлияние; статистика; летальность; смертность; МКБ-10.

Контакты: Ирина Владимировна Самородская; samor2000@yandex.ru

Для ссылки: Самородская ИВ, Андреев ЕМ, Заратьянц ОВ и др.

Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):15–24.

Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period

Samorodskaya I.V.¹, Andreev E.M.², Zaratyants O.V.³, Kosivtsova O.V.⁴, Kakorina E.P.⁵

¹Laboratory for Demographic Aspects of Population Health, State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²International Laboratory for Population and Health Studies, National Research University «Higher School of Economics» within the 5-100 Project framework of state support of leading universities of the Russian Federation, Moscow, Russia; ³Department of Pathological Anatomy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵Department of Health Monitoring, Analysis, and Strategic Development, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990; ²100A, Novaya St., Skolkovo, Moscow 143025; ³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ⁴11, Rossolimo St., Moscow 119021; ⁵3, Rakhmanovsky Lane, Moscow 127994

Objective: to compare standardized mortality ratios (SMRs) from cerebrovascular diseases (CVD) among populations aged 50 years or older in Russia and the USA; to discuss the reasons for the differences.

Patients and methods. The investigators calculated SMRs from CVD for men and women aged 50 years or older in Russia (2000–2014) and the USA (1999 to 2013), which corresponded to the 3- and 4-digit codes of the International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems, 10th edition (ICD-10). The European standard (European Standard Population, ESP-2013) was used to standardize SMRs.

Results and discussion. The SMRs per 100,000 population from all CVD forms for men aged 50 years or older are 1353 in Russia and 185 in the USA; these for women are 1080 and 175, respectively. The CVD SMRs in percentage of SMRs of all circulatory diseases in Russia were 33.5 for men and 39.6 for women and those in the United States are 14.6 and 19.6, respectively. In Russia, the highest death rates due to CVD fall in the category «Other Cerebrovascular Diseases» (I67) are 35.5% for men and 41.3% for women (about 6% for men and women in the USA); those followed by the rubrics «Cerebral Infarction» (I63) (20.1% for men and 19.2% for women (about 6% for both men and women in the USA)); «Stroke, Not Specified as Hemorrhage or Infarction» (I64) (26% for men and women (about 55% for men and women in the USA)). The death rates from non-traumatic intracranial hemorrhage (I61–I62) in the USA are 18.9% for men and 16.3% for women; those in Russia are 9.5 and 8.6%, respectively. As for all 3-digit codes, SMRs are higher in Russia than those in the USA, with the exception of «Other Nontraumatic Intracranial Hemorrhage» (I62).

The reasons for the revealed differences are discussed. The differences in CVD mortality rates in the United States and Russia are linked to a number of reasons, most of which are due to the peculiarities of selecting the underlying cause of death and using the ICD-10 codes.

Keywords: cerebrovascular disease; stroke; ischemic stroke; subarachnoid hemorrhage; intracerebral hemorrhage; statistics; mortality rate; mortality; ICD-10.

Contact: Irina Vladimirovna Samorodskaya; samor2000@yandex.ru

For reference: Samorodskaya IV, Andreev EM, Zaratyants OV, et al. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):15–24.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-15-24>

Показатели заболеваемости и смертности населения служат основанием для планирования и оценки качества оказания медицинской помощи населению. Поэтому представляется актуальным сравнительный анализ регистрируемых статистических показателей смертности от цереброваскулярных болезней (ЦВБ) в Российской Федерации (РФ) с аналогичными показателями в Соединенных Штатах Америки (США) – стране с развитой системой медицинской помощи и статистического анализа причин смертности. Теоретически различия в уровне смертности от ЦВБ зависят от комплекса причин, условно их можно разделить на две большие группы.

Первая группа причин обусловлена:

- распространенностью факторов риска развития болезни системы кровообращения (БСК), ассоциированных с атеросклерозом, артериальной гипертензией и сахарным диабетом, и преждевременной смертью от таких болезней;
- уровнем организации государственных и региональных программ, направленных на формирование здорового образа жизни населения и профилактику этих заболеваний;
- качеством и доступностью медицинской помощи, включая новейшие дорогостоящие технологии;
- приверженностью пациентов рекомендуемому образу жизни и медикаментозному лечению при выявлении заболеваний.

Вторая группа причин связана с системой регистрации случаев смерти от БСК и определяется:

- умением врачей использовать правила Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) для определения первоначальной причины смерти и формулировки диагноза;
- существующими принципами организации и контроля кодирования причин смерти по правилам МКБ-10 на основании записей в медицинских свидетельствах о смерти;
- несовершенством самой МКБ-10, отсутствием четких критериев диагностики ряда состояний и заболеваний, перечисленных в классификации.

На основании только конечных статистических показателей смертности без специального сравнительного изучения полной первичной медицинской документации, содержащей данные о каждом умершем пациенте, оценить значение и вклад в различия показателей смертности каждой из причин, входящих как в первую, так и во вторую группу, можно лишь приблизительно. Тем не менее мы считаем анализ данных, указанных в медицинских свидетельствах о смерти, целесообразным, так как он позволит определить факторы, оказывающие преимущественное влияние на показатели первой или второй группы причин.

Безусловно, средние стандартизированные коэффициенты смертности (СКС) за 15 лет не позволяют представить и проанализировать происходящие изменения в показателях смертности, особенно на фоне реализации в России Федеральной программы помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями.

Целью данной работы явилось сравнение и обсуждение возможных причин различий СКС от ЦВБ среди мужчин и женщин старше 50 лет за 15-летний период в России и США.

Пациенты и методы. Показатели смертности в РФ получены путем обработки данных о возрасте, поле и первоначальной причине смерти, указанных в медицинских свидетельствах о смерти за период с 2000 по 2014 г. и централизованно собранных и обобщенных Федеральной службой государственной статистики РФ (Росстат) с использованием 4-значных кодов МКБ-10.

Данные о причинах смертности (по 4-значным кодам МКБ-10) в США взяты из World Health Organization Mortality Database (WHO MD), которая содержит показатели по полу и 5-летним возрастным группам вплоть до возраста 95+ [1]. Информация о численности населения США по 5-летним возрастным группам взята из Human Mortality Database (HMD) [2], поскольку WHO MD включает данные только до 2007 г. и не содержит показателей для возрастных групп 85–89, 90–94, 95+ лет. На момент начала работы над статьей были доступны показатели США за период с 1999 по 2013 г.

Таблица 1. СКС (на 100 тыс. населения) от различных нозологических форм и неуточненных рубрик группы ЦВБ, представленных 3-значными кодами МКБ-10, у мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше и их доля от СКС вследствие ЦВБ

Код	Наименование	Мужчины				Женщины			
		РФ	доля от ЦВБ, %	США	доля от ЦВБ, %	РФ	доля от ЦВБ, %	США	доля от ЦВБ, %
I60	Субарахноидальное кровоизлияние	14,20	1,05	3,98	2,14	9,52	0,88	6,06	3,45
I61	Внутричерепное кровоизлияние	118,87	8,78	22,32	12,03	80,12	7,42	19,04	10,85
I62	Другое нетравматическое внутричерепное кровоизлияние	8,23	0,61	12,88	6,95	4,87	0,45	9,52	5,43
I63	Инфаркт мозга	282,10	20,84	11,92	6,43	207,53	19,21	11,03	6,29
I64	Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	354,58	26,20	98,98	53,35	283,73	26,27	97,21	55,40
I67	Другие ЦВБ	506,87	37,45	11,46	6,18	445,71	41,26	11,20	6,38
I68	Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицируемые в других рубриках	0,18	0,01	0,00	0,00	0,13	0,01	0,00	0,00
I69	Последствия ЦВБ	68,36	5,05	23,97	12,92	48,63	4,50	21,41	12,20
	Итого ЦВБ	1353,39	100,00	185,51	100,00	1080,24	100,00	175,47	100,00

Таким образом, для обеих стран взяты доступные на момент начала исследования статистические данные за 15-летний период. Столь длительный временной интервал выбран для повышения достоверности сопоставлений. На основании данных о численности населения и количестве умерших в определенных возрастных группах были рассчитаны СКС от ЦВБ для умерших в возрасте 50 лет и старше (поскольку 95% смертей от БСК в структуре смертности в РФ и США приходится на данную возрастную группу). Для стандартизации коэффициентов смертности использовали принцип, лежащий в основе расчетов Европейского стандартного населения на 2013 г. (European Standard Population-2013, ESP-2013) [3]. Это новый стандарт, который выделяет возрастную группу 95+ лет, тогда как все другие стандарты ограничиваются выделением группы 85+ лет.

Результаты. В табл. 1 сгруппированы СКС от различных нозологических форм и неуточненных рубрик, входящих в группу ЦВБ и представленных 3-значными кодами МКБ-10, и их удельный вес в процентах от СКС вследствие ЦВБ в целом. Удельный вес СКС от ЦВБ в процентах от СКС от всех БСК суммарно среди населения старше 50 лет в РФ составляет у мужчин 33,5 и у женщин 39,6, а в США – 14,6 и 19,6 соответственно. Следовательно, в России СКС от ЦВБ среди мужчин в 7,3 раза, а среди женщин в 6,2 раза выше, чем в США (СКС от БСК среди мужского населения России составил 4043,14, среди женского – 2729,39; в США – 1272,04 и 893,63 соответственно).

Максимальная доля смертей в РФ приходится на рубрику «Другие цереброваскулярные болезни» (3-значный код I67) и составляет 37,45% от СКС для мужчин и 41,26% для женщин, умерших от ЦВБ (в США – только 6,18 и 6,38% со-

ответственно, т. е. почти в 44 раза меньше). Обращает на себя внимание то, что смертность от инфаркта мозга в России также в несколько раз выше этого показателя в США (см. табл. 1). Так, доля смертей от инфаркта мозга (3-значный код I63) от всех ЦВБ в нашей стране составляет 20,1% для мужчин и 19,2% для женщин, а в США – около 6% для мужчин и для женщин. В то же время доля смертей от нетравматических внутричерепных кровоизлияний (коды I61–I62) в США достигает 18,9% среди мужчин, 16,3% среди женщин; в РФ – 9,5 и 8,6% соответственно. Важно отметить, что в РФ, в отличие от США, удельный вес смертности от преимущественно хронических форм ЦВБ (коды I67–I69) близок к таковому от острых форм ЦВБ (коды I60–I64).

Интересно, что, несмотря на более высокие показатели смертности в РФ от «Инсульта, не уточненного как кровоизлияние или инфаркт» (в 2,4 раза выше для мужчин и в 2,9 раза для женщин), доля этого кода (МКБ-10: I64), применяемого для не уточненной фактически причины смерти при остром нарушении мозгового кровообращения, в США очень высока и в мужской смертности от ЦВБ составляет 53,4% (в женской – 54,4%). В то же время в РФ доля закодированных таким образом причин смерти в структуре смертности от ЦВБ равна 26,2% у мужчин и 26,3% у женщин.

При анализе СКС по 4-значным кодам (табл. 2) наибольшие различия при высоких СКС зарегистрированы по таким причинам, как «Церебральный атеросклероз» (код I672) – в РФ среди мужчин СКС выше, чем в США, в 225 раз, среди женщин – в 197 раз; «Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом мозговых артерий» (код I635) – в России этот показатель превосходит таковой

Таблица 2. СКС (на 100 тыс. населения) от различных нозологических форм и неуточненных рубрик группы ЦВБ, представленных 4-значными кодами МКБ-10, у мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше и их доля от показателей СКС от ЦВБ

Код ICD10	Наименование	Россия (2000–2014)			Мужчины США (1999–2013)			Женщины США (1999–2013)			доля от ЦВБ, %	доля от ЦВБ, %	РФ/США	РФ/США
		Россия (2000–2014)	доля от ЦВБ, %	США (1999–2013)	Мужчины США (1999–2013)	Женщины США (1999–2013)	Россия (2000–2014)	доля от ЦВБ, %	США (1999–2013)	Женщины США (1999–2013)				
I600	Субарахноидальное кровоизлияние из каротидного синуса и бифуркации	2,17	0,16	0,04	0,02	52,26	1,55	0,14	0,08	0,05	19,5			
I601	Субарахноидальное кровоизлияние из средней мозговой артерии	2,06	0,15	0,00	0,00	–	1,35	0,12	0,00	0,00	2076,2			
I602	Субарахноидальное кровоизлияние из передней соединительной артерии	0,59	0,04	0,00	0,00	728,02	0,40	0,04	0,00	0,00	578,8			
I603	Субарахноидальное кровоизлияние из задней соединительной артерии	0,26	0,02	0,00	0,00	563,94	0,20	0,02	0,00	0,00	711,0			
I604	Субарахноидальное кровоизлияние из базилярной артерии	0,59	0,04	0,00	0,00	878,69	0,43	0,04	0,00	0,00	396,7			
I605	Субарахноидальное кровоизлияние из позвоночной артерии	0,05	0,00	–	0,00	–	0,05	0,00	0,00	0,00	113,8			
I606	Субарахноидальное кровоизлияние из других внутрисерпных артерий	0,44	0,03	0,03	0,01	16,15	0,31	0,03	0,05	0,03	6,1			
I607	Субарахноидальное кровоизлияние из внутричерепной артерии неуточненное	1,30	0,10	0,19	0,10	6,96	0,82	0,08	0,27	0,15	3,1			
I608	Другое субарахноидальное кровоизлияние	1,08	0,08	0,10	0,06	10,32	0,71	0,07	0,10	0,06	7,1			
I609	Субарахноидальное кровоизлияние неуточненное	5,65	0,42	3,61	1,95	1,56	3,69	0,34	5,56	3,17	0,7			
I610	Внутричерепное кровоизлияние в полушарие субкортикальное	32,81	2,42	0,30	0,16	108,54	20,78	1,92	0,19	0,11	107,5			

Код ICD10	Наименование	Россия (2000–2014)		Мужчины США (1999–2013)		Женщины США (1999–2013)		РФ/США	доля от ЦВБ, %	доля от ЦВБ, %	
		Россия (2000–2014)	доля от ЦВБ, %	США (1999–2013)	доля от ЦВБ, %	США (1999–2013)	доля от ЦВБ, %				
I611	Внутри мозговое кровоизлияние в полушарие кортикальное	4,45	0,33	0,22	0,12	20,19	2,91	0,27	0,21	0,12	14,0
I612	Внутри мозговое кровоизлияние в полушарие неуточненное	8,34	0,62	0,05	0,03	172,52	5,66	0,52	0,04	0,02	132,9
I613	Внутри мозговое кровоизлияние в ствол мозга	5,60	0,41	0,71	0,38	7,94	3,42	0,32	0,50	0,29	6,8
I614	Внутри мозговое кровоизлияние в мозжечок	2,16	0,16	0,66	0,35	3,29	1,47	0,14	0,55	0,31	2,7
I615	Внутри мозговое кровоизлияние внутримозжечковое	8,48	0,63	0,89	0,48	9,58	5,03	0,47	0,69	0,40	7,3
I616	Внутри мозговое кровоизлияние множественной локализации	3,55	0,26	0,00	0,00	6209,28	2,03	0,19	0,00	0,00	3704,4
I618	Другое внутри мозговое кровоизлияние	4,14	0,31	0,07	0,04	63,56	2,83	0,26	0,06	0,03	47,7
I619	Внутри мозговое кровоизлияние неуточненное	49,33	3,64	19,43	10,48	2,54	36,01	3,33	16,79	9,57	2,1
I620	Субдуральное кровоизлияние (острое) (нетравматическое)	3,26	0,24	3,53	1,90	0,92	1,61	0,15	1,77	1,01	0,9
I621	Нетравматическое экстрадуральное кровоизлияние	0,18	0,01	0,03	0,01	6,61	0,10	0,01	0,02	0,01	5,3
I629	Внутри черепное кровоизлияние (нетравматическое) неуточненное	4,78	0,35	9,33	5,03	0,51	3,16	0,29	7,74	4,41	0,4
I630	Инфаркт мозга, вызванный тромбозом прецеребральных артерий	18,41	1,36	0,20	0,11	91,49	13,51	1,25	0,11	0,06	126,0
I631	Инфаркт мозга, вызванный эмболией прецеребральных артерий	1,69	0,13	0,03	0,01	63,72	1,24	0,11	0,02	0,01	64,7

Код ICD10	Наименование	Россия (2000–2014)		Мужчины США (1999–2013)		Женщины США (1999–2013)		доля от ЦВБ, %	РФ/США	Россия (2000–2014)	доля от ЦВБ, %	Женщины США (1999–2013)	доля от ЦВБ, %	РФ/США
		Россия (2000–2014)	доля от ЦВБ, %	Мужчины США (1999–2013)	доля от ЦВБ, %	Женщины США (1999–2013)	доля от ЦВБ, %							
I632	Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом прецеребральных артерий	8,26	0,61	1,06	0,57	7,77	5,81	0,54	7,77	5,81	0,54	0,67	0,38	8,6
I633	Инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий	44,63	3,30	1,68	0,91	26,54	32,18	2,98	26,54	32,18	2,98	1,78	1,01	18,1
I634	Инфаркт мозга, вызванный эмболией мозговых артерий	5,10	0,38	1,05	0,57	4,85	4,24	0,39	4,85	4,24	0,39	0,98	0,56	4,3
I635	Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом мозговых артерий	82,05	6,06	0,36	0,19	230,67	61,06	5,65	230,67	61,06	5,65	0,34	0,20	177,8
I636	Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, непиогенный	0,23	0,02	0,00	0,00	1526,21	0,14	0,01	1526,21	0,14	0,01	0,00	0,00	—
I638	Другой инфаркт мозга	10,56	0,78	0,14	0,08	74,76	7,23	0,67	74,76	7,23	0,67	0,11	0,06	64,3
I639	Инфаркт мозга неуточненный	111,17	8,21	7,40	3,99	15,02	82,13	7,60	15,02	82,13	7,60	7,02	4,00	11,7
I64	Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	354,58	26,20	98,98	53,35	3,58	283,73	26,27	3,58	283,73	26,27	97,21	55,40	2,9
I670	Расслоение мозговых артерий без разрыва	17,03	1,26	0,01	0,01	1355,84	15,26	1,41	1355,84	15,26	1,41	0,01	0,00	2222,9
I671	Церебральная аневризма без разрыва	0,64	0,05	0,31	0,17	2,09	0,54	0,05	2,09	0,54	0,05	0,42	0,24	1,3
I672	Церебральный атеросклероз	346,10	25,57	1,53	0,83	225,57	308,76	28,58	225,57	308,76	28,58	1,56	0,89	197,6
I673	Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия	2,76	0,20	0,03	0,01	108,34	1,92	0,18	108,34	1,92	0,18	0,02	0,01	85,8
I674	Гипертензивная энцефалопатия	15,84	1,17	0,07	0,04	213,95	14,01	1,30	213,95	14,01	1,30	0,09	0,05	160,9
I675	Болезнь мая-мая	0,08	0,01	0,00	0,00	18,07	0,07	0,01	18,07	0,07	0,01	0,01	0,00	9,0
I676	Нетнойный тромбоз внутричерепной венозной системы	0,07	0,00	0,00	0,00	176,98	0,04	0,00	176,98	0,04	0,00	—	0,00	—

Код ICD 10	Наименование	Россия (2000–2014)			Мужчины США (1999–2013)			Женщины США (1999–2013)			
		Россия (2000–2014)	доля от ЦВБ, %	РФ/США	США (1999–2013)	доля от ЦВБ, %	РФ/США	США (1999–2013)	доля от ЦВБ, %	РФ/США	
I677	Церебральный артериит, не классифицируемый в других рубриках	0,31	0,02	0,05	0,03	6,50	0,24	0,02	0,07	0,04	3,4
I678	Другие уточненные поражения сосудов мозга	70,69	5,22	1,27	0,68	55,76	60,22	5,57	1,23	0,70	49,1
I679	Цереброваскулярная болезнь неуточненная	53,35	3,94	8,19	4,41	6,51	44,64	4,13	7,79	4,44	5,7
I680	Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицируемых в других рубриках; Церебральный артериит при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицируемых в других рубриках	0,10	0,01	–	0,00	–	0,06	0,01	–	0,00	–
I681	Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицируемых в других рубриках; Церебральный артериит при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицируемых в других рубриках	0,01	0,00	–	0,00	–	0,00	0,00	–	0,00	–
I682	Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицируемых в других рубриках; Церебральный артериит при других болезнях, классифицируемых в других рубриках	0,02	0,00	–	0,00	–	0,01	0,00	–	0,00	–
I688	Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицируемых в других рубриках; Другие поражения сосудов мозга при болезнях, классифицируемых в других рубриках	0,06	0,00	–	0,00	–	0,05	0,00	–	0,00	–
I690	Последствия субарахноидального кровоизлияния	4,50	0,33	0,06	0,03	73,18	3,14	0,29	0,09	0,05	36,5
I691	Последствия внутримозгового кровоизлияния	2,00	0,15	0,24	0,13	8,41	1,33	0,12	0,20	0,12	6,5

Код ICD10	Наименование	Россия (2000–2014)		Мужчины США (1999–2013)		Женщины США (1999–2013)		РФ/США	доля от ЦВБ, %	РФ/США
		Россия (2000–2014)	доля от ЦВБ, %	США (1999–2013)	доля от ЦВБ, %	США (1999–2013)	доля от ЦВБ, %			
I692	Последствия другого нетравматического внутричерепного кровоизлияния	0,57	0,04	0,22	0,12	0,12	0,07	2,60	0,04	3,3
I693	Последствия инфаркта мозга	22,64	1,67	0,92	0,50	0,76	0,43	24,62	1,37	19,4
I694	Последствия инсульта, не уточненного как кровоизлияние или инфаркт мозга	23,02	1,70	13,87	7,48	11,30	6,44	1,66	1,45	1,4
I698	Последствия других и неуточненных цереброваскулярных болезней	15,63	1,15	8,66	4,67	8,94	5,09	1,80	1,23	1,5
	Всего ЦВБ	1353,36	100	185,51	100	175,47	100,00	7,3	100,00	6,2

в США в 230 и 177 раз, «Другие уточненные поражения сосудов мозга» (код I678) – в 55 и 49 раз.

Несмотря на относительно невысокий СКС от «Гипертензивной энцефалопатии» (код I674) в РФ по сравнению с США он выше в 213 раз для мужчин и в 160 раз для женщин.

Есть причины, по которым отмечаются еще более выраженные различия. Это связано с тем, что в США за все 15 лет регистрировались лишь единичные случаи смерти от таких причин. Например, СКС от «Субарахноидального кровоизлияния из задней соединительной артерии» (код I603) в России выше у мужчин в 563 раза, у женщин в 711 раз; от «Субарахноидального кровоизлияния из передней соединительной артерии» (код I602) – соответственно в 728 и 578 раз, от «Внутричерепного кровоизлияния множественной локализации» (код I616) – в 6209 и 3704 раза.

Ряд причин смерти в течение 15 лет зарегистрирован только в РФ и отсутствовал в США. Так, в США среди мужчин не зафиксировано случаев смерти от «Субарахноидального кровоизлияния из средней мозговой и позвоночной артерии» (коды I601 и I605), а среди женщин – от «Инфаркта мозга, вызванного тромбозом вен мозга» (код I636), «Негнойного тромбоза внутричерепной венозной системы» (код I676).

Обсуждение. В РФ преобладает смертность от инфаркта мозга, в то время как в США СКС и доля этой патологии в смертности от ЦВБ значительно ниже. В России СКС от причин, обусловленных кровоизлиянием, выше, чем в США, как среди мужчин, так и среди женщин. Особенностью является и то, что смертность от инфаркта мозга в РФ наблюдается чаще, чем от кровоизлияний. В то же время, по данным литературы, смертность от нетравматических внутричерепных кровоизлияний в большинстве стран мира вполне закономерно (из-за высокой летальности) превышает смертность от ишемического инфаркта [3–6]. Отметим также, что и в РФ, и в США смертность от «Инсульта, не уточненного как кровоизлияние или инфаркт» (код I64) выше, чем от кровоизлияний (коды I60–2) и от ишемического инфаркта мозга (I63). Таким образом, и в РФ, и в США достаточно высок процент случаев смерти, которые можно отнести к неуточненным. С нашей точки зрения, это связано с тем, что в обеих странах большая часть смертей среди лиц старшего возраста регистрируется вне стационара и без вскрытия.

Вместе с тем показатели популяционной смертности зависят не только от летальности при конкретных заболеваниях, но и от заболеваемости/распространенности этих болезней среди населения. Поэтому можно предположить, что различия в распространенности отдельных форм нарушения мозгового кровообращения в популяции приводят к различиям в показателях смертности населения. В то же время поиск и сопоставление данных о популяционной частоте острых форм ЦВБ не входят в задачи данной статьи, однако в целом распространенность заболеваний, как и качество медицинской помощи, могут влиять на показатели популяционной смертности от отдельных причин.

Можно предположить, что еще один фактор, способствующий более высоким показателям смертности от острых форм ЦВБ в РФ, – низкая осведомленность населения об их первичной и вторичной профилактике и приверженность таким мероприятиям [7, 8]. Кроме того, в настоящее время в РФ недостаточно реабилитационных центров для пациентов, перенесших инсульт. В программы постинсультной реабилитации включают только пациентов с минимальной двигательной дисфункцией, способных к самообслуживанию, без грубых речевых расстройств.

Следующая причина различий может быть связана с дефектами прижизненной диагностики. Для России характерны гиперди-

агностика ЦВБ и гиподиагностика других заболеваний. Часто под диагнозом ЦВБ скрывается болезнь Альцгеймера (БА) [6].

Следующий фактор – разные подходы к установлению первоначальной причины смерти и ее кодированию в медицинских свидетельствах о смерти (несмотря на единые для всех принципы МКБ-10). Например, показатели смертности в РФ, указанные в рубрике «Другие цереброваскулярные болезни» (3-значный код I67), в которую при корректном использовании МКБ-10 входит ограниченное число преимущественно хронических и неутонченных форм ЦВБ, почти в 45 раз выше, чем в США. С большой степенью вероятности можно говорить о том, что значительная часть смертей, которые в РФ ошибочно кодируются в этой группе ЦВБ, в США, как и ряде других стран, регистрируются в других рубриках. Это в первую очередь касается БА и других видов деменции. Распространенными ошибками являются запись «Церебральный атеросклероз» (по правилам МКБ-10 она вообще не используется для обозначения причины смерти), гипердиагностика «Хронической ишемии мозга» и «Дисциркуляторной энцефалопатии» (последняя вообще отсутствует в МКБ-10). В результате в РФ показатель смертности, например, от БА в 2012 г. составил 0,26 на 100 тыс. населения, а в США – 27,4. Смертность от БА многократно выше, чем в России, не только в США, но и во всех развитых странах [9, 10]. Именно БА, сосудистая и другие виды деменции (коды F00–F03 класса V «Психические расстройства и расстройства поведения» МКБ-10) кодируются как первоначальная причина смерти в большинстве стран, в то время как в России принято обобщать клинические проявления этих заболеваний под названием «хроническая ишемия головного мозга с когнитивными расстройствами», а в случае смерти, в том числе после патологоанатомического или судебно-медицинского вскрытия, использовать в качестве ее первоначальной причины рубрику «Другие цереброваскулярные болезни» (3-значный код I67). Как правило, пациенты и/или их родственники, у которых отмечаются расстройства памяти, ориентировки или другие проявления деменции, обращаются за помощью к неврологам. При неврологическом осмотре и проведении краткой оценки нейропсихического статуса (mini-cog) у пациентов диагностируют умеренные когнитивные расстройства или деменцию, и они получают «шаблонный» диагноз «Хроническая ишемия головного мозга» или «Дисциркуляторная энцефалопатия» (а среди них 60–80% пациентов с БА). Совершенно очевидно, что в РФ имеет место гиподиагностика деменцией альцгеймеровского типа, связанная с недостаточной верификацией диагноза, для которой при жизни пациента требуется использование специальных тестов и визуализирующих исследований, а при проведении патологоанатомического или судебно-медицинского вскрытия необходимы соответствующая компетенция и «настороженность» патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов [9].

В Великобритании в 2009 г. по сравнению с 2001 г. абсолютное число случаев смерти от «старческого» или «предстарческого слабоумия» уменьшилось на 36%, а число случаев смерти от БА возросло на 39% [11]. Анализ показал, что

в целом с 2001 по 2009 г. (если принять три причины смерти от деменций за 100%) доля смертей от сосудистых деменций составила 47,5%, от БА – 17,7% и от старческих деменций – 34,8%. Отмечается, что сосудистые и другие причины слабоумия могут существовать одновременно и это обуславливает сложности интерпретации данных на фоне полностью не решенных вопросов дифференциальной диагностики и изменяющейся клинической практики [11]. С учетом того, что в настоящее время не существует принципиальных различий в профилактике и лечении этих заболеваний, верификация диагноза влияет на нозологическую структуру смертности, но не на показатели общей смертности.

Обращают на себя внимание и различия в смертности от «Инсульта, не уточненного как кровоизлияние или инфаркт» (код I64). Смертность от данной причины в РФ среди мужчин в 3,7, а среди женщин в 2,9 раза выше, чем в США, в то же время в США доля смертей с кодом I64 в структуре смертности от ЦВБ почти в 2 раза превосходит таковую в РФ. С нашей точки зрения, это нельзя объяснить только худшим качеством диагностики или какими-то особенностями течения болезни, при которых нельзя установить более определенный диагноз. Отчасти это связано с низким процентом вскрытий в США (в среднем не более 8%) по сравнению с РФ [12], но в большей степени, по-видимому, с тем, что кодированием первоначальной причины смерти и занесением информации в базы данных в США занимаются не врачи, а «кодировщики МКБ», которые не могут соответствующим образом интерпретировать установленный клинический и патологоанатомический диагнозы. Вероятно, частично этим и низким процентом вскрытий можно объяснить различия по таким редким причинам, как «Другие уточненные поражения сосудов мозга», «Болезнь моя-моя», «Негнойный тромбоз внутричерепной венозной системы» и др.

Заключение. Можно предполагать, что смертность от ЦВБ в России значительно выше, чем в США, в связи с влиянием социально-экономических факторов, ресурсным обеспечением системы здравоохранения и организацией медицинской помощи. В то же время в различие СКС вносят вклад существующие подходы к диагностике и кодированию случаев смерти. Разные критерии диагностики того или иного состояния и подходы к кодированию препятствуют корректному сравнению показателей смертности от ЦВБ, разработке программ, направленных на снижение смертности в целевых группах. Имеющаяся информация не исключает наличия в РФ и США близких по характеру проблем: а) разная трактовка правил МКБ, что препятствует получению сопоставимых данных; б) регистрация большинства случаев смерти лиц старшего возраста вне стационара и без вскрытия, в то время как вклад ЦВБ в целом и отдельных причин, входящих в группу ЦВБ, зависит от принятых в стране (регионах) подходов к заполнению свидетельств о смерти. Для корректного сравнения показателей смертности, а также оценки вклада различий в подходах к кодированию в различия показателей смертности от ЦВБ необходимо, чтобы причины смерти устанавливались по единому протоколу и врачами, и лицами, кодирующими эти причины.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. WHO Mortality Database (WHO MD). http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/
2. The Human Mortality Database (HMD). <http://www.mortality.org/>
3. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, et al; Berlin Stroke Register Investigators. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke. *Neurology*. 2011 Sep 6;77(10):965-72. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822dc795. Epub 2011 Aug 24.
4. Lee WC, Joshi AV, Wang Q, et al. Morbidity and mortality among elderly Americans with different stroke subtypes. *Adv Ther*. 2007 Mar-Apr;24(2):258-68.
5. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Intracerebral hemorrhage versus infarction: stroke severity, risk factors, and prognosis. *Ann Neurol*. 1995 Jul;38(1):45-50.
6. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
7. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Первичная профилактика ишемического инсульта: перспективы и реальность. Русский медицинский журнал. 2003;(14):823-5. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Primary prevention of ischemic stroke: promise and reality. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(14):823-5. (In Russ.)].
8. Парфенов ВА, Батышева ТТ, Вербицкая СВ. Повторный ишемический инсульт у больных с артериальной гипертензией и его профилактика. Клиническая геронтология. 2003;(10):3-9. [Parfenov VA, Batsheva TT, Verbitskaya SV. Recurrent ischemic stroke in patients with arterial hypertension and its prevention. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2003;(10):3-9. (In Russ.)].
9. Ватолина МА, Самородская ИВ, Бойцов СА. Потерянные годы жизни и смертность в результате болезни Альцгеймера в России. Психиатрия. 2014;(1):49-54. [Vatolina MA, Samorodskaya IV, Boitsov SA. Lost years of life and mortality in the result of Alzheimer's disease in Russia. *Psikhiatriya*. 2014;(1):49-54. (In Russ.)].
10. Tejada-Vera B. Mortality from Alzheimer's disease in the United States: Data for 2000 and 2010. *NCHS Data Brief*. 2013;(116):1-7.
11. Stuart Harris, Davidson Ho, Julia Verne. Deaths from Alzheimer's disease, dementia and senility in England. National End of Life Care Intelligence Network; 2010. 36 p.
12. Орехов ОО, Поляноко НИ, Михалева ЛМ. Основные результаты работы патологоанатомической службы Департамента здравоохранения г. Москвы в 2014 году и планы на 2015 год. В кн.: Заратьянц ОВ, редактор. Сборник презентаций докладов Московского общества патологоанатомов. Вып. III (март-май 2015 г.). Москва: Новик; 2015. С. 17-58. [Orekhov OO, Polyanko NI, Mikhaleva LM. The main results of pathoanatomical service of the Department of health of Moscow in 2014 and plans for 2015. In: Zarat'yants OV, editor. *Sbornik prezentatsii dokladov Moskovskogo obshchestva patologoanatomov* [A collection of presentations of the reports of the Moscow society of pathologists]. Issue III (March-May 2015). Moscow: Novik; 2015. P. 17-58.]

Поступила 23.04.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Калимеева Е.Ю., Парфенов В.А.

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

Оптимизация ведения пациентов с хронической неспецифической люмбалгией

Ведение пациентов с хронической (более 3 мес) неспецифической болью в поясничной области (люмбалгией) — актуальная проблема современной медицины. Во многих странах отмечается эффективность комплексного подхода к лечению таких пациентов, однако этот подход пока не используется в нашей стране.

Цель исследования — выяснение эффективности комплексного лечения с использованием когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), лечебной гимнастики у пациентов с хронической неспецифической люмбалгией (ХНЛ).

Пациенты и методы. Проведено комплексное клиническое, неврологическое, психологическое обследование и лечение 60 пациентов (19 мужчин и 41 женщина, средний возраст — $50,3 \pm 1,97$ года), страдающих ХНЛ, с последующим наблюдением в течение 1 года.

Результаты. Выявлены высокая частота ошибочных представлений пациентов с ХНЛ о боли в спине, отрицательное влияние этих представлений, а также сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств, нарушений сна, головной боли на результаты лечения. Отмечена эффективность комплексного подхода с использованием лечебной гимнастики, КПТ как в ближайшем (через 1 мес), так и отдаленном (через 1 год) периоде. За время наблюдения значительно возросла часть пациентов, выполняющих лечебную гимнастику (с 28 до 85% через 3 мес), приверженность лечебной гимнастике сохранилась у большинства (71,7%) пациентов.

Заключение. При ведении пациентов с ХНЛ важно использовать лечебную гимнастику, КПТ (выяснение представлений пациентов, разъяснение истинных причин и благоприятного прогноза ХНЛ), а также выявлять и лечить сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства, головную боль и нарушения сна.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая люмбалгия; мультидисциплинарный подход к терапии; когнитивная терапия; лечебная гимнастика.

Контакты: Елена Юрьевна Калимеева; suslic@list.ru

Для ссылки: Калимеева ЕЮ, Парфенов ВА. Оптимизация ведения пациентов с хронической неспецифической люмбалгией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):25–29.

Optimization of the management of patients with nonspecific chronic low back pain

Kalimeeva E. Yu., Parfenov V. A.

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

The management of patients with chronic (>3-month) nonspecific pain in the lumbar region (low back pain (LBP)) is an actual problem of modern medicine. It is noted in many countries that an integrated approach to treating these patients is effective; however, this approach is not yet applied in our country.

Objective: to clarify the efficiency of combination treatment using cognitive behavioral therapy (CBT), therapeutic exercises in patients with nonspecific chronic LBP (NCLBP).

Patients and methods. Sixty patients (19 men and 41 women; their mean age was 50.3 ± 1.97 years) with NCLP underwent a comprehensive clinical, neurological, and psychological examination and treatment and were followed up for 1 year.

Results. It was ascertained that the frequency of erroneous beliefs about back pain was high in patients with NCLBP and these ideas and concomitant anxiety and depressive disorders, sleep disorders, and headache had a negative impact on treatment outcomes. The integrated approach using therapeutic exercises, CBT was noted to be effective in both the immediate (within 1 month) and late (after 1 year) period. During the follow-up, there was a considerable increase in the proportion of patients performing therapeutic exercises (from 28 to 85% after 3 months); adherence to the latter remained in most (71.7%) patients.

Conclusion. When patients with NCLP are managed, it is important to use therapeutic exercises, CBT (to clarify patients' ideas, to explain the true causes of this disease and its favorable outcome), and to identify and treat concomitant anxiety and depressive disorders, headache, and sleep disorders.

Keywords: nonspecific chronic low back pain; multidisciplinary approach to therapy; cognitive therapy; therapeutic exercises.

Contact: Elena Yuryevna Kalimeeva; suslic@list.ru

For reference: Kalimeeva EYu, Parfenov VA. Optimization of the management of patients with nonspecific chronic low back pain. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(2):25–29.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-25-29>

Люмбалгия (боль в нижней части спины) — одна из важнейших причин обращения за медицинской помощью и временной нетрудоспособности пациентов [1, 2]. Наиболее часто боль вызвана неспецифическими причинами — патологией мышц, связок, фасеточных, реберно-поперечных или крестцово-подвздошных сочленений [1, 3–5]. В странах Западной Европы пациенты с жалобами на боль в спине обычно обращаются к врачу общей практики, который на основе расспроса и осмотра исключает специфическую причину боли и назначает лечение при неспецифической боли [6]. Пациентов с хронической неспецифической люмбалгией (ХНЛ), как правило, направляют в специализированные центры, в которых применяется комплексный (мультидисциплинарный) подход: рациональная фармакотерапия, лечебная гимнастика, при необходимости коррекция рабочего места и двигательных стереотипов, а также когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [5, 7–9].

В нашей стране нет подобных специализированных центров, поэтому ранее не проводилось исследований, оценивающих эффективность комплексного подхода к терапии ХНЛ, а также факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения.

Цель исследования — выяснение эффективности комплексного лечения ХНЛ с использованием КПТ и лечебной гимнастики.

Пациенты и методы. 60 пациентов (19 мужчин и 41 женщина, средний возраст — $50,3 \pm 1,97$ года) с ХНЛ (средняя длительность боли — $5,57 \pm 0,68$ года) обследованы исходно и в течение 1 года после курса стационарного лечения.

Обследование включало анкетирование по следующим шкалам: вербальная ранговая шкала (ВРШ), шкала инвалидизации Освестри (ШИО), шкала тревоги Спилберга–Ханина (ШТСХ), госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД), шкала депрессии Бэка (ШДБ), комплексный болевой опросник, оценивающий влияние хронической боли на различные аспекты качества жизни пациента. Также пациентам предлагалось заполнить анкету для выявления их представлений о причинах, прогнозе и правильной тактике при боли в спине. Под «правильными» подразумевались представления о скелетно-мышеч-

ном (мышечном, суставном, связочном) генезе боли, неправильными считали такие формулировки, как «грыжа диска», «зашемление нерва».

Всем пациентам проводилось комплексное стационарное лечение: оптимизация фармакотерапии (назначение нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП — и миорелаксантов с целью купирования обострения, при необходимости также антидепрессантов и/или противотревожных препаратов), 3–5 групповых или индивидуальных занятий лечебной гимнастикой, 3–4 индивидуальные беседы с применением КПТ. После курса стационарного лечения пациентов наблюдали в течение года, при показании осуществляли коррекцию лечения (дозу и длительность приема антидепрессантов), повторно разясняли возникшие вопросы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 23 посредством следующих методов: дисперсионный анализ, χ^2 , парный критерий Стьюдента, тесты Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Доверительные границы для частоты рассчитывали с помощью биномиального распределения. Данные для непрерывных переменных были представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — статистическая погрешность. Для описания категориальных переменных использовали частоты. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Результаты. До начала лечения у пациентов выявлена значительная степень дезадаптации в связи с болью в спине, подтвержденная оценкой по различным шкалам (табл. 1).

После лечения в стационаре (в среднем 14 дней) интенсивность боли уменьшилась на $1,48 \pm 0,17$ балла ($p < 0,001$), а степень инвалидизации — на $5,07 \pm 0,69\%$ ($p < 0,001$).

В течение года отмечено дальнейшее уменьшение боли и связанной с ней инвалидизации. Снижение индекса ШИО на $\geq 15\%$ по сравнению с исходным значением отмечено у 30% пациентов после курса лечения и у 58,3% через 12 мес.

Только у 41,7% пациентов с ХНЛ болевой синдром ограничивался поясничной локализацией, у остальных отмечалась боль в грудном и/или шейном отделах позвоночни-

Таблица 1. Характеристика степени тяжести состояния у пациентов с ХНЛ ($n = 60$)

Характеристика состояния пациентов	Исходно	После стационарного лечения (в среднем через 14 дней)	Через 12 мес
Интенсивность боли по ВРШ, баллы	$5,68 \pm 0,275$	$4,2 \pm 0,256^*$	$3,73 \pm 0,352^*$
Доля пациентов с интенсивной болью (≥ 5 баллов по ВРШ), %	71,7	38,3*	40*
Степень инвалидизации по ШИО, %	$42,65 \pm 2,145$	$37,58 \pm 2,11^*$	$30,53 \pm 2,2^*$
Доля пациентов с высокой степенью инвалидизации ($> 40\%$ по ШИО), %	46,7	38,3*	28,3*
Доля пациентов с высоким уровнем личностной тревожности, %	61,7	—	53,3
Доля пациентов с выраженной депрессией, %	23,3	—	18,3*

Примечание. Здесь и в табл. 2: различия достоверны по сравнению с исходным значением. * — $p < 0,001$.

ка. У большей части пациентов (63,3%) боль иррадиировала в конечности.

Выявлена высокая частота неверных представлений пациентов о причинах и прогнозе боли в спине, которая уменьшилась после проведения образовательной программы и КПТ (табл. 2, рис. 1).

Только небольшая часть пациентов (20%) правильно понимали причины боли в спине. После комплексного лечения доля пациентов, считавших причиной боли в спине грыжу диска и/или защемление нерва, уменьшилась с 63,3 до 43,3% ($p=0,001$). После проведения бесед с применением элементов КПТ значительно возросло количество пациентов, занимающихся лечебной гимнастикой (с 28,3 до 85% через 3 мес), при этом приверженность занятиям лечебной гимнастикой сохранилась у большинства пациентов в течение всего периода наблюдения (71,7% через 12 мес).

Ошибочные представления о причинах и прогнозе заболевания, опасности двигательной активности усиливали инвалидизацию. Индекс ШИО был выше при наличии сопутствующих заболеваний крупных суставов, ожирения, нарушений сна, значимых сердечно-сосудистых заболеваний, актуальной стрессовой ситуации, иррадиации боли в ногу, высоких показателей депрессии. Описанные взаимосвязи представлены на рис. 2 в виде диаграммы с указанием коэффициентов корреляции и степени достоверности при госпитализации и выписке.

Положительные результаты комплексного лечения сохранялись у половины пациентов в течение 12 мес наблюдения, при этом они не зависели от сопутствующих заболеваний суставов, значимой сердечно-сосудистой патологии. Менее выраженный эффект лечения отмечался у пациентов с головной болью, нарушениями сна, тревожно-депрессивными расстройствами, а также при распространении болевого синдрома на шейную область и/или нижнюю конечность. Положительные результаты лечения ХНЛ в отдаленном периоде во многом были связаны с изменением представлений о причине и прогнозе заболевания и увеличением доли пациентов, регулярно или эпизодически занимающихся лечебной гимнастикой.

В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Пациент А., 22 лет, при поступлении предъявлял жалобы на интенсивные тянущие боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, иррадирующие по передненаружной поверхности бедер до уровня коленных суставов, скованность по утрам, нарушения сна по типу ночных пробуждений. Из анамнеза известно, что около 5 лет назад появилась боль в правом

Таблица 2. Распространенность и динамика неверных представлений пациентов о прогнозе и тактике поведения при ХНЛ ($n=60$)

Представление	Доля пациентов, %		
	при госпитализации	через 3 мес	через 12 мес
Ожидание инвалидности и/или невозможности ходить	55	41,7**	41,7**
Ожидание невозможности самообслуживания	41,7	23,3*	21,7*
Опасность ходьбы	31,7	18,3**	20**
Опасность работы по дому	35	25**	28,3
Опасность трудовой деятельности	26,7	18,3	18,3

** – $p<0,05$.

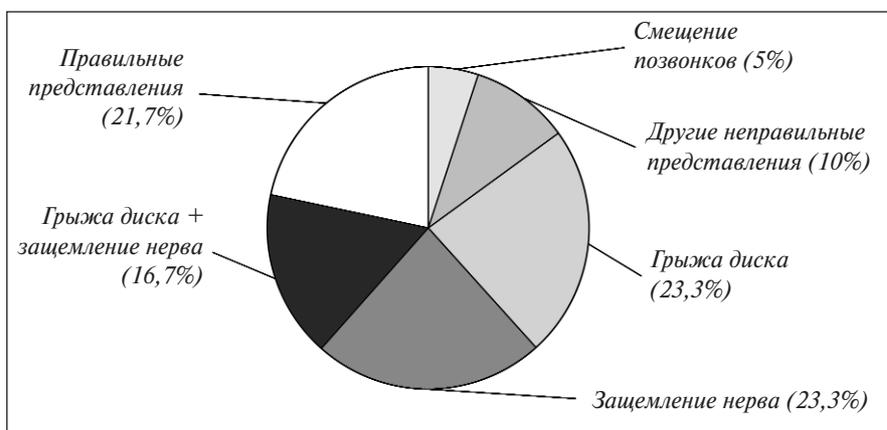


Рис. 1. Структура неверных представлений пациентов о причинах боли в спине ($n=60$)

колени, при обследовании выявлено сужение суставной щели. Проведено рентгенологическое исследование крестцово-подвздошного сочленения (КПС), на основании которого заподозрен двусторонний сакроилиит. Анализ на HLA-B27 отрицательный. Был поставлен диагноз серонегативного анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева). При назначении различных НПВП отмечался кратковременный эффект. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) КПС признаков сакроилиита не обнаружено. При осмотре выявлены дисфункция КПС с двух сторон, умеренный мышечно-тонический синдром паравerteбральных мышц на поясничном уровне, очаговой неврологической симптоматики не наблюдалось. Интенсивность боли по ВРШ – 10 баллов, степень инвалидизации по ШИО – 50%, показатель по ШДБ – 15 баллов, по ШТСХ: ситуационная тревожность – 41 балл, личностная тревожность – 52 балла. Пациенту назначен amitriptilin с постепенным повышением дозы до 50 мг/сут, подробно разъяснен скелетно-мышечный характер боли, рекомендованы занятия лечебной гимнастикой, повышение двигательной и социальной активности, соблюдение правил гигиены сна. Через 3 мес терапии отмечена явная положительная динамика в виде практически полного регресса болевого синдрома по ВРШ до 0–1 балла, снижения индекса ШИО до 8%, показателей ШДБ (тревога и депрессия) до 5 баллов, а также значений ШТСХ (ситуационная тревожность – до 25 баллов, личностная тре-

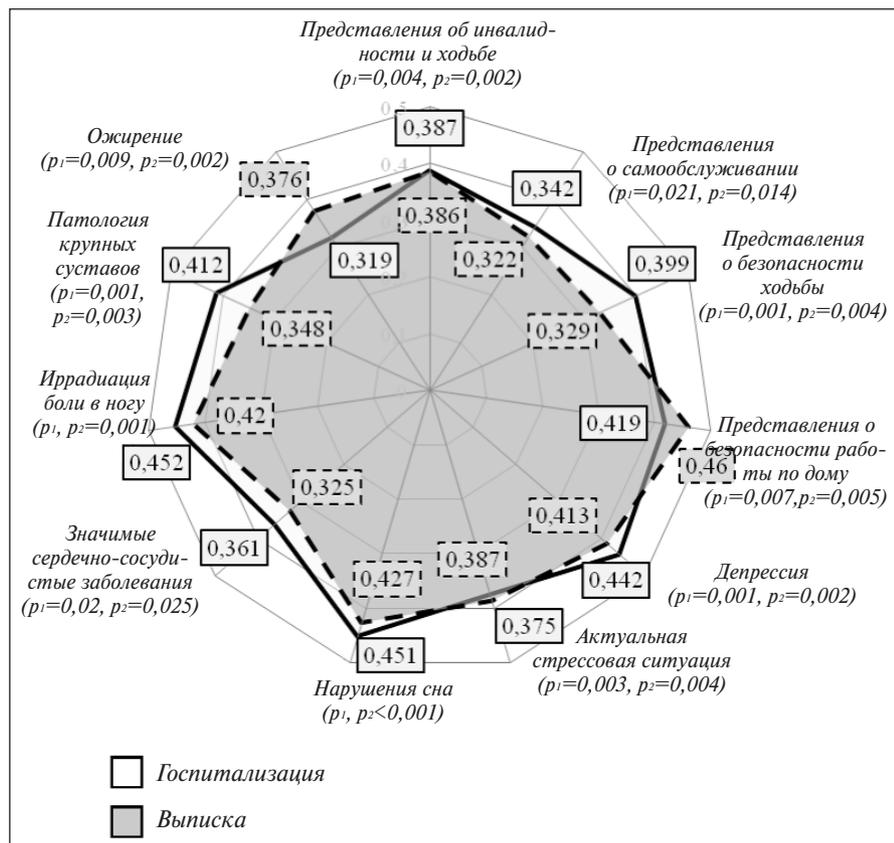


Рис. 2. Влияние представлений пациентов, сопутствующих заболеваний и состояний на степень инвалидизации по ШИО в начале и в конце госпитализации. Указаны коэффициенты корреляции при госпитализации и выписке, r_1 – степень достоверности при госпитализации, r_2 – степень достоверности при выписке

возможность – до 28 баллов). Через 1 год интенсивность боли по ВРШ составила 0–2 балла, индекс ШИО – 10%, показатель по ШДБ – 2 балла, по ШТСХ: ситуационная тревожность – 15 баллов, личностная тревожность – 33 балла; пациент регулярно занимается лечебной гимнастикой.

Обсуждение. Результаты исследования показали, что пациенты с ХНЛ имеют высокую частоту неправильных (пессимистичных) представлений о прогнозе и причинах заболевания, а также о поведении при боли в спине, что согласуется с данными других авторов [10, 11]. Представления пациентов о том, что причина боли неясна и что боль может сохраняться длительное время, вызывают катастрофизацию и снижают настрой на активные действия для преодоления и контроля боли [7, 12].

У наших пациентов преобладало ошибочное представление о грыже межпозвоночного диска и/или защемлении спинномозгового нерва как причине боли в спине. Во многом это связано с тем, что результаты МРТ позвоночника неправильно разъяснялись пациентам, и это негативно влияло на течение заболевания. Пациент с болью в спине, получив заключение о наличии «протрузий и грыж», связывал боль с этими изменениями, опасался их прогрессирования, компрессии спинного мозга и парализации. Информация о выявленных грыжах дисков способствует катастрофизации

[13], снижению двигательной активности, «болевому поведению» [7]. Значительная часть пациентов с ХНЛ считали ходьбу, работу по дому и трудовую деятельность потенциально опасными и способными привести к ухудшению состояния и прогрессированию болезни (см. табл. 2).

Лечение пациентов с ХНЛ должно включать выявление неправильных и пессимистичных представлений, разъяснение истинных причин и механизмов формирования боли в спине, важности сохранения физической и социальной активности, регулярных занятий лечебной гимнастикой, пеших прогулок. У значительной части пациентов, как показывают результаты нашего исследования, это достигается только путем повторных разъяснений в течение длительного периода наблюдения.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности выяснения представлений пациентов с ХНЛ о причинах и прогнозе болевого синдрома, выявления и коррекции сопутствующих заболеваний и состояний, которые могут отрицательно сказываться на результатах лечения. У пациентов с ХНЛ обнаружена высокая частота сочетанных заболеваний – болезни крупных суставов, нарушения сна, ожирение, что отмечают и другие авторы [14–16]. Диагностика и эффективное лечение этих заболеваний, способствующих утяжелению ХНЛ, являются важным направлением ведения пациентов и обосновывают мультидисциплинарный подход к терапии ХНЛ.

Основное значение при ведении пациентов с ХНЛ имеют лечебная гимнастика, сохранение двигательной и социальной активности, профилактика чрезмерных физических и статических нагрузок. Существенную роль играют проведение образовательной школы по боли в спине и консультирование пациентов после стационарного лечения на амбулаторном приеме с целью поддержания и повышения приверженности регулярным занятиям лечебной гимнастикой и высокой двигательной активности. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых отмечается эффективность комплексного подхода при ведении пациентов с ХНЛ [5, 17].

Таким образом, показаны высокая частота ошибочных представлений пациентов с ХНЛ о боли в спине и их отрицательное влияние на течение заболевания. Отмечена эффективность комплексного лечения, включающего лечебную гимнастику и КПТ. Широкое использование комплексного лечения способно существенно улучшить помощь пациентам с ХНЛ в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боли в спине и конечностях. В кн.: Яхно НН, Штульман ДР, редакторы. *Болезни нервной системы*. Москва: Медицина; 2005. Т. 2. С. 306-31. [Podchufarova EV, Yakhno NN. Pain in the back and limbs. In: Yakhno NN, Shtul'man DR, editors. *Bolezni nervnoy sistemy* [Diseases of the nervous system]. Moscow: Meditsina; 2005. Vol. 2. P. 306-31.]
2. 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: 10.14412/2074-2711-2009-17
3. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. 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.
4. 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. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1
5. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S169-91. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2
6. Ramond-Roquin A, Bouton C, Begue C, et al. Psychosocial Risk Factors, Interventions, and Comorbidity in Patients with Non-Specific Low Back Pain in Primary Care: Need for Comprehensive and Patient-Centered Care. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Oct 8;2:73. doi: 10.3389/fmed.2015.00073. eCollection 2015.
7. Подчуфарова ЕВ. Боль в спине: механизмы развития и лечение. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012;(3):47-54. [Podchufarova EV. Back pain: mechanisms of development and treatment. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2012;(3):47-54. (In Russ.)].
8. Chou R, Huffman LH. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):492-504. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00007
9. Butchart A, Kerr EA, Heisler M, et al. Experience and management of chronic pain among patients with other complex chronic conditions. *Clin J Pain*. 2009;25(4):293-8. doi: 10.1097/AJP.0b013e31818bf574
10. Chou R, Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA*. 2010;303(13):1295-302. doi: 10.1001/jama.2010.344
11. Williams DA, Keefe FJ. Pain beliefs and the use of cognitive-behavioral coping strategies. *Pain*. 1991;(46):185-90. doi: 10.1016/0304-3959(91)90074-8
12. Matthew J, Jingwei Wu, Teresa M, et al. Association of depression and anxiety alone and in combination with chronic musculoskeletal pain in primary care patients. *Psychosom Med*. 2008;70(8):890-7. doi: 10.1097/psy.0b013e318185c510
13. Kelly GA, Blake C, Power CK, et al. The association between chronic low back pain and sleep: a systematic review. *Clin J Pain*. 2011;27(2):169-81. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181f3bdd5.
14. Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, et al. Relationship between body weight gain and significant knee, hip, and back pain in older Americans. *Obes Res*. 2003;11(10):1159-62. doi: 10.1038/oby.2003.159
15. Ramond-Roquin A, Pecquenard F, Schers H, et al. Psychosocial, musculoskeletal and somatoform comorbidity in patients with chronic low back pain: original results from the Dutch Transition Project. *Fam Pract*. 2015;32(3):297-304. doi: 10.1093/fampra/cmz027. Epub 2015 Apr 24.
16. Ferrell B, Argoff CE, Epplin J, et al. Pharmacological management of persistent pain in older persons. American geriatrics society panel on the pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;(57):1331-46. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00699.x

Поступила 12.03.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.², Федотова Л.Э.², Громов А.Н.³, Рудаков К.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

³ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

¹141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;

³119333, Москва, ул. Вавилова, 44/2

Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата

Цитруллина малат способствует обезвреживанию аммиачных эндотоксинов за счет участия в цикле мочевины, необходим для биосинтеза аргинина. Показаниями для назначения цитруллина малата являются функциональная астения, астенический синдром, переутомление, повышенная усталость, реабилитация в период выздоровления после перенесенных заболеваний.

Цель исследования – провести моделирование биологических свойств цитруллина малата.

Материал и методы. Для данной молекулы получены достоверные оценки более 2500 биологических активностей и проведено сравнение с контрольными молекулами – ацетилкарнитином и мельдонием.

Результаты и обсуждение. Полученные при хемореактомном моделировании данные позволяют предположить существенные отличия между фармакологическими эффектами цитруллина малата и контрольными молекулами. Малат-анион в составе малата цитруллина значительно повышает всасывание молекул цитруллина в желудочно-кишечном тракте независимо от кислотности желудка. Цитруллина малат улучшает всасывание бикарбонат-аниона в почках, что способствует преодолению ацидоза. Результаты хемореактомного моделирования указывают на антидепрессивные, анксиолитические, противовоспалительные свойства цитруллина малата, что может вносить существенный вклад в развитие противоастенического и детоксикационного эффекта препарата. Цитруллина малат также может проявлять антикоагулянтный, антивазопрессорный, гипогликемический, антигиперхолестеринемический и антибактериальный эффект. Эти свойства цитруллина малата могут способствовать скорейшему восстановлению пациентов после астении или интенсивных физических нагрузок по сравнению с контрольными молекулами (мельдоний, ацетилкарнитин).

Заключение. Полученные результаты соответствуют имеющимся экспериментальным и клиническим данным и указывают на перспективные направления терапевтического применения цитруллина малата.

Ключевые слова: цитруллина малат; ацетилкарнитин; мельдоний; хемореактомное моделирование; биоинформатика.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ и др. Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):30–35.

Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules

Torshin I. Yu.¹, Gromova O. A.², Fedotova L. E.², Gromov A. N.³, Rudakov K. V.¹

¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

¹9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ²8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000; ³44/2, Vavilov St., Moscow 119333

Citrulline malate that is essential for the biosynthesis of arginine promotes dehydration of ammonium endotoxins, by participating in the urea cycle. The indications for the use of citrulline malate are functional asthenia, asthenic syndrome, overfatigue, increased fatigue, and rehabilitation during recovery following diseases.

Objective: to simulate the biological properties of citrulline malate.

Material and methods. Reliable estimates of more than 2,500 biological activities were obtained for this molecule, which were compared with those of the reference molecules of acetylcarnitine and meldonium.

Results and discussion. The data obtained from chemoreactome simulation may suggest that there are substantial differences between the pharmacological effects of citrulline malate and the reference molecules. Malate anion as a component of citrulline malate significantly enhances the absorption of citrulline molecules in the gastrointestinal tract regardless of gastric acidity. Citrulline malate improves renal bicarbonate anion absorption, which contributes to the overcoming of acidosis. The results of chemoreactome simulation indicate that citrulline malate has antidepressant, anxiolytic, and anti-inflammatory properties, which can make a substantial contribution to the development of anti-asthenic and detoxifying effects of the drug. Citrulline malate can also show anticoagulant, antivasopressor, hypoglycemic, antihypercholesterolemic, and antimicrobial effects. These properties of citrulline malate can contribute to the earliest recovery of patients after asthenia or intensive strenuous exercises as compared to those of the reference molecules (meldonium, acetylcarnitine).

Conclusion. The findings are consistent with the available experimental and clinical data and are indicative of promising clinical applications of citrulline malate.

Keywords: citrulline malate; acetylcarnitine; meldonium; chemoreactome simulation; bioinformatics.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, et al. Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules. Nevrologiya, neiro-psikhatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(2):30–35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>

Рацион современного человека зачастую перегружен белковой пищей. Распад белков в организме приводит к повышенной нагрузке на органы, отвечающие за выведение азотистых «шлаков» (печень, почки). Повышенные концентрации продуктов деградации белков стимулируют эндотелиальное воспаление, аллергические реакции и в конечном счете приводят к хронической эндотоксикации организма и астении.

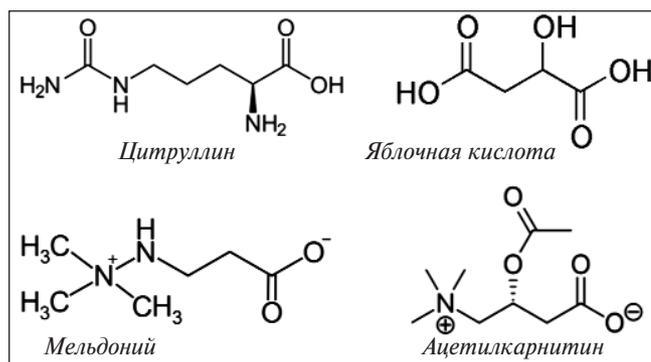
При терапии таких пациентов врач сталкивается сразу с несколькими проблемами. Во-первых, гепатоциты перегружены вследствие необходимости инактивации азотистых «шлаков» и их выведения. Во-вторых, нефроциты и эпителий канальцев почек страдают из-за необходимости дилуции (разведения) эндотоксинов (в первую очередь аммиачных). В-третьих, перегруженность систем выведения приводит к тому, что уровень эндоксинов прогрессивно нарастает в различных жидких средах организма: в крови, лимфе, цереброспинальной и внутрисуставной жидкости и др.

В результате накопления эндотоксинов в жидкостях организма происходят негативные сдвиги в работе скелетной мускулатуры, кардиомиоцитов, клеток иммунной и нервной систем и формируются условия для возникновения астении, подавленного настроения (вплоть до депрессивных состояний). В условиях эндотоксикации также нарушается иммунитет, развивается системное воспаление, повышается риск тромбообразования.

Поэтому фармакологическая поддержка таких пациентов должна быть направлена не только на элиминацию эндотоксинов белкового происхождения, но и на реабилитацию других пострадавших систем организма (прежде всего нервной, кардиоваскулярной и иммунной). Заметим, что назначение пациенту многочисленных препаратов, каждый из которых решает какую-то одну из перечисленных проблем (так называемая полипрагмазия), чревато многочисленными побочными эффектами. Поэтому для лечения эндотоксикационной астении желателен, чтобы один препарат мог поддерживать реабилитацию всех пострадавших систем. Одним из таких препаратов является стимул¹, действующим началом которого является цитруллина малат.

Аминокислота L-цитруллин (от *лат.* *citrullus* — арбуз) синтезируется из орнитина и карбамоилфосфата в цикле мочевины. В организме L-цитруллин также может синтезироваться из L-аргинина и, наоборот, при необходимости L-аргинин синтезируется из L-цитруллина. L-цитруллин (далее — цитруллин) превращается в аргинин посредством фермента аргининосукцинат синтазы (ген *ASS1*) и аргининосукцинат лиаза (ген *ASL*).

В форме ионной соли с яблочной кислотой (цитруллина малат) цитруллин используется для лечения астении и снижения усталости мышц при интенсивных физических нагрузках [1]. Основным механизмом действия цитруллина при астении является активное участие молекулы в цикле мочевины, что способствует более интенсивной переработке и элиминации аммиачных эндотоксинов. Биосинтез аргинина из цитруллина является важным механизмом осуществления антиатерогенного и вазодилаторного эффектов цитруллина, так как вазодилатор оксид азота синтезируется в организме именно из аргинина [2]. Малат-анион в составе малата цитруллина не только повышает всасывание



Химические формулы исследованных молекул

молекул цитруллина в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и всасывание бикарбонат-аниона в почках [3], но и является промежуточным продуктом цикла Кребса.

Эффективность цитруллина малата была показана в рандомизированных клинических исследованиях [4–7].

С точки зрения постгеномной медицины воздействие малата цитруллина на организм не может ограничиваться перечисленными выше механизмами. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, осуществляет соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные), что и позволяет выявить хемореактомный анализ. Совокупность всей имеющейся для заданной молекулы информации о взаимодействии с белками протеома (профиль сродства) дает возможность сделать обоснованные выводы о ее потенциальных эффектах.

Цель настоящей работы — сравнительный анализ свойств цитруллина малата с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. Анализ фармакологических «возможностей» химических структур цитруллина и малат-аниона также проведен на основе хемоинформационного подхода, т. е. сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. В качестве молекул сравнения были использованы мельдоний и ацетилкарнитин. Анализ проведен с использованием новейших технологий машинного обучения [8–10], разрабатываемых в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева и члена-корреспондента РАН К.В. Рудакова [8–13].

Материал и методы. Хемоинформатика — область исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязи типа «химическая структура» — «свойство вещества» исследуются методами современной информатики. Особый подраздел хемоинформатики — хемореактомный анализ — направлен на оценку биологических активностей исследуемой молекулы.

В настоящей работе проведен сравнительный хемореактомный анализ молекул цитруллина и яблочной кислоты (малат-аниона) в сравнении с контрольными молекулами — мельдонием и ацетилкарнитином (см. рисунок).

Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на

¹Стимул (ООО «БИОКОДЕКС», Франция).

Моделирование экспериментальных неврологических эффектов цитруллина и контрольных молекул

Биологическая активность	Цитруллин	Мельдоний	Ацетилкарнитин	ОШ
Ускорение восстановления после вызванной электрошоком амнезии у мышей (введение 5 мг/кг в/б), %	20	6	6	-1
Антиноцицептивная активность в формалиновой модели невропатической боли, мг/кг	30	НЭ	НЭ	-18
Анальгетический эффект как время отстранения лап от источника боли (100 мг/кг в/б), с	7	14	11	24
Ингибирование фенилхинон-индуцированной боли (50 мг/кг <i>per os</i>), %	38	8	НЭ	-22

Примечание. В/б – внутривенно; НЭ – нежелательные эффекты; ОШ – отношение шансов.

комбинаторной теории разрешимости [9–12]. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаков объектов. При необходимости установления молекул, химическая структура которых схожа с заданной, объектами исследования являются хемографы. Хемограф (χ -граф) – особая разновидность графа (т. е. математического объекта, являющегося совокупностью множества вершин и множества ребер – связей между вершинами). С использованием метрики Хэмминга, вычисляется функция расстояния между хемографами d_x , отражающая «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами. Расстояние d_x используется для решения задачи поиска молекул, структурно схожих с цитруллином и малат-анионом, а также для проведения хемореактного анализа.

Хемореактный анализ направлен на оценку биологических активностей, прежде всего моделирование профиля сходства с молекулами метаболома человека [14, 15] и профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома человека [16–18]. После вычисления «химических расстояний» между исследуемой молекулой и всеми молекулами в базе данных для каждого из свойств, для которого необходимо рассчитать значения соответствующей биологической активности (константа связывания с белком, константа ингибирования фермента и др.), выбираются все схожие молекулы, для которых это свойство было измерено. Затем строится эмпирическая функция распределения значений константы и вычисляются оценки биологических свойств.

Результаты. С использованием метода хемоинформационного анализа были проведены сравнения химической структуры цитруллина и яблочной кислоты с молекулами в базе данных метаболома человека и с молекулами в базах данных лекарственных средств. В качестве модели метаболома человека использовались более 40 000 соединений, приведенных в базе данных метаболома человека (Human Metabolome Database, HMDB) [15]. Данные соединения включают большинство соединений, измеряемых в плазме

крови человека, и также ряд лекарственных средств и их метаболитов.

Анализ схожих с цитруллином молекул указывает на такие возможные фармакологические эффекты цитруллина, как *нейропротекторный, регенерирующий, успокаивающий, антифибринолитический, противовоспалительный, антиконвульсантный, анальгетический, вазодилаторный*. Некоторые из этих потенциальных эффектов цитруллина были подтверждены в результате проведения хемореактного моделирования молекулы цитруллина (см. следующий раздел).

Для сравнения: результаты хемоинформационного поиска молекул мельдония и ацетилкарнитина существенно отличаются от результатов хемоинформационного поиска молекул цитруллина и малата. Например, мельдоний был схож только с бета-ала-

нином и ГАМК²-подобными соединениями (например, бета-аминобутановая кислота и др.). Ацетилкарнитин был структурно схож преимущественно с метаболитами карнитина.

Результаты хемореактного моделирования цитруллина и малата

В ходе хемореактного моделирования молекул цитруллина и малата были получены достоверные оценки более 2500 биологических активностей и проведено сравнение с контрольными молекулами – мельдонием и ацетилкарнитином.

Анализ взаимодействия цитруллина с рецепторами различных нейротрансмиттеров указал на более выраженные (по сравнению с контрольными молекулами) антидепрессивные, анксиолитические и анальгетические свойства молекулы цитруллина. Данное заключение подтверждают, в частности, результаты хемореактного моделирования взаимодействия цитруллина с адренергическими, дофаминовыми, серотониновыми и другими видами рецепторов.

Моделирование продемонстрировало большее сродство цитруллина с α_1 -, а не с α_2 -адренорецепторами. Эти адренорецепторы в основном опосредуют сокращение гладкой мускулатуры, восприятие боли и отчасти – регуляцию настроения. Нейромедиатор норадреналин имеет более высокое сродство к α_1 -рецепторам, нежели адреналин. Антагонисты α_1 - и α_2 -адренорецепторов используются в качестве антидепрессантов и гипотензивных средств [19, 20].

Дофаминовые рецепторы участвуют в процессах мотивации, внимания, обучения, тонкой моторной координации, модулирования нейроэндокринных сигналов. Недостаточная дофаминовая активность ассоциирована с гиперактивностью, дефицитом внимания, биполярными расстройствами, депрессивными состояниями. Нормальная дофаминергическая активность – одно из условий, снижающих риск формирования алкогольной зависимости [21]. Антагонисты дофаминовых рецепторов всех типов являются антипсихотическими средствами [22]. Хемореактное модели-

²ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

рование показало, что молекула цитруллина в большей степени, чем контрольные молекулы, может ингибировать транспортер дофамина DAT, который осуществляет обратный захват дофамина в синапсах: так, для цитруллина константа ингибирования (K_i) составляет 314 нМ, для мельдония — 657 нМ, для ацетилкарнитина — 1125 нМ. Ингибирование транспортера DAT соответствует потенциальной дофаминергической активности молекулы цитруллина.

Серотониновые рецепторы осуществляют биологические эффекты нейромедиатора и гормона серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ). Активация серотониновых рецепторов запускает внутриклеточные процессы, влияющие на активность других медиаторных систем: глутаматной, дофаминовой и ГАМКергической. Антагонисты рецепторов 5-НТ используются как антипсихотики и антидепрессанты [23].

Хемореактомный анализ показал, что цитруллин может ингибировать белок-переносчик серотонина в большей степени, чем контрольные молекулы: константа (K) сродства цитруллина к транспортеру серотонина была существенно ниже (360 нМ), чем мельдония ($K > 10000$ нМ) и ацетилкарнитина ($K = 905$ нМ). Напомним, что более низкое значение K обозначает большее сродство молекулы к рецептору. Поэтому эффекты цитруллина отчасти могут быть подобны эффектам селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Средства из группы СИОЗС, используемые в качестве антидепрессантов и анксиолитиков, ингибируют белок-переносчик серотонина, увеличивая таким образом уровень серотонина в синаптической щели [24]. Ингибирование цитруллином глутаматных рецепторов (в частности, метаботропного рецептора mGluR5) также будет приводить к усилению эффектов серотонина.

Ингибирование адренергических [25, 26] и глутаматных рецепторов на фоне стимулирования дофаминовой [27] и серотониновой [28] активности может способствовать формированию *анальгетического эффекта*. Действительно, моделирование экспериментальных неврологических эффектов цитруллина подтверждает этот вывод: по сравнению с контрольными молекулами цитруллин характеризовался более выраженным анальгетическим действием (см. таблицу).

Результаты хемореактомного моделирования также указали на более выраженные противовоспалительные свойства молекулы цитруллина по сравнению с контрольными молекулами. Противовоспалительный эффект цитруллина обусловлен, по-видимому, модуляцией метаболизма простагландинов (ингибирование простагландин-синтазы циклооксигеназы 2 — ЦОГ2 — и 5-липоксигеназы) и подтверждается результатами моделирования экспериментальных эффектов (противовоспалительная активность в модели адьювантного артрита, модель отека и др.). Например, K_i ЦОГ2 составила для цитруллина 334 нМ, для мельдония $> 10\,000$ нМ и для ацетилкарнитина — 632 нМ.

Заметим, что с точки зрения фундаментальной биохимии цитруллина [2] существует еще один очень важный механизм осуществления противовоспалительного действия этой молекулы — посредством ингибирования ферментов пептидиларгинин деаминаз. Этот механизм не противоречит осуществлению эффектов цитруллина посредством модуляции метаболизма простагландинов.

Пептидиларгинин деаминазы — кальций-зависимые ферменты, которые осуществляют биотрансформацию оп-

ределенных остатков аргинина в белках в цитруллин. В частности, такая посттрансляционная модификация белков известна для основного белка миеллина (МВР), стабилизирующих ДНК гистоновых белков, белков цитоскелета (фибрин, виментин, филлагрин) и др. Ингибирование пептидиларгинин деаминаз способствует уменьшению воспаления при рассеянном склерозе [29], гиперактивности нейтрофилов и повреждении эндотелия [30]. Цитруллин, связываясь с активным центром ферментов пептидиларгинин деаминаз, будет проявлять подобное противовоспалительное действие.

Результаты хемореактомного моделирования также указывают на позитивные гемодинамические свойства молекулы цитруллина, проявляющиеся как антикоагулянтный, антивазопрессорный, гипогликемический, антигиперхолестеринемический эффекты. Анализ показал, что антикоагулянтное действие может быть связано с ингибированием фактора свертывания X, а ингибирование вазопрессорной реакции — с вытеснением аргинин-вазопрессина из V1B-рецептора вазопрессина. В соответствии с результатами анализа гипогликемическая активность связана с активацией рецептора PPAR- γ , который является известным таргетным белком для гипогликемических средств из группы тиазолидинионов (росиглитазон и др.). Гипогликемическая активность цитруллина также будет способствовать снижению гиперхолестеринемии.

Оценка фармакокинетических свойств исследуемых молекул показывает, что цитруллин характеризуется более интенсивным всасыванием, чем молекулы сравнения. В то же время метаболическая стабильность цитруллина в микросомах печени и по отношению к глюкуронизации выше, чем исследованных контрольных молекул.

Хемореактомный анализ также позволил установить, что важной особенностью молекулы цитруллина являются слабо выраженный антибактериальный эффект в отношении золотистого стафилококка, пневмококка, противогрибковая активность. Хотя предполагаемые эффекты цитруллина были достаточно слабы (минимальные ингибирующие концентрации — около 5–20 мкг/мл), эффекты молекул сравнения были еще слабее. Антибактериальный эффект цитруллина может быть важен для более интенсивного восстановления пациентов с постинфекционной астенией, которая длится от 2 до 4 нед и наблюдается по меньшей мере у 30% пациентов [31]. Например, сила мышечного сокращения у пациентов, перенесших грипп, снижается на 15%, а аэробная производительность мышц — на 25% [32].

Хемореактомный анализ молекулы яблочной кислоты (малат-анион) показал, что эффекты малата синергичны эффектам цитруллина. Как и цитруллин, малат-анион может характеризоваться анксиолитическими, противовоспалительными, антикоагулянтными, антивазопрессорными, гипогликемическими и антигиперхолестеринемическими свойствами.

Анксиолитический эффект малат-аниона обусловлен, в частности, ингибированием обратного захвата серотонина, а также бензодиазепинового и глутаматных рецепторов. Противовоспалительный эффект ассоциирован с ингибированием простагландин-G/H-синтазы 2 и 5-липоксигеназы, антикоагулянтный — с ингибированием рецепторов тромбоцитов (гликопротеинов мембраны тромбоцитов

ГРІа, ГРІа и др.). Эти эффекты были более выражены именно для малат-аниона, а не для молекул сравнения.

Заключение. Цитруллина малат (действующее вещество препарата Стимол) представляет собой своего рода фармакологическую модернизацию (upgrade) молекулы цитруллина. Цитруллина малат способствует обезвреживанию аммиачных эндотоксинов за счет участия в цикле мочевины и необходим для биосинтеза аргинина. Малат-анион в составе малата цитруллина значимо повышает всасывание молекул цитруллина в ЖКТ независимо от кислотности желудка. Цитруллина малат улучшает всасывание бикарбонат-аниона в почках, что способствует преодолению ацидоза. Малат-анион является промежуточным продуктом цикла Кребса, т. е. потенцирует выработку АТФ. Результа-

ты хемореактного моделирования указывают на выраженные *антидепрессивные, анксиолитические, противовоспалительные свойства* цитруллина малата, что может внести существенный вклад в развитие противоастенического и детоксикационного действия стимула. Молекула цитруллина малата также может проявлять антикоагулянтный, антивазопрессорный, гипогликемический, антигиперхолестеринемический и антибактериальный эффекты. Благодаря этим потенциальным свойствам цитруллина малат может улучшить восстановление пациентов после астении или интенсивных физических нагрузок, позволяет быстрее и эффективнее справиться с азотистыми токсинами по сравнению с контрольными молекулами (мельдоний, ацетилкарнитин).

ЛИТЕРАТУРА

- Bendahan D, Mattei JP, Ghattas B, et al. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle. *Br J Sports Med.* 2002 Aug;36(4):282-9.
- Cox M, Lehninger AL, Nelson DR. Lehninger principles of biochemistry. 3rd edition. New York: Worth Publishers; 2000.
- Callis A, Magnan de Bornier B, Serrano JJ, et al. Activity of citrulline malate on acid-base balance and blood ammonia and amino acid levels. Study in the animal and in man. *Arzneimittelforschung.* 1991 Jun;41(6):660-3.
- Jensen A, Glenn J, Stone M, Gray M. Effect Of Acute Citrulline-malate Supplementation On Muscular Power: 896 Board #212 June 1, 3: 30 PM – 5: 00 PM. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 May;48(5 Suppl 1):252. doi: 10.1249/01.mss.0000485759.38927.5f.
- Glenn JM, Gray M, Jensen A, et al. Acute Citrulline-Malate Supplementation Increases Strength and Endurance During Isokinetic Exercise in Masters-Aged Female Tennis Players: 894 Board #210 June 1, 3: 30 PM – 5: 00 PM. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 May;48(5 Suppl 1):251-2. doi: 10.1249/01.mss.0000485757.31118.50.
- Glenn JM, Gray M, Jensen A, et al. Acute citrulline-malate supplementation improves maximal strength and anaerobic power in female, masters athletes tennis players. *Eur J Sport Sci.* 2016 Nov;16(8):1095-103. doi: 10.1080/17461391.2016.1158321. Epub 2016 Mar 28.
- Cunniffe B, Papageorgiou M, O'Brien B, et al. Acute Citrulline-Malate Supplementation and High-Intensity Cycling Performance. *J Strength Cond Res.* 2016 Sep;30(9):2638-47. doi: 10.1519/JSC.0000000000001338.
- Torshin IYu, Rudakov KV. 2014. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2014;24(1):11-23.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2014;24(2):196-208.
- Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *ДАН.* 2011;441(1):1-5. [Rudakov KV, Torshin IYu. On the selection of informative characteristic values on the basis of criteria of solvability in the problem of protein secondary structure recognition. *DAN.* 2011;441(1):1-5. (In Russ.)].
- Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2010;20(3):386-95.
- Журавлёв ЮИ, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ.* 2011;3(4):67-76. [Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria for local solvability and regularity as a tool to investigate the morphology of amino acid sequences. *Trudy МФТИ.* 2011;3(4):67-76. (In Russ.)].
- Журавлев ЮИ. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. *Проблемы кибернетики.* 1978;(33):5-68. [Zhuravlev YuI. About algebraic approach to solving the problems of recognition or classification. *Problemy kibernetiki.* 1978;(33):5-68. (In Russ.)].
- Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. In: *Annual Reports in Computational Chemistry.* Volume 4. Washington, DC: American Chemical Society; 2008.
- Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res.* 2007 Jan;35(Database issue):D521-6.
- Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New-York: Nova Biomedical Books; 2009.
- Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: Издательство МЦНМО; 2012. 768 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: Izdatel'stvo MTsNMO; 2012. 768 p.]
- Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New-York: Nova Biomedical Books; 2007.
- Piascik MT, Perez DM. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Aug;298(2):403-10.
- Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach.* N.-Y.: Saunders; 2012. 1352 p.
- Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G. Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem.* 1990 Sep;55(3):1067-70.
- Girault JA, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol.* 2004 May; 61(5):641-4.
- Nelson DL. 5-HT₅ receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2004 Feb;3(1):53-8.
- Tham A, Jonsson U, Andersson G, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016 Nov 15;205:1-12. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.013. Epub 2016 Jun 18.
- Park CH, Yong A, Lee SH. Involvement of selective alpha-2 adrenoceptor in sympathetically maintained pain. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010 Jun;47(6):420-3. doi: 10.3340/jkns.2010.47.6.420. Epub 2010 Jun 30.
- Harkanen L, Halonen J, Selander T, Kokki H. Beta-adrenergic antagonists during general anesthesia reduced postoperative pain: a systematic review and a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth.* 2015 Dec;29(6):934-43. doi: 10.1007/s00540-015-2041-9. Epub 2015 Jul 10.
- Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother.* 2008 May; 8(5):781-97. doi: 10.1586/14737175.8.5.781.

28. Crisp T, Stafinsky JL, Spanos LJ, et al. Analgesic effects of serotonin and receptor-selective serotonin agonists in the rat spinal cord. *Gen Pharmacol*. 1991;22(2):247-51.
29. Moscarello MA, Lei H, Mastronardi FG, et al. Inhibition of peptidyl-arginine deiminases reverses protein-hypercitrullination and disease in mouse models of multiple sclerosis. *Dis Model Mech*. 2013 Mar;6(2):467-78. doi: 10.1242/dmm.010520. Epub 2012 Nov 1.
30. Knight JS, Subramanian V, O'Dell AA, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2199-206. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205365. Epub 2014 Aug 7.
31. Harvey JM, Broderick G, Bowie A, et al. Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. *BMC Pediatr*. 2016 Apr 26;16:54. doi: 10.1186/s12887-016-0596-8.
32. Astrom E, Friman G, Pilstrom L. Effects of viral and mycoplasma infections on ultrastructure and enzyme activities in human skeletal muscle. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1976 Mar;84(2):113-22.

Поступила 18.11.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Данный материал опубликован при поддержке ООО «БИОКОДЕКС». Мнение автора может не совпадать с точкой зрения ООО «БИОКОДЕКС».

Волынкин А.А.^{1,2}, Власов П.Н.^{1,2}, Петрухин В.А.², Ахвледиани К.Н.²

¹Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²Акушерское физиологическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия
¹127473, Москва, ул. Деlegatesкая, 20, стр. 1; ²101000, Москва, ул. Покровка, 22а

Психический статус у беременных с последствиями черепно-мозговой травмы

Цель исследования – изучить эмоциональные нарушения у беременных с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Пациенты и методы. Обследовано 47 беременных с ЧМТ в анамнезе, госпитализированных в акушерское физиологическое отделение Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии в 2013–2015 гг. Всем пациенткам проведено комплексное неврологическое и нейропсихологическое обследование с использованием субъективной шкалы астении (MFI-20), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы ситуационной и личностной тревоги Спилбергера–Ханина.

Результаты. У беременных с последствиями ЧМТ выявлены изменения эмоционального статуса, затрагивающие астеническую, тревожную и депрессивную составляющую. Тревожная симптоматика у беременных с последствиями ЧМТ являлась самым частым (53,3%) нарушением психоэмоциональной сферы, астенические и депрессивные проявления выявлены в 23,4 и 14,9% случаев. В данном исследовании впервые верифицированы структурные составляющие (ситуационная, личностная) посттравматического тревожного синдрома у беременных. При последствиях сотрясения головного мозга наблюдался повышенный уровень ситуационной тревожности и физической симптоматики астении, а после ушиба головного мозга (УГМ) тревога приобретала личностные черты, астения носила ментальный характер. Депрессия у беременных с последствиями ЧМТ диагностирована только на субклиническом уровне и чаще отмечалась после УГМ ($p=0,0473$).

Ключевые слова: беременные; черепно-мозговая травма; последствия черепно-мозговой травмы; астения; тревога; депрессия.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Волынкин АА, Власов ПН, Петрухин ВА, Ахвледиани КН. Психический статус у беременных с последствиями черепно-мозговой травмы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):36–39.

Mental status in pregnant women with brain injury sequels

Volynkin A.A.^{1,2}, Vlasov P.N.^{1,2}, Petrukhin V.A.², Akhvediani K.N.²

¹Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Obstetric Physiology, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

¹20, Delegateskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ²22a, Pokrovka St., Moscow 101000

Objective: to investigate emotional disturbances in pregnant women with sequels of brain injury (BI).

Patients and methods. A total of 47 pregnant women with a history of BI, who had been admitted to the Department of Obstetric Physiology, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, in 2013–2015, were examined. All the patients underwent a comprehensive neurological and neuropsychological examination using the Miltidimensional Fatigue Inventory-20 (MFI-20), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Spielberg-Hanin Situational and Personal Anxiety Scale.

Results. The pregnant women with BI sequels were found to have emotional changes involving asthenic, anxiety, and depressive components. In these women, anxiety symptoms were most common (53.3%); psychoemotional disturbance and asthenic and depressive manifestations were identified in 23.4 and 14.9% of cases.

This investigation first verified the structural (situational and personal) components of post-traumatic anxiety syndrome in the pregnant women. It revealed that an increased level of situational anxiety and physical symptoms of fatigue was observed in brain concussion sequels; and after brain contusion (BC), alarm acquired personality traits, asthenia was of a mental nature. In the pregnant women with BI sequels, depression was diagnosed only at the subclinical level and more often noted after BC ($p=0.0473$).

Keywords: pregnant women; brain injury; brain injury sequels; asthenia; anxiety; depression.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Volynkin AA, Vlasov PN, Petrukhin VA, Akhvediani KN. Mental status in pregnant women with brain injury sequels. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):36–39.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-36-39>

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) и ее последствия связаны с высокой инвалидизацией и летальностью и как следствие – с частой временной или стойкой утратой трудоспособности, что оборачивается существенными социаль-

но-экономическими потерями для государства и общества. На долю ЧМТ приходится до 60% случаев общего травматизма; по данным ВОЗ, число ЧМТ ежегодно возрастает не менее чем на 2% [1, 2].

После ЧМТ у 50–90% пациентов сохраняются различные неврологические проявления или формируются новые синдромы в структуре травматической болезни головного мозга, что приводит к высокой инвалидизации (до 60%), так как чаще всего страдают лица молодого трудоспособного возраста [3, 4].

Основными жалобами (10–77% случаев) в отдаленном периоде ЧМТ являются симптомы психоаффективного характера (астенический, депрессивный, тревожный синдромы) [5–7].

Сочетание физиологически протекающей беременности и посттравматических нервно-психических нарушений увеличивает риск развития процессов дезадаптации и декомпенсации травматической болезни головного мозга, этому способствуют и повышенные психические и физические нагрузки у беременных [8–11].

Цель исследования – изучение нейропсихологического статуса у беременных с последствиями ЧМТ.

Пациенты и методы. В 2013–2015 гг. обследовано 47 беременных с последствиями ЧМТ, находившихся в акушерском физиологическом отделении Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии. Обследованные были разделены на две группы в зависимости от вида перенесенной ЧМТ: 1-я группа – 21 (44,7%) пациентка с последствиями сотрясения головного мозга (СГМ); 2-я группа – 26 (55,3%) пациенток с последствиями ушиба головного мозга (УГМ). Средний возраст женщин 1-й группы – 31,4±6,3 года, 2-й группы – 31,9±6,3 года. Закрытую ЧМТ перенесли 40 (85,2%) пациенток, открытую – 7 (14,9%), при этом в 15 (32%) случаях она была сочетанной и в 32 (68%) – изолированной. Катамнез после ЧМТ в 1-й группе составлял 9,4±5,4 года, во 2-й группе – 8,8±4,7 года. В контрольную группу вошли 23 беременные (средний возраст – 29,4±4,8 года) без неврологической и соматической патологии.

Всем пациенткам проводили клиничко-неврологический осмотр с тщательной оценкой нейропсихологического статуса. Подробно изучали неврологический анамнез, характер, вид травмы, особенности клинических проявлений после травмы и длительность диспансерного наблюдения.

Астенические симптомы выявляли с помощью субъективной шкалы оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20). Суммарное количество баллов (от 4 до 20) характеризовало общую астению (вопросы № 1, 5, 12, 16); пониженную активность (вопросы № 3, 6, 10, 17); сниженные мотивации (вопросы № 4, 9, 15, 18); физическую астению (вопросы № 2, 8, 14, 20); психическую астению (вопросы № 7, 11, 13, 19). Максимальные значения по шкале MFI-20 отражали тяжесть астении.

Для оценки тяжести тревожных и депрессивных проявлений использовали скрининговую шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and

Depression Scale, HADS), состоящую из двух подшкал: А (Anxiety – тревога) и D (Depression – депрессия). При интерпретации результатов учитывали суммарный показатель по каждой подшкале: 0–7 – отсутствие симптомов тревоги и депрессии, 8–10 – субклинически выраженная тревога или депрессия, ≥11 – клинически выраженная тревога или депрессия. Дополнительно использовали шкалу реактивной и личностной тревожности (Спилбергер–Ханина), являющуюся единственной методикой, позволяющей дифференцированно определять тревожность и как личностное, и как ситуационно-обусловленное состояние. По этой шкале сумма баллов <30 – низкая тревожность, 31–45 – умеренная, ≥46 – высокая.

Статистическая обработка проводилась при помощи унифицированных программ Microsoft Excel, Statistica 6.0 с использованием описательных методов: среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); медианы и интерквартильного интервала (Me [25%;75%]); абсолютных значений (n) и процентного соотношения величин (%), а также непараметрических критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни. Для выявления корреляционных связей между различными показателями использовали критерий Спирмена (R). Достоверными различия в группах считали при $p < 0,05$.

Результаты. Объективное клиничко-неврологическое обследование 47 беременных выявило ряд неврологических симптомов, которые представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что разнообразная неврологическая симптоматика чаще выявлялась у пациенток, перенесших УГМ, и была представлена симптомами нарушения краниальной иннервации, пирамидными знаками.

С использованием указанных выше шкал все беременные были обследованы на возможные скрытые проявления тревоги, депрессии и астении (табл. 2).

У 4 (19,1%) беременных 1-й группы по шкале MFI-20 выявлен астенический синдром с максимальными измене-

Таблица 1. Неврологические симптомы у беременных 1-й и 2-й групп

Неврологический симптом	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)
Нистагм	3 (14,3)	8 (30,8)
Страбизм	–	6 (23,1)*
Асимметрия лицевой мускулатуры	3 (14,3)	11 (42,4)*
Симптом Хвостека	4 (19)	7 (27)
Рефлексы:		
анизорефлексия	5 (23,8)	13 (50)
патологические (сгибательные, разгибательные)	–	6 (23,1) *
патологические псевдобульбарные	5 (23,8)	16 (61,6) *
Атаксия:		
статическая	1 (4,8)	5 (19,3)
динамическая	1 (4,8)	3 (11,6)
Экстрапирамидный синдром (миоклонус)	–	1 (3,9)
Элементы афазии	–	3 (11,6)
Когнитивные нарушения	2 (9,5)	6 (23,1)

* – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2. Уровень астении, тревоги, депрессии у пациенток 1-й и 2-й групп и у беременных контрольной группы (баллы, Me [25%; 75%])

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
MFI-20:			
общая астения	6 [5; 8]	5 [5; 6]	6 [6; 7]
пониженная активность	6 [5; 6]*,#	5 [4; 6]	5 [4; 5]
физическая астения	7 [7; 8]	5 [4; 6]*,#	7 [7; 8]
психическая астения	5 [4; 6]#	7,5 [5; 9]*	5 [4; 5]
снижение мотивации	5 [5; 6]*	6,5 [5; 9]#	5 [4; 5]
общая сумма баллов	30 [29; 31]*	30 [26; 32]	28 [26; 29]
HADS:			
тревога	9 [7; 13]*	11 [7; 13]*	6 [6; 7]
депрессия	6 [6; 7]#	5,5 [3; 7]*	5 [4; 6]
Шкала Спилбергера—Ханина:			
реактивная тревожность	43 [30;48]*,#	40 [31; 44]*	29 [28; 30]
личностная тревожность	30 [28;42]*	43,5 [30; 54]*,#	24 [22; 25,5]

* — достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,05$); # — достоверные различия между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$).

ниями по подшкалам «пониженная активность» и «физическая астения» (различия между 1-й и 2-й группами: $p = 0,0065$ и $p < 0,0001$ соответственно). В 1-й группе увеличение баллов по показателю «снижение мотивации» коррелировало с выраженностью астении («общий балл» — $R = 0,4452$; $p = 0,0431$). У 7 (26,7%) пациенток 2-й группы диагностирован астенический синдром со значимыми изменениями по подшкалам «психическая астения» и «снижение мотивации» (различия между 1-й и 2-й группами: $p = 0,0009$ и $p = 0,0120$ соответственно). Во 2-й группе увеличение баллов по подшкале «снижение мотивации» соотносилось с выраженностью психического компонента астении («психическая астения» — $R = 0,6747$; $p = 0,0001$) и общей астении («общий балл» — $R = 0,8123$; $p < 0,0001$). Во 2-й группе с увеличением возраста у беременных отмечено усиление проявлений общей ($R = 0,4414$; $p = 0,02398$) и личностной ($R = 0,3933$; $p = 0,0468$) тревожности по шкале HADS.

Все пациентки с посттравматическим астеническим синдромом (11/23,4%) при наступлении беременности отмечали некоторое нарастание усталости, слабости.

Наиболее значимые изменения уровня тревоги по шкале HADS были выявлены у беременных 2-й группы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Клинически выраженный уровень тревоги в 1-й группе имелся у 9 (42,8%) беременных (средний показатель — 13 [11; 14] баллов), во 2-й группе — у 16 (61,6%; средний показатель — 12 [11; 14] баллов). Низкий уровень тревоги в 1-й группе отмечен в 4 (19%) случаях (средний показатель — 9 [9; 9] баллов), во 2-й группе — в 3 (11,6%; средний показатель — 10 [9; 10] баллов). В контрольной группе у 1 (4,8%) пациентки выявлены субклинические проявления тревоги (8 баллов).

Параллельно проведено исследование по шкале Спилбергера—Ханина, показавшее преобладание повышенного уровня личностной тревожности у пациенток 2-й группы ($p = 0,0185$) и повышение ситуационной тревожности (до умеренного уровня) у беременных 1-й группы ($p = 0,0487$). В контрольной группе отмечено повышение ситуационной тревожности (29 [28; 30] баллов), не достигшее уровня субклинических проявлений (>30 баллов), при этом уровень

личностной тревожности оказался более низким (24 [22; 25,5] балла).

При оценке депрессивных расстройств было установлено их преобладание на субклиническом уровне во 2-й группе: в 1-й группе депрессия выявлена у 2 (9,5%) пациенток, во 2-й группе — у 5 (19,3%; $p = 0,0473$). Клинически выраженной депрессии у беременных 1-й и 2-й групп не наблюдалось. В контрольной группе при оценке по шкале депрессии HADS наиболее выраженные изменения соотносились с астенией (по подшкале «общий балл» — $R = 0,4588$; $p = 0,0276$).

Паническое расстройство в структуре вегетативной дисфункции после ЧМТ наблюдалось у 6 (28,6%) пациенток 1-й группы и 4 (15,4%) 2-й группы. В основном имели место редкие панические приступы (в среднем 1 раз в

1–2 мес), протекавшие преимущественно с дыхательными нарушениями (по типу диспноэ, гиперпноэ — у 7/15% пациенток) и аффективными расстройствами (у 10/21,3%). Большинство обследованных с паническим расстройством отмечали уменьшение частоты приступов во время беременности, что связывали с более активным «избеганием» известных провокаторов приступов.

Обсуждение. Опубликованные ранее исследования также свидетельствуют о повышении уровня общей (17,0%) [12], ситуационной и личностной тревожности [13] у пациенток после ЧМТ. Однако в нашем исследовании уровень тревожности оказался более высоким (в 1-й группе — 42,8%, во 2-й группе — 61,6%). У беременных контрольной группы также выявлялось незначительное повышение уровня тревожности: в 1 (4,8%) случае субклиническая тревога диагностирована по шкале HADS; повышение уровня ситуационной тревожности по шкале Спилбергера—Ханина практически у всех пациенток достигало верхней границы нормы, что, вероятно, обусловлено переживаниями, связанными с беременностью и ее исходом.

Астенический синдром является наиболее частым клиническим проявлением у пациентов, перенесших ЧМТ (64,7–80%) [14, 15]. В одном из последних гендерно-дифференцированных зарубежных исследований у пострадавших женского пола астения выявлена практически в половине случаев (47%) [16]. Однако в нашей работе этот показатель составил всего 23,4%, что согласуется с данными более ранних исследований у беременных в российской популяции (17,8%) [17]. То, что астенический синдром наблюдается практически в 2 раза реже у беременных с последствиями ЧМТ в нашей стране, возможно, обусловлено социокультурными особенностями российских женщин.

Клинически выраженной депрессии у беременных 1-й и 2-й групп не выявлено. Случаи субклинической депрессии диагностированы исключительно при тестировании по опроснику HADS и достоверно преобладали во 2-й группе ($p = 0,0473$).

В отношении депрессии в отдаленном периоде ЧМТ в публикациях последних лет приводятся неоднозначные данные: после ЧМТ депрессия наблюдалась у 12,7% пациенток

[18], «субсиндромальная депрессия» — у 19,1% [12]. Это оказалось очень близким к результатам настоящего исследования: при последствиях СГМ депрессия отмечена у 9,5% женщин; после УГМ — у 19,3%. У перенесших СГМ в нашем исследовании депрессия наблюдалась значительно реже (9,5%), чем в зарубежных исследованиях у женщин (41%) [16] и у пострадавших в целом (без распределения по полу) — 64% [19]. Более низкие показатели депрессии в сравнении с зарубежными данными были получены нами и при последствиях тяжелой ЧМТ — 19,3% против 39% [19]. Вероятно, депрессивные проявления у пациенток несколько нивелировались наступившей беременностью и ожиданием предстоящего материнства.

Астенический и тревожный синдромы у беременных при последствиях ЧМТ диагностированы в 23,4 и 53,3% случаев и имели свои особенности. После УГМ астения больше затрагивала мобилизующую составляющую психической деятельности и личностную тревожность, что, возможно, обусловлено структурными изменениями головного мозга. Для последствий СГМ более характерны физическая составляющая астении и ситуационная тревожность.

У 14,9% беременных с последствиями ЧМТ (преимущественно УГМ) наблюдались посттравматические депрессивные проявления на субклиническом уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лихтерман ЛБ. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 267 с. [Likhтерman LB. *Cherepno-mozgovaya travma. Diagnostika i lechenie* [Traumatic brain injury. Diagnosis and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 267 p.]
2. Шагинян ГГ, Древалъ ОН, Зайцев ОС. Черепно-мозговая травма. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 288 с. [Shaginyan GG, Dreval' ON, Zaitsev OS. *Cherepno-mozgovaya travma* [Traumatic brain injury]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 288 p.]
3. Агаева КФ. Процесс накопления и распространения последствий травмы головы среди населения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;(5):46-8. [Agaeva KF. The process of accumulation and distribution consequences of head injuries among the population. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;(5):46-8. (In Russ.).]
4. Карасева ТА. Экспертная оценка частоты клинических синдромов отдаленного периода черепно-мозговой травмы в зависимости от вида повреждений головного мозга у лиц призывного возраста. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011;(3):121-4. [Karaseva TA. Expert evaluation of frequency of clinical syndromes long-term period of traumatic brain injury depending on the type of damage of a brain at persons of military age. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki*. 2011;(3):121-4. (In Russ.).]
5. Demakis GJ, Hammond FM, Knotts A. Prediction of depression and anxiety 1 year after moderate-severe traumatic brain injury. *Appl Neuropsychol*. 2010 Jul;17(3):183-9. doi: 10.1080/09084282.2010.499752.
6. Carroll LJ, Cassidy JD, Cancelliere C, et al. Systematic review of the prognosis after mild traumatic brain injury in adults: Cognitive, psychiatric and mortality outcomes: Results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Mar;95(3 Suppl):S152-73. doi: 10.1016/j.apmr.2013.08.300.
7. Vaishnavi S, Rao V, Fann JR. Neuropsychiatric problems after traumatic brain injury: unraveling the silent epidemic. *Psychosomatics*. 2009 May-Jun;50(3):198-205. doi: 10.1176/appi.psy.50.3.198.
8. Брутман ВИ, Филиппова ГГ, Хамитова ИЮ. Динамика психологического состояния женщин во время беременности и после родов. Вопросы психологии. 2002;(1):59-68. [Brutman VI, Filippova GG, Khamitova IYu. Dynamics of the psychological state of women during pregnancy and after childbirth. *Voprosy psikhologii*. 2002;(1):59-68. (In Russ.).]
9. Карпов СМ. Течение адаптационно-компенсаторных механизмов после сотрясения головного мозга у детей. Открытое образование. 2006;(3):373-5. [Karpov SM. Process of the adaptive-compensatory mechanisms after cerebral concussion in children. *Otkrytoe obrazovanie*. 2006;(3):373-5. (In Russ.).]
10. Макаров АЮ. Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы. Санкт-Петербург: Медлайн-Медиа; 2006. 600 с. [Makarov AYU. *Klinicheskaya nevrologiya s osnovami mediko-sotsial'noi ekspertizy* [Clinical neurology with the basics of medico-social examination]. Saint-Petersburg: Medlain-Media; 2006. 600 p.]
11. Evans RW. Posttraumatic Headaches in Civilians, Soldiers, and Athletes. *Neurol Clin*. 2014 May;32(2):283-303. doi: 10.1016/j.ncl.2013.11.010. Epub 2014 Feb 26.
12. Купцова НО. Клинико-психологические и нейрофизиологические характеристики больных с посткоммоционным синдромом в восстановительном периоде лёгкой черепно-мозговой травмы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2010. 24 с. [Kuptsova NO. Clinical, psychological and neurophysiological characteristics of patients with commotion syndrome in the recovery period of mild cranioencephalic trauma. Autoref. diss. ... cand. med. sci. Moscow; 2010. 24 p.]
13. Борисов ЭБ. Хронические головные боли напряжения в отдалённом периоде легкой закрытой черепно-мозговой травмы у лиц молодого возраста. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2006. 25 с. [Borisov EB. Chronic tension headaches in a remote period of mild closed craniocerebral trauma in young patients. Autoref. diss. ... cand. med. sci. Irkutsk; 2006. 25 p.]
14. Бофанова НС, Ермолаева АИ. Клинико-функциональные особенности и лечение последствий лёгкой черепно-мозговой травмы различной этиологии. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2014;(1):37-45. [Bofanova NS, Ermolaeva AI. Clinical features and treatment of consequences of mild traumatic brain injury of different etiologies. *Meditsinskie nauki. Klinicheskaya meditsina*. 2014;(1):37-45. (In Russ.).]
15. Одинак ММ, Емельянов АЮ. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм. Военно-медицинский журнал. 1998;(1):46-51. [Odinak MM, Emel'yanov AYU. Classification and clinical manifestations of the effects of traumatic brain injury. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 1998;(1):46-51. (In Russ.).]
16. Styryk J, Sojka P, Bjornstig U, et al. Sex differences in symptoms, disability and life satisfaction three years after mild traumatic brain injury: a population-based cohort study. *J Rehabil Med*. 2013 Sep;45(8):749-57. doi: 10.2340/16501977-1215.
17. Яичникова НВ. Последствия черепно-мозговой травмы и беременность. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород; 2006. 23 с. [Yaichnikova NV. The consequences of traumatic brain injury and pregnancy. Autoref. diss. ... cand. med. sci. Nizhnii Novgorod; 2006. 23 p.]
18. Напреенко АК, Максименко НА. Особенности клинических проявлений психических расстройств непсихотического уровня у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму. Украинский вестник психоневрологии. 2007;15(2):92-5. [Napreenko AK, Maksimenko NA. Features of clinical manifestations of mental disorders nonpsychotic level in patients after traumatic brain injury. *Ukrainskii vestnik psikhonevrologii*. 2007;15(2):92-5. (In Russ.).]
19. Osborn AJ, Mathias JL, Fairweather-Schmidt AK. Depression following adult? Non-penetrating traumatic brain injury: A meta-analysis examining methodological variables and sample characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Nov;47:1-15. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.07.007. Epub 2014 Jul 16.

Поступила 17.04.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Межрегиональный клинко-диагностический центр, Казань, Россия
420101, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12а

Морфофункциональные основы развития сосудистых когнитивных и эмоциональных расстройств

Цель исследования – изучение состояния цереброваскулярной реактивности (ЦВР) и структурных изменений вещества головного мозга у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями.

Пациенты и методы. Обследовано 385 пациентов в возрасте от 57 до 79 лет с умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН). Изучена взаимосвязь клинических вариантов СКН и депрессии с объемом и локализацией ишемического повреждения вещества мозга, а также с состоянием ЦВР в различных сосудистых бассейнах на этапе включения в исследование и через 20 мес.

Результаты. Выявлена связь нейropsychологического профиля и тяжести СКН с особенностями структурного повреждения вещества мозга, но в большей степени со снижением ЦВР в системе сонных артерий (СА) и сочетанным снижением ЦВР в СА и вертебробазилярном бассейне (ВББ). Установлена ассоциация частоты развития депрессии с локализацией ишемического повреждения в лобных долях и снижением ЦВР в СА слева, а также сочетанным снижением ЦВР в СА и ВББ.

Заключение. Состояние ЦВР, определяемой в различных сосудистых бассейнах, может служить ранним прогностическим признаком развивающихся СКН или депрессии.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; когнитивные и эмоциональные расстройства; цереброваскулярная реактивность.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Житкова Ю.В. Морфофункциональные основы развития сосудистых когнитивных и эмоциональных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):40–45.

Morphofunctional bases for the development of vascular cognitive and emotional disorders Zhirkova Yu. V.

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

Objective: to investigate cerebrovascular reactivity (CVR) and brain matter structural changes in patients with moderate cognitive impairment.

Patients and methods. A total of 385 patients aged 57 to 79 years with moderate vascular cognitive impairment (VCI) were examined. A relationship of the clinical types of VCI and depression to the extent and location of ischemic brain matter damage and to the state of CVR in different vascular beds was investigated at the stage of inclusion into the study and following 20 months.

Results. There was a correlation of the neuropsychological profile and the severity of VCI with the features of brain matter structural damage, but with a greater CVR decrease in the carotid artery (CA) system and a concomitant CVR reduction in the CA and vertebrobasilar bed (VBB). There was an association of the incidence of depression with the location of ischemic damage in the frontal lobes and a CVR decrease in the left CA and with a concomitant CVR reduction in the CA and VBB.

Conclusion. The CVR determined in different vascular beds may serve as an early prognostic indicator of evolving VCI or depression.

Keywords: vascular cognitive impairment; cognitive and emotional disorders; cerebrovascular reactivity.

Contact: Yulia Vladimirovna Zhirkova; zhitkova@mail.ru

For reference: Zhirkova Yu.V. Morphofunctional bases for the development of vascular cognitive and emotional disorders. *Nevrologiya, neiro-psikhatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):40–45.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-40-45>

В многочисленных работах выявлены различные факторы риска и механизмы, приводящие к структурным и функциональным изменениям в мозге при цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) [1–9]. Однако ведущее патогенетическое звено в развитии клинической симптоматики этих синдромов остается неясным. В связи с частым сочетанием деменции и депрессии у пациентов с ЦВЗ предложен термин «синдром 2Д» для упрощения их совместного обозначения. Как известно, самой частой причиной деменции считается болезнь Альцгеймера [1]. «Чистые» формы болезни Альцгеймера, связанные с генетически обусловленным

повышением уровня амилоида, встречаются редко, большинство случаев заболевания носят спорадический характер и вызваны типичными изменениями механизмов клиренса в головном мозге и накоплением бета-амилоида [1, 5, 7]. Одна из предполагаемых причин этих нарушений – сердечно-сосудистые факторы риска, главным образом артериальная гипертензия (АГ) [2–6]. Понимание общности факторов риска и отдельных звеньев патогенеза нейродегенеративного процесса и ЦВЗ привело к появлению теории смешанной природы деменций, которая в настоящее время широко распространена и поддерживается большинством исследователей

[7, 10, 11]. Как и сосудистые когнитивные расстройства (СКН), нарушение настроения при ЦВЗ имеет органическую природу и связь с сосудистыми факторами риска, приводящими к активации симпатико-адреналовой системы и глюкокортикоидной активации, лежащей в основе депрессии [12–16]. В то же время под воздействием высокого уровня глюкокортикоидов при депрессии происходит ряд функциональных и структурных изменений в головном мозге, таких как перестройка нейротрофических факторов, в частности уменьшения уровня BDNF [17–19], а также атрофия гиппокампа, обонятельной и лобной коры, миндалин [20–26], что приводит к когнитивному снижению. Таким образом, связь между сосудистым, нейродегенеративным процессами и развитием деменции и депрессии хорошо доказана. Тем не менее поиск причин развития «синдрома 2Д» при ЦВЗ продолжается. Недавнее открытие собственной лимфатической системы мозга, выполняющей роль «дренажа» для выведения биохимического «мусора», помогло пролить свет на природу нейродегенеративных заболеваний [27–30]. Подтверждена также вредоносная роль в развитии СКН воспаления, в частности В-иммунных клеток, которые являются потенциальной терапевтической мишенью для предотвращения деменции [31, 32]. В последние годы также активно изучаются нейроанатомические и функциональные корреляты деменции и депрессии при ЦВЗ [1, 33–35]. Локализация и объем структурного повреждения вещества мозга при ЦВЗ имеет значение в развитии СКН и депрессии, однако, по-видимому, решающая роль здесь принадлежит функциональным изменениям в мозге [33, 36].

Таким образом, ЦВЗ и нейродегенеративный процесс формируют порочный круг, основными звеньями которого являются нарушение реактивности микрососудов, ишемия, воспаление, накопление бета-амилоида, в свою очередь усугубляющее нарушение реактивности микрососудов [1]. S. Sugi и соавт. [37] показали снижение цереброваскулярной реактивности у здоровых молодых носителей *ApoE4*-генотипа по отношению к неносителям, что может отражать сосудистый вклад в уязвимость когнитивных функций у носителей *ApoE4* в конце жизни. Таким образом, нарушение цереброваскулярной реактивности (ЦВР), вероятно, является ключевым звеном патогенеза и наиболее ранним предиктором надвигающегося «синдрома 2Д».

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния ЦВР и структурных изменений вещества головного мозга у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН).

Пациенты и методы. В исследование включено 385 пациентов в возрасте от 57 до 79 лет с УКН, диагностированными при нейропсихологическом обследовании и на основании критериев NIA-AA (the National Institute on Aging and Alzheimer's Association criteria) [38]. Диагноз деменции являлся критерием исключения из исследования. Для оценки когнитивных функций использованы следующие шкалы: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тесты на выявление лобной дисфункции (ЛД), тест на запоминание 16 слов (Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall, FCSRT-IR), тест рисования часов, таблицы Шульце. Функциональные возможности пациентов оценивали с помощью шкалы повседневной активности М. Lawton и Е. Brody (1969) с привлечением информанта (родственник или лицо, хорошо знающее пациента). Эмо-

циональный статус пациентов изучали с помощью шкалы Гамильтона-21 (ШГ21), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД), учитывающих субъективную и объективную оценку эмоционального состояния пациента. На этапе отдаленного наблюдения для выявления депрессии у пациентов с развившейся деменцией и исключения диагностических ошибок, связанных с имеющейся у них апатией, использовали шкалу CSDD (Cornell Scale for Depression in Dementia).

Для оценки структурных изменений вещества мозга всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (1,5 Тл) в режимах T1, T2, FLAIR, DWI с применением МР-ангиографии. Изменения белого вещества оценивали с помощью визуальных шкал Fazekas и ARWMC (Age-Related White Matter Changes), отражающих возрастные изменения [39, 40]. Вещество головного мозга было разделено в соответствии со шкалой Fazekas на перивентрикулярные отделы (1 см от боковых желудочков) и глубокое белое вещество. По визуальной шкале ARWMC оценивали 5 регионов головного мозга в каждом полушарии: лобная область до центральной извилины; темно-затылочная область; височная область; мозжечок и ствол мозга; базальные ганглии.

При включении пациентов в исследование основными отправными точками для диагностики СКН служили: наличие текущего сосудистого заболевания (главным образом АГ и атеросклероза) длительностью не менее 5 лет, имеющего четко очерченную клиническую картину, и данные нейровизуализации, подтверждающие множественное сосудистое повреждение головного мозга (≥ 3 баллов по шкале Fazekas и ≥ 6 баллов по шкале ARWMC) без выраженной атрофии вещества мозга.

Для оценки состояния ЦВР всем пациентам проводили транскраниальное дуплексное сканирование. В вертебробазальном бассейне (ВББ) состояние ЦВР оценивалось с помощью функциональной нагрузочной пробы (фотостимуляция стробоскопической лампой) с вычислением индекса фотореактивности по динамике скоростных показателей кровотока в задней мозговой артерии, а в системе сонных артерий (СА) – с помощью гиперкапнической пробы с задержкой дыхания до 30 с. Поскольку антигипертензивные препараты способны изменять показатели ЦВР путем модуляции жесткости артерий [41], все пациенты находились на стабильной антигипертензивной терапии не менее 30 дней до начала исследования, а затем на протяжении всего периода наблюдения (20 мес).

Результаты обрабатывали статистическим методом парного сравнения групп пациентов с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и прикладных программ Statistica. При нормальном распределении сравнительный анализ между группами проводили при помощи критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибку среднего. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медианы, 1-й и 3-й квартили. Сравнение между группами осуществляли с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты. При нейровизуализационном обследовании у всех пациентов поражение вещества головного мозга по шкале Fazekas составило от 3 до 5 баллов, по шкале ARWMC – от 6 до 16 баллов.

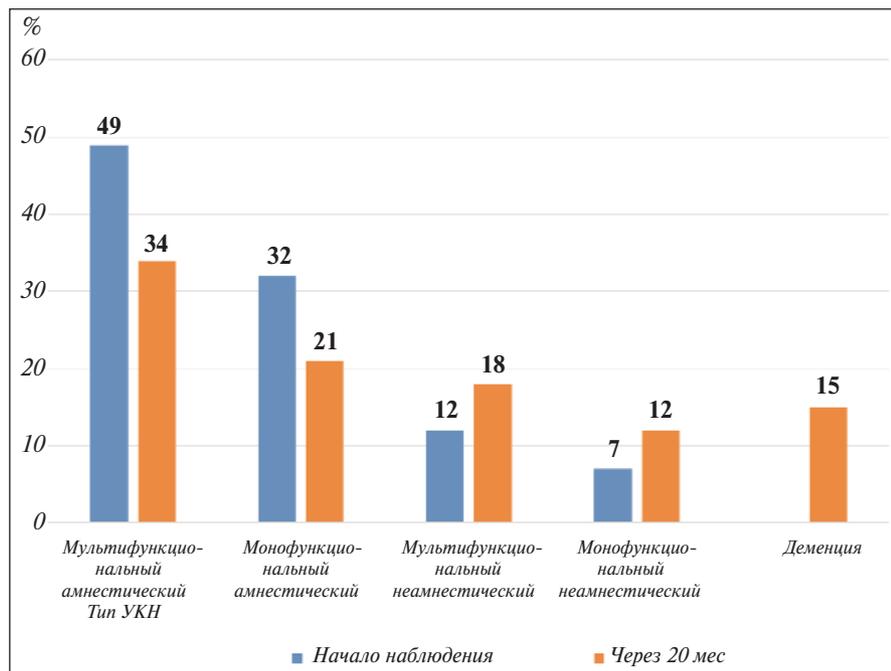


Рис. 1. Частота депрессии у пациентов с различными типами когнитивной дисфункции

По данным анализа нейропсихологического профиля УКН, пациенты распределились следующим образом: 45% из них имели мультифункциональный тип УКН с нарушением памяти, 32% – мультифункциональный тип УКН без нарушения памяти, 16% – монофункциональный амнестический тип и 7% – монофункциональный неамнестический тип УКН. У пациентов с мультифункциональным неамнестическим типом УКН отмечались нарушения внимания, планирования и организации произвольной деятельности, а также процессов обобщения и концептуализации, трудности в вынесении суждений, а у пациентов с монофункциональным неамнестическим типом УКН – преимущественное нарушение внимания. При этом у пациентов не отмечалось существенного снижения повседневного функционирования по шкале M. Lawton и E. Brody: базисная активность – 23,0±1,0 балл (максимально – 24 балла); инструментальная активность – 19±1,0 балл (максимально – 21 балл), что исключало наличие деменции.

В начале наблюдения у 45% обследованных, преимущественно с мульти- и монофункциональным амнестическим типом УКН, выявлен синдром депрессии (рис. 1). В основном регистрировались субклинические случаи де-

прессии, реже – депрессия легкой степени тяжести. Случаев тяжелой депрессии не выявлено (табл. 1).

Проведен анализ взаимосвязи нейропсихологического профиля УКН и локализации структурного повреждения вещества мозга. У пациентов с моно- и мультифункциональным амнестическим типом УКН в сравнении с пациентами с моно- и мультифункциональным неамнестическим типом УКН ишемические очаги локализовались преимущественно в теменно-затылочных, височной, лобной областях, а у пациентов с неамнестическим типом УКН – в базальных ганглиях и стволе (рис. 2). Однако статистические различия получены только у пациентов, имеющих большой объем ишемического повреждения: ≥5 баллов по шкале Fazekas и ≥10 баллов по шкале ARWMC. Клиническая картина депрессии была достоверно связана с локализацией сосудистых очагов в лобных областях при показателях по шкале Fazekas 4 и 5 баллов, по шкале ARWMC ≥10 баллов (57 и 54% случаев депрессии соответственно; p=0,02).

Оценка состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах выявила снижение показателей у всех пациентов, при этом у 32% обследованных наблюдалось уменьшение ЦВР изолированно в СА, у 24% – только в ВББ и у 44% – одновременно в СА и ВББ. При анализе распределения различных клинических вариантов синдрома УКН в зависимости от состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах установлено, что мульти- и монофункциональный амнестический типы УКН чаще встречались у пациентов со снижением ЦВР в СА (39% обследованных; p=0,04), в основном в СА и ВББ (49%; p=0,03). Мультифункциональный неамнестический тип УКН чаще выявлялся при снижении ЦВР и в СА, и в ВББ (51%; p=0,02), а монофункциональный неамнестический тип УКН – при снижении ЦВР в ВББ (41%; p=0,03).

Наибольшее число случаев депрессии зарегистрировано у пациентов со снижением ЦВР в СА (54%; p=0,02), особенно слева, а также в СА и ВББ (39%; p=0,04; табл. 2).

Через 20 мес анализу были доступны 360 пациентов (25 человек выбыли из исследования), что не повлияло на

Таблица 1. Тяжесть депрессии у пациентов с различными типами когнитивной дисфункции

Показатель	ШГ		ГШТД		CSDD через 20 мес
	начало наблюдения	через 20 мес	начало наблюдения	через 20 мес	
Тип УКН:					
мультифункциональный амнестический	13,9±2,3	17,6±3,2*	13,3±2,7	16,4±3,1*	
монофункциональный амнестический	8,9±2,1	19,0±2,2*	9,1±1,2	14,7±2,4*	
мультифункциональный неамнестический	10,3±1,5	17,2±1,5*	9,7±2,6	13,4±3,3*	
монофункциональный неамнестический	9,4±2,2	12,4±2,4*	11,1±2,4	12,9±2,8	
Деменция		16,1±2,2		15,1±1,1	13±2,3

*p<0,05 при сравнении с началом наблюдения в пределах одной группы.

репрезентативность данных. Повторное нейропсихологическое обследование 48% пациентов выявило синдром деменции легкой степени тяжести. Ключевое значение для установления диагноза деменции имело влияние когнитивной дисфункции на повседневную активность пациентов. Наличие регулярных затруднений в сложных видах деятельности (инструментальная активность по шкале М. Lawton и Е. Brody), отражающихся на профессиональном или повседневном функционировании, требующих подсказок со стороны окружения, позволило поставить диагноз деменции. При этом пациенты сохраняли относительную самостоятельность и постоянного наблюдения не требовали. Средний балл по КШОПС в группе пациентов с деменцией был относительно высоким – $24,6 \pm 2,2$, по шкале ЛД – $13,3 \pm 1,3$. Деменции умеренной или тяжелой степени не выявлено.

Большинству (72%) пациентов с деменцией в начале исследования установлен диагноз мультифункционального амнестического УКН. По нейропсихологическому профилю все пациенты с деменцией были разделены на имеющих преимущественно дизрегуляторный и преимущественно амнестический тип УКН (67 и 33% соответственно). Проведенный корреляционный анализ не выявил статистически значимых корреляций между клиническим вариантом деменции и локализацией ишемического повреждения по шкалам Fazekas и ARWMC ($p > 0,05$).

Дальнейший анализ показал, что у 52% пациентов с деменцией наблюдалось исходное снижение ЦВР в обоих сосудистых бассейнах, у 31% – исходное снижение ЦВР в СА и у 17% – снижение ЦВР в ВББ ($p < 0,05$). При этом у пациентов с исходным снижением ЦВР в СА и обоих сосудистых бассейнах нарушения памяти были более выражены, чем у пациентов с исходным снижением ЦВР в ВББ (суммарное воспроизведение по шкале FCSRT-IR – $18 \pm 4,3$ и $31 \pm 2,5$ балла соответственно; $p = 0,02$). Таким образом, сохранялось соотношение клинических вариантов когнитивных нарушений и перфузионного снижения в конкретном сосудистом бассейне, наблюдаемое в начале исследования.

Количество случаев депрессии на отдаленном этапе наблюдения существенно не увеличилось – 48% ($p > 0,05$ при сравнении с исходным уровнем), что можно объяснить нарастанием тяжести когнитивных нарушений и снижением критичности восприятия. Однако в динамике установлено значимое нарастание тяжести депрессии (см. рис. 1 и табл. 1). Наибольшее количество случаев депрессии, как и в начале наблюдения, регистрировалось у пациентов со снижением ЦВР в СА (52%; $p = 0,02$).

Обсуждение. Результаты исследования позволили выявить зависимость клинических особенностей СКН от локализации сосудистых очагов. При этом наиболее неблаго-

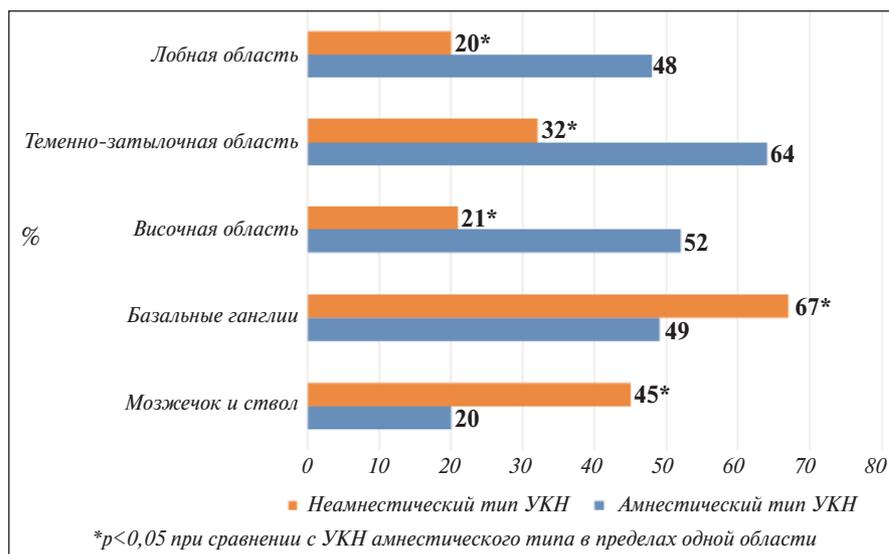


Рис. 2. Распределение клинических вариантов УКН в зависимости от локализации ишемического повреждения по шкале ARWMC

Таблица 2. Корреляция между баллами по ШГ и показателями ЦВР у пациентов с депрессией

Показатель	Проба на гиперкапнию		Проба фотостимуляцией	
	справа	слева	справа	слева
r (Spearman)	-0,07	-0,56	-0,52	-0,52
p	0,787	0,006	0,014	0,009

приятный в отношении риска трансформации в деменцию мультифункциональный амнестический тип УКН ассоциировался с преимущественной локализацией ишемических очагов в стратегических для когнитивных функций зонах: лобной, теменной, височной. Однако достоверные различия были получены только у пациентов, уже имеющих большой объем ишемического повреждения вещества головного мозга, что делает невозможным использование нейровизуализационных данных для ранней диагностики риска развития тяжелых СКН. Наиболее ранним прогностическим признаком может служить состояние ЦВР в различных сосудистых бассейнах. В настоящем исследовании установлена зависимость развития клинических вариантов СКН от состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах. Поскольку ЦВР является прямым отражением состояния церебральной перфузии и функционального компенсаторного резерва, такая зависимость, вероятно, свидетельствует о нарушении работы нейроваскулярных единиц и феномена рабочей гиперемии в определенных зонах мозга, значимых в когнитивном плане. При этом снижение перфузионных характеристик в СА, кровоснабжающих височно-теменные области и гипоталамус, сопровождается возникновением преимущественно амнестического типа когнитивных нарушений, а снижение перфузионных показателей одновременно в СА и ВББ, по-видимому, отражает более значимые нарушения кровоснабжения базальных ядер и подкорковых структур и ассоциировано с развитием когнитивных нарушений как амнестического, так и дизрегуляторного типа.

Известно, что концевые отделы артерий ВББ кровоснабжают задние отделы гипоталамуса, поэтому состояние ЦВР в ВББ, вероятно, играет буферную роль в развитии амнестического типа когнитивных нарушений. В то же время нарушение способности к поддержанию активной умственной деятельности и внимания, связанной со снижением ЦВР в ВББ, можно объяснить уменьшением перфузии стволовых структур.

Наибольший процент деменций в данном исследовании развился у пациентов с мультифункциональным амнестическим типом УКН, что подтверждает данные литературы о наиболее высоком риске конверсии этого варианта УКН в деменцию [42–44] и свидетельствует о большом вкладе нейродегенеративного процесса в генез когнитивных нарушений при ЦВЗ. В настоящее исследование изначально включали пациентов с наибольшей вероятностью ведущего цереброваскулярного патологического процесса. Однако наблюдение за пациентами и данные нейропсихологического обследования показали высокую вероятность сочетания СКН с нейродегенерацией, что лишним раз подчеркивает сложность дифференцирования и выявления «чистых» клинических форм заболевания. Безусловно, нейродегенеративный процесс – основная причина прогрессирования когнитивных нарушений, однако сосудистые изменения способствуют, во-первых, более раннему их дебюту [5, 7, 45], во-вторых, формированию и превалированию дизрегуляторного дефекта на раннем этапе заболевания [7, 45, 46], в-третьих, ускорению темпов когнитивного снижения (2–4 балла в год по КШОПС в сравнении с «чистой» формой СКН – 0,5–1,0 балл в год и «чистой» болезнью Альцгеймера – 3 балла в год, по данным литературы [45]). Поэтому для более избирательной и успешной терапии необходимо учитывать возможность сочетания СКН с нейродегенеративным процессом и проводить комплексное обследование, учитывающее нейропсихологический профиль когнитивного дефекта, эмоциональный статус пациента, данные нейровизуализационного обследования, кроме того, важно оценить и состояние ЦВР.

В проведенных ранее работах показана роль снижения вазодилаторного резерва и линейной скорости кровотока в развитии когнитивных нарушений, а также значение со-

стояния ЦВР как раннего признака когнитивного снижения [47, 48]. Однако зависимость клинических вариантов СКН от состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах не изучалась. В другом исследовании была отмечена необходимость изучения генотипа АПО Е4 у всех пациентов с ЦВЗ для предупреждения развития тяжелых когнитивных нарушений, а также дифференцированного проведения различных видов функциональной МРТ при отсутствии четких клинико-нейровизуализационных коррелятов с данными структурной МРТ [31, 34]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что функциональные изменения церебрального перфузионного резерва, измеряемые состоянием ЦВР, опережают морфологические изменения вещества мозга и могут служить ранним прогностическим признаком прогрессирования когнитивных нарушений при ЦВЗ, в том числе при сочетании с нейродегенерацией. Исследование ЦВР в данном случае является более простым и доступным методом, который может применяться на первом этапе скринингового обследования пациентов.

Установлена взаимосвязь клинической картины депрессии с преимущественной локализацией ишемических очагов в лобной области у пациентов с большим объемом ишемического повреждения. Однако в основном развитие депрессии у пациентов с ЦВЗ ассоциировалось со снижением ЦВР в СА, особенно слева, и сочетанным снижением ЦВР в СА и ВББ, что подтверждает данные литературы о связи депрессии с повреждением левого полушария [49], а также демпфирующую роль состояния перфузии в ВББ в развитии депрессии и когнитивных нарушений, указывая на общность патогенетических механизмов этих синдромов.

Заключение. Установлена связь частоты развития депрессии с локализацией ишемического повреждения в лобных долях и снижением ЦВР в каротидном бассейне слева, а также сочетанным снижением ЦВР в каротидном бассейне и ВББ, при котором нарушение перфузии в ВББ играет буферную роль. Выявлена зависимость нейропсихологического профиля когнитивных нарушений при ЦВЗ от снижения ЦВР в конкретном сосудистом бассейне, что может являться отражением преимущественного влияния сосудистого или нейродегенеративного процесса и служить основанием для проведения дифференцированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 256 с. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike* [Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 256 p.]
2. Rodrigue K.M. Contribution of Cerebrovascular Health to the Diagnosis of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2013;70(4):438–439.
3. 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.
4. 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.000000000000531.
5. Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(3):8–13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(3):8–13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-159
6. Неверовский ДВ, Случевская СФ, Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;5(2):38–42. [Neverovskii DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;5(2):38–42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411
7. Левин ОС. Современные подходы к диагностике и лечению смешанных деменций. *Трудный пациент.* 2014;(5):40–6. [Levin OS. Modern approaches to the diagnosis and treatment of mixed dementia. *Trudnyi patsient.* 2014;(5):40–6. (In Russ.)].
8. Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium medicum.* 2007; (8):72–9. [Levin OS. Dyscirculatory encephalopathy: current understanding of mechanisms of development and treatment. *Consilium medicum.* 2007;(8):72–9. (In Russ.)].
9. Яхно НН, Дамулин ИВ, Захаров ВВ. Дисциркуляторная энцефалопатия. Москва; 2000. 32 с. [Yakhno NN, Damulin IV, Zakharov VV. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya* [Dyscirculatory encephalopathy]. Moscow; 2000. 32 p.]
10. Korczyn AD, Vakhapova V. Is vascular cognitive impairment a useful concept? *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15;299(1–2):2–4. doi: 10.1016/j.jns.2010.05.029. Epub 2010 Jul 3.
11. Bangen KJ, Nation DA, Delano-Wood L, et al.

- Aggregate effects of vascular risk factors on cerebrovascular changes in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015 Apr;11(4):394-403.e1. doi: 10.1016/j.jalz.2013.12.025. Epub 2014 Jul 9.
12. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord.* 2001 Jan;62(1-2):77-91.
13. Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone modulators and depression. *Curr Opin Investig Drugs.* 2003 Jan;4(1):46-50.
14. Reul JM, Holsboer F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2002 Feb;2(1):23-33.
15. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Oct;57(10):925-35.
16. Fuchs E, Gould E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Eur J Neurosci.* 2000 Jul;12(7):2211-4.
17. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Dec 29;771:234-9.
18. Nibuya M, Morinobu S, Duman S. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci.* 1995 Nov;15(11):7539-47.
19. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry.* 2001 Aug 15;50(4):260-5.
20. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci.* 1999 Jun 15;19(12):5034-43.
21. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Apr 30;93(9):3908-13.
22. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport.* 1998 Jun 22;9(9):2023-8.
23. Bremner JD, Vithilingham M, Vermetten E, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry.* 2002 Feb 15;51(4):273-9.
24. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 1993 Jan;50(1):7-16.
25. Lai T, Payne ME, Byrum CE, et al. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry.* 2000 Nov 15;48(10):971-5.
26. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999 May 1;45(9):1085-98.
27. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015 Jul 16;523(7560):337-41. doi: 10.1038/nature14432. Epub 2015 Jun 1.
28. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012 Aug 15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
29. Iliff JJ, Nedergaard M. Is There a Cerebral Lymphatic System? *Stroke.* 2013 Jun;44(6 Suppl 1):S93-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.678698.
30. Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, et al. Impaired Glymphatic Perfusion After Strokes Revealed by Contrast-Enhanced MRI. A New Target for Fibrinolysis? *Stroke.* 2014 Oct;45(10):3092-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006617. Epub 2014 Sep 4.
31. Orr SK, Palumbo S, Bosetti F, et al. Unesterified docosahexaenoic acid is protective in neuroinflammation. *J Neurochem.* 2013 Nov;127(3):378-93. doi: 10.1111/jnc.12392. Epub 2013 Aug 28.
32. Doyle KP, Quach LN, Sole M, Buckwalter MS, et al. B-Lymphocyte-Mediated Delayed Cognitive Impairment following Stroke. *J Neurosci.* 2015 Feb 4;35(5):2133-45. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4098-14.2015.
33. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(4):11-8. [Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(4):11-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-11-18
34. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain.* 1984 Mar;107 (Pt 1):81-93.
35. Hama S, Yamashita H, Yamawaki S, Kurisu K. Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics.* 2011 Mar;11(1):68-76. doi: 10.1111/j.1479-8301.2011.00358.x.p
36. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни – что между нормальной и деменцией? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):94-8. [Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease: What is between health and dementia? *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(1):94-8. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-94-98
37. Suri S, Mackay CE, Kelly ME, et al. Reduced cerebrovascular reactivity in young adults carrying the APOE $\epsilon 4$ allele. *Alzheimers Dement.* 2015 Jun;11(6):648-57.e1. doi: 10.1016/j.jalz.2014.05.1755. Epub 2014 Aug 23.
38. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21 g
39. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Aug;149(2):351-6. _358 6
40. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke.* 2001 Jun;32(6):1318-22.8
41. Орлова ЯА, Агеев ФТ. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце. 2006; 5(2):65-9. [Orlova YaA, Ageev FT. Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, methods of assessment and pharmacological correction. *Serdise.* 2006;5(2):65-9. (In Russ.)].
42. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Clinics Community-Based Cohorts. *Arch Neurol.* 2009 Sep;66(9):1151-7. doi: 10.1001/archneurol.2009.106.
43. Захаров ВВ. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(2):5-10. [Zakharov VV. Moderate cognitive disorders as a multidisciplinary problem. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;2(2):5-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-77
44. Захаров ВВ. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):16-21. [Zakharov VV. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(2):16-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-376
45. Frisoni GB, Galluzzi S, Pantoni L, et al. The effect of white matter lesions on cognition in the elderly. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 Nov;3(11):620-7.
46. Ферстл Г, Мелике А, Вейхель К. Деменция. Москва: Медпресс-информ; 2010. 250 с. [Ferstl G, Melike A, Veikhel' K. *Dementsiya* [Dementia]. Moscow: Medpress-inform; 2010. 250 p.]
47. Гринько ЕВ. Церебральная гемодинамика и когнитивные функции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2008. [Grin'ko EV. Cerebral hemodynamics and cognitive function in patients with dyscirculatory encephalopathy. Autoref. diss. ... cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2008.]
48. Захарова НИ. Когнитивные нарушения сосудистого генеза у мужчин среднего возраста с хронической ишемией головного мозга (клинико-лабораторно-инструментальное сопоставление). Дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2013. [Zakharova NI. Cognitive disorders of vascular etiology in middle-aged men with chronic cerebral ischemia (clinical and laboratory-instrumental mapping). Diss. ... cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2013.]
49. Robinson RG, Szetela B. Mood changes following left hemisphere brain injury. *Ann Neurol.* 1981 May;9(5):447-53.

Поступила 20.11.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Шахметова О.А.¹, Синицина Т.М.²

¹Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹191186, Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8А; ²193015, Санкт-Петербург, улица Кирочная, 41

Междисциплинарный подход к лечению мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава с выраженным болевым синдромом

Цель исследования – изучение эффективности комплексного подхода к лечению краниомандибулярной дисфункции посредством изменения биомеханического паттерна движения ВНЧС путем введения ботулотоксина типа А (БТА) в жевательные мышцы.

Пациенты и методы. В исследование включено 20 пациентов в возрасте 18–45 лет с клиническими признаками мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Всем пациентам до и после лечения проводили магнитно-резонансную томографию ВНЧС и жевательных мышц, а также УЗИ и поверхностную электромиографию (ЭМГ) жевательных мышц.

Результаты. Выявлены значительное уменьшение болевого синдрома, улучшение взаимоотношения внутрисуставных элементов ВНЧС и изменение структуры жевательных мышц. Показатели ЭМГ приблизились к норме. Через 4–6 мес после лечения у большинства пациентов увеличилась амплитуда открывания рта (95%), уменьшилась боль в покое (85%), снизилась частота щелчков в ВНЧС (90%).

Заключение. В ведении пациентов с тяжелым хроническим болевым синдромом на фоне мышечно-суставной дисфункции ВНЧС необходимо участие ортодонта с целью коррекции нарушений прикуса, а также невролога для коррекции локального миофасциального болевого синдрома.

Ключевые слова: краниомандибулярная дисфункция; мышечно-суставная дисфункция височно-нижнечелюстных суставов; прозопалгия мышечного генеза; ботулотоксин типа А; ультразвуковое исследование жевательных мышц; магнитно-резонансная томография; поверхностная электромиография.

Контакты: Ольга Абдулловна Шахметова; olga_shahmetova@mail.ru

Для ссылки: Шахметова ОА, Синицина ТМ. Междисциплинарный подход к лечению мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава с выраженным болевым синдромом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):46–49.

A multidisciplinary approach to treating musculoarticular dysfunction of the temporomandibular joint with obvious pain syndrome Shakhmetova O.A.¹, Sinitsina T.M.²

¹«SOGAZ» International Medical Center, Saint Petersburg, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹8A, Malaya Konyushennaya St., Saint Petersburg 191186; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 193015

Objective: to investigate the efficiency of an integrated approach to treating craniomandibular dysfunction, by changing the biomechanical temporomandibular joint (TMJ) movement pattern via botulinum toxin type A injection into the masticatory muscles.

Patients and methods. The investigation enrolled 20 patients aged 18–45 years with clinical signs of muscular-articular dysfunction of the TMJ. Before and after treatment, all the patients underwent magnetic resonance imaging of the TMJ and masticatory muscles, as well as ultrasonography and surface electromyography (EMG) of the masticatory muscles.

Results. There was a significant reduction in pain syndrome, an improvement in the relationship of intra-articular TMJ elements, and a change in the structure of the masticatory muscles. The EMG indices were near-normal. Four-six months after treatment, the majority of patients showed an increase in the amplitude of mouth opening (95%), reductions in resting pain (85%) and in the frequency of TMJ clicking (90%).

Conclusion. The management of patients with severe chronic pain syndrome in the presence of muscular-articular dysfunction of the TMJ requires the participation of an orthodontist to correct malocclusion and a neurologist to treat local myofascial pain syndrome.

Keywords: craniomandibular dysfunction; musculoarticular dysfunction of the temporomandibular joints; muscular prosopalgia; botulinum toxin type A; masticatory muscle ultrasonography; magnetic resonance imaging; surface electromyography.

Contact: Olga Abdullovna Shakhmetova; olga_shahmetova@mail.ru

For reference: Shakhmetova OA, Sinitsina TM. A multidisciplinary approach to treating musculoarticular dysfunction of the temporomandibular joint with obvious pain syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):46–49.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-46-49>

Мышечно-суставная дисфункция височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС), или краниомандибулярная дисфункция, по данным разных авторов, встречается в 11–44%

случаев [1, 2]. Многие исследователи выделяют фактор окклюзии как ведущий при этой патологии [3, 4]. Прозопалгией мышечного генеза страдает до 70% пациентов с дисфунк-

цией ВНЧС [5]. Купировать болевой синдром нестероидными противовоспалительными препаратами у таких пациентов удастся лишь на непродолжительное время, а постоянное использование этих препаратов неэффективно и приводит к хронизации боли и ухудшению качества жизни. Оклюзионная терапия также не всегда бывает успешной. Во все большем числе исследований указывается на роль гипертонуса жевательных мышц в развитии дисфункции ВНЧС [6]. Одним из способов коррекции гипертонуса мышц является введение в пораженную мышцу ботулотоксина типа А (БТА) [7].

Цель исследования — изучение эффективности лечения краниомандибулярной дисфункции посредством изменения биомеханического паттерна движения ВНЧС путем введения БТА в жевательные мышцы.

Пациенты и методы. В исследование включено 20 пациентов с клиническими признаками дисфункции ВНЧС и прозопалгией мышечного генеза в возрасте от 18 до 45 лет. Пациенты предъявляли жалобы на боль, щелчки в области ВНЧС и ограниченные открывания рта.

При клиническом обследовании определяли амплитуду и траекторию движения нижней челюсти, проводили аускультацию ВНЧС и пальпацию жевательных мышц. Для определения личностной и ситуационной тревожности использовали шкалу Спилберга—Ханина. Для визуализации жевательных мышц и определения взаимоотношения внутрисуставных элементов всем пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) ВНЧС. Для контроля функционального состояния жевательных мышц до и после лечения использовали поверхностную электромиографию (ЭМГ), которую осуществляли с помощью портативного электромиографа. После завершения исследования оценивали стандартизированные показатели ЭМГ.

На первом (ортодонтическом) этапе лечения пациентам изготавливали гладкую жесткую капу на нижнюю челюсть, которую они должны были использовать днем по 4 ч, а также на протяжении всей ночи в течение 2 нед. По прошествии этого срока на капу наносили окклюзионные накладки из быстротвердеющей пластмассы, что позволяло стабилизировать нижнюю челюсть в лечебном положении, которое



Рис. 1. Инъекция БТА в *m. pterygoideus lateralis*



Рис. 2. Инъекция БТА в *m. pterygoideus medialis*



Рис. 3. Инъекция БТА в *m. masseter*

использовали результаты клинического осмотра. Классическую схему инъекций в данную мышцу изменяли в зависимости от расположения триггерных точек (рис. 3). Для введения БТА в эту поверхностно расположенную мышцу навигации не требовалось. Доза ксеомина составляла 15–20 ед.

определялось по данным МРТ ВНЧС и соответствовало передне-нижнему симметричному положению суставных головок ВНЧС. Такое лечение проводилось для декомпрессии ВНЧС. Пациенты использовали капу 24 ч в сутки. В процессе лечения окклюзионные накладки корректировали для изменения положения нижней челюсти. Необходимость и частота таких коррекций зависели от динамики клинических данных: щелчков в ВНЧС, амплитуды открывания рта, болевого синдрома. На первых этапах лечения пациенты посещали врача раз в 2–3 нед. Длительность использования окклюзионной каппы в среднем составила $5,1 \pm 0,32$ мес.

Важным этапом лечения пациентов с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС в нашем исследовании была локальная релаксация заинтересованных мышц путем введения в них БТА под контролем УЗИ. Инъектируемые мышцы: *m. pterygoideus lateralis*, *m. pterygoideus medialis*, *m. masseter*, *m. temporalis*. Протокол манипуляции составляли индивидуально для каждого пациента. Учитывали заинтересованные мышцы, степень их напряжения, интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, паттерн движения нижней челюсти, результаты МРТ. Суммарная доза БТА (ксеомин) составила 100 ед. Дозу подбирали согласно рекомендациям [8].

Введение БТА в *m. pterygoideus lateralis* проводили под контролем УЗИ. Доза ксеомина составила 15–30 ед. Местом введения иглы была точка, расположенная приблизительно на 3 см кпереди от козелка по нижнему краю скуловой кости (рис. 1).

Инъекция в *m. pterygoideus medialis* проводилась с использованием ЭМГ-навигации. Доза ксеомина составляла 10–20 ед. Иглу вводили в области угла нижней челюсти и продвигали вглубь параллельно внутренней поверхности нижней челюсти (рис. 2). Для выбора мест инъекции (обычно три точки) в *m. masseter*

Таблица 1. Показатели ЭМГ до и после лечения

ЭМГ-индексы, %	До лечения	После лечения
Рос temp	70,92±4,03	83,5±0,89*
Рос mass	72,44±3,11	84,7±1,83*
Рос med	71,68±3,16	81,9±1,54*
ASIM	4,44±7,05	1,54±2,1*
ATTIV	-19,69±6,97	2,7±1,56*
TORQ	2,67±4,32	-0,064±1,96*
ИМПАКТ	93,29±8,18	118,2±6,18*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – p<0,05.

Таблица 2. Количество локальных уплотнений до и после лечения по данным МРТ ВНЧС (M±m)

Мышца	Количество гипоинтенсивных МР-участков до лечения	Количество гипоинтенсивных МР-участков после лечения
<i>M. masseter dexter</i>	1,85±0,12	0,73±0,28*
<i>M. masseter sinister</i>	1,89±0,14	0,68±0,23*
<i>M. pterygoideus lateralis dexter</i> (нижний пучок)	3,18±0,16	1,28±0,23*
<i>M. pterygoideus lateralis sinister</i> (нижний пучок)	3,21±0,17	0,95±0,25*
<i>M. pterygoideus lateralis dexter</i> (верхний пучок)	1,26±0,11	0,36±0,18*
<i>M. pterygoideus lateralis sinister</i> (верхний пучок)	1,89±0,1	0,32±0,14*
<i>M. pterygoideus medialis dexter</i>	2,95±0,16	1,16±0,28*
<i>M. pterygoideus medialis sinister</i>	1,87±0,15	1,05±0,28*

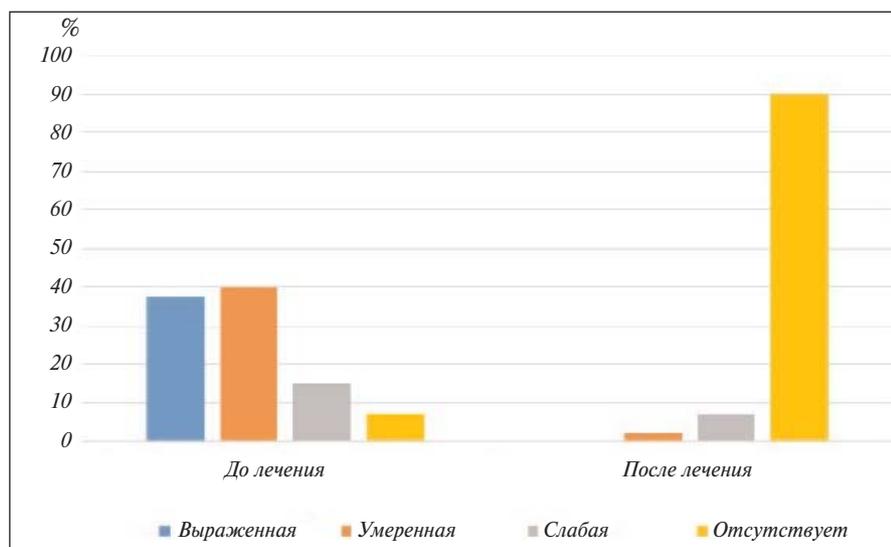


Рис. 4. Болезненность при пальпации *m. masseter* до и после лечения

Инъекции БТА в *m. temporalis* проводили при получении клинических данных о ее заинтересованности (боль при пальпации, гипертрофия). Количество точек введения препарата – от 1 до 3. Суммарная доза ксеомина – 5–15 ед.

Результаты. Под влиянием лечения у большинства пациентов отмечались уменьшение или полная редукция щелчков в ВНЧС (71,4%), увеличение амплитуды открывания рта (95,6%).

Хотя выявлено достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов дисфункции ВНЧС, болевой симптом, вызванный гипертонусом жевательных мышц, в результате которого сформировались триггерные точки, значительно ухудшал качество жизни и приводил к увеличению числа жалоб пациентов. Боль была связана с ранее компенсированной перегрузкой мышечного комплекса: в результате резкого изменения окклюзионных контактов и пассивного растяжения жевательных мышц возникал мио-

статический рефлекс, который выражался в увеличении тонуса жевательных мышц и срыве компенсаторного механизма, что обусловило переход латентных триггерных точек в активные и как следствие – появление миофасциального болевого синдрома. Этим же, по-видимому, объясняется и наличие жалоб на периодическую головную боль (19,8%), мигрирующие болевые ощущения в области лица, шеи и ВНЧС (14,3%) при безболезненной пальпации ВНЧС.

Среди побочных явлений терапии БТА отмечено лишь возникновение микрогематом в местах инъекций. Наиболее часто (до 90%) данное осложнение наблюдалось при инъекции в височную мышцу. Других побочных эффектов и осложнений терапии не отмечено.

Через 4–6 мес после лечения у большинства пациентов (95%) зафиксировано увеличение амплитуды открывания рта. У 85% обследованных уменьшилась боль в покое, у 90% снизилась частота щелчков в ВНЧС. При пальпации жевательных мышц определялось уменьшение интенсивности болевых ощущений (см. рис. 3). Произошло значительное улучшение стандартизированных показателей ЭМГ (табл. 1). При МРТ ВНЧС выявлено достоверное уменьшение количества локальных уплотнений (табл. 2). При повторном измерении диаметра брюшка *m. masseter* в 45% случаев наблюдалось уменьшение его диаметра (рис. 4), что связано с пресинаптической блокадой части двигательных единиц и редукцией вследствие этого гипертрофии мышечных волокон. Подобных изменений в *m. pterygoideus lateralis* и *m. pterygoideus medialis* не наблюдалось.

Приводим описание клинического случая.

Пациентка К., 16 лет, обратилась на кафедру стоматологии общей практики с жалобами на ограничение открывания рта, спонтанно возникающую боль в области правого и левого ВНЧС, иррадиирующую в правый и левый висок, головную боль, затрудненное жевание, появившееся 7 дней назад. Из анамнеза известно, что ранее отмечались щелчки в правом и левом ВНЧС при широком открывании рта. Объективно: зубочелюстная аномалия II класса (по Энгля), I подкласс, ширина открывания рта – 20 мм, девиация нижней челюсти влево, щелчки в ВНЧС не аускультуются. Выраженная болезненность при пальпации *m. masseter* и *m. pterygoideus lateralis*, слабая при пальпации *m. temporalis*. По данным МРТ: полное переднее смещение суставного диска правого и левого ВНЧС без вправления, гипомобильность сустава, наличие множественных гипоинтенсивных МР-участков в *m. masseter*, *m. pterygoideus lateralis* и *m. pterygoideus medialis*, наличие небольшого количества внутрисуставного выпота в правом и левом ВНЧС, начальные дегенеративные изменения суставных головок нижней челюсти и суставных дисков правого и левого ВНЧС.

Назначено лечение: нимесулид 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней, хондроитина сульфат 2 раза в день, 500 мг, 6 мес. Лечебная гимнастика: по 30 раз в день (утром и вечером) медленное открывание и закрывание рта с максимально возможной амплитудой из положения «стык в стык» центральных зубов. Сплит-терапия (окклюзионная шина) – 7 нед. В результате сплит-терапии появились щелчки в правом ВНЧС, девиация нижней челюсти влево, сохранялась выраженная болезненность при пальпации жевательных мышц *m. masseter* и *m. pterygoideus lateralis* и слабая – при пальпации *m. temporalis*; в то же время амплитуда открывания рта увеличилась до 36 мм.

Направлена к неврологу для купирования миофасциального болевого синдрома. Через 20 нед после введения БТА

(ксеомин): амплитуда открывания рта – 43 мм, девиация нижней челюсти отсутствует, щелчки в ВНЧС не аускультуются, жевательные мышцы при пальпации безболезненны. При МРТ после лечения определялись редукция смещения суставных дисков в правом и левом ВНЧС и уменьшение числа и толщины гипоинтенсивных МР-участков.

В связи с молодым возрастом пациентки и отсутствием ортопедических конструкций в полости рта для улучшения статической и динамической окклюзии было проведено ортодонтическое лечение. Через 19 мес после начала лечения с использованием несъемной ортодонтической техники не отмечалось клинических признаков дисфункции ВНЧС. Получен стабильный положительный результат. Успех лечения связан с устранением выраженной зубочелюстной аномалии, в значительной мере повлиявшей на возникновение и развитие дисфункции. Кроме того, немаловажную роль при этом сыграли молодой возраст пациентки и отсутствие выраженных дегенеративных изменений в ВНЧС.

Закключение. Таким образом, лечение пациентов с тяжелым хроническим болевым синдромом на фоне мышечно-суставной дисфункции ВНЧС дает положительный результат при междисциплинарном подходе. Необходимо участие ортодонта с целью коррекции проблем прикуса, с одной стороны, и невролога для коррекции локального миофасциального болевого синдрома и механизмов центральной сенситизации, с другой. При междисциплинарном подходе к лечению установлено значительное улучшение: редукция болевого синдрома, увеличение объема активных движений в ВНЧС, формирование близкого к физиологическому паттерна движения нижней челюсти, регресс смещения диска ВНЧС, нормализация стандартизированных показателей ЭМГ. После введения БТА по данным МРТ обнаружено полное или частичное обратное развитие гиперэхогенных мышечных зон.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Kanter RJ, Truin GJ, Burgersdijk RC, et al. Prevalence in the Dutch adult population and a meta-analysis of signs and symptoms of temporomandibular disorder. *J Dent Res.* 1993 Nov;72(11):1509-18.
2. Goulet JP, Lavigne GJ, Lund JP. Jaw pain prevalence among French-speaking Canadians in Quebec and related symptoms of temporomandibular disorders. *J Dent Res.* 1995 Nov; 74(11):1738-44.
3. Силин АВ. Проблемы диагностики, профилактики и лечения морфофункциональных нарушений в височно-нижнечелюстных суставах при зубочелюстных аномалиях. Дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2007. 215 с. [Silin AV. Problems of diagnosis, prevention and treatment of morphological and functional disturbances in the temporomandibular joints of dentoalveolar anomalies. Diss. ... doct. med. sci. Saint-Petersburg; 2007. 215 p.]
4. Фадеев РА, Кудрявцева ОА, Польшикова ИВ. Выявление окклюзионных нарушений и подготовка к их устранению у пациентов с дисфункциями височно-нижнечелюстных суставов. Дентал Юг. 2008;(7):44-6. [Fadeev RA, Kudryavtseva OA, Pol'shchikova IV. Detection of occlusal disorders and preparation for their elimination in patients with dysfunction of the temporomandibular joints. *Dental Yug.* 2008;(7):44-6. (In Russ.)].
5. Орлова ОР, Мингазова ЛР, Вейн АМ. Лицевые боли мышечной природы: клинико-физиологические особенности и лечение ботулотоксином типа А (диспорт). В кн.: Тезисы докладов Российской научно-практической конференции «Клинические и теоретические аспекты острой и хронической боли». Нижний Новгород; 2003. С. 113-5. [Orlova OR, Mingazova LR, Vein AM. Facial pain muscle nature: clinical and physiological features and treatment with botulinum toxin type A (Dysport). In: *Tezisy dokladov Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*
6. Ураков АЛ, Соихер МИ, Соихер МГ, Решетников АП. Хроническая лицевая боль, связанная с гипертонусом жевательных мышц. Российский журнал боли. 2014;(2):22-5. [Urakov AL, Soikher MI, Soikher MG, Reshetnikov AP. Chronic facial pain associated with hypertonicity of the masticatory muscles. *Rossiiskii zhurnal boli.* 2014;(2):22-5. (In Russ.)].
7. Al-Ahmad HT, Al-Qudah MA. The treatment of masseter hypertrophy with botulinum toxin type A. *Saudi Med J.* 2006 Mar;27(3):397-400.
8. Jost W, Valerius KP. Pictorial Atlas of Botulinum Toxin Injection: Dosage, Localization, Application. 1st edition. Quintessence Pub Co; 2008. 264 p.

Поступила 1.04.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{2,3}, Стаховская Л.В.⁴, Федотова Л.Э.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ²Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Долгопрудный, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ^{2,4}117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9

Хемореактомный анализ молекул тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорида и бенфотиамин

Цель исследования – анализ взаимодействий, которые могли бы указать на потенциальные фармакологические свойства молекул тиамин, тиамин дисульфида и др.

Материал и методы. Проведено моделирование свойств тиамин дисульфида (бистиамин) в сравнении с контрольными молекулами – тиамин гидрохлоридом и бенфотиамин. Исследование выполнено с использованием хемореактомного моделирования – новейшего направления постгеномной фармакологии.

Результаты и обсуждение. Хемореактомный анализ показал, что тиамин дисульфид может ингибировать молекулярные рецепторы, вовлеченные в регуляцию артериального давления: адренорецепторы, рецепторы вазопрессина, ангиотензина. Тиамин дисульфид в большей степени, чем бенфотиамин, может ингибировать обратный захват серотонина, повышать уровень серотонина, ингибировать рецептор бензодиазепина и обратный захват дофамина, усиливать высвобождение ацетилхолина в нейронах. Эти молекулярные эффекты соответствуют седативному и противосудорожному профилю действия тиамин дисульфида. Моделирование указало на существование у тиамин дисульфида нейропротекторного, противовоспалительного, нормолипидемического и противоопухолевого действия.

Заключение. Результаты моделирования подтверждаются имеющимися данными клинических и экспериментальных исследований и указывают на практически не исследованные молекулярные механизмы действия тиамин дисульфида, бенфотиамин и тиамин гидрохлорида.

Ключевые слова: тиамин дисульфид; тиамин гидрохлорид; бенфотиамин; хемоинформатика; биоинформатика; системная фармакология.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Стаховская ЛВ, Федотова ЛЭ. Хемореактомный анализ молекул тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорида и бенфотиамин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):50–57.

Chemoreactomic analysis of thiamine disulfide, thiamine hydrochloride, and benfotiamine molecules

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,3}, Stakhovskaya L.V.⁴, Fedotova L.E.^{1,2}

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 (State University), Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia; ⁴N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000; ^{2,4}1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ³9, Institutskiy Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700

Objective: to analyze the interactions that could indicate the potential pharmacological properties of the molecules of thiamin, thiamine disulfide, and others.

Material and methods. The investigators simulated the properties of thiamine disulfide (bistiamin) versus those of the reference molecules of thiamin hydrochloride and benfotiamine. The study was performed using chemoreactomic simulation that is the newest area in post-genome pharmacology.

Results and discussion. Chemoreactomic analysis has shown that thiamine disulfide can inhibit the molecular receptors involved in blood pressure regulation: adrenoceptors, vasopressin receptor, and angiotensin receptor. Thiamine disulfide can inhibit the reuptake of serotonin, increase its levels, inhibit benzodiazepine receptor and dopamine reuptake, and enhance neuronal acetylcholine release to a large extent than benfotiamine. These molecular effects are consistent with the sedative and anticonvulsant action profile of thiamine disulfide. Simulation has indicated that thiamine disulfide has neuroprotective, anti-inflammatory, normolipidemic, and antitumor activities.

Conclusion. The simulation results are confirmed by the available clinical and experimental findings and indicate the virtually unstudied molecular mechanisms of action of thiamine disulfide, benfotiamine, and thiamin hydrochloride.

Keywords: thiamine disulfide; thiamine hydrochloride; benfotiamine; chemoinformatics, bioinformatics, systems pharmacology.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, Fedotova LE. Chemoreactomic analysis of thiamine disulfide, thiamine hydrochloride, and benfotiamine molecules. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(2):50–57.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-50-57>

Витамин В₁ (тиамин и его производные) широко используется в неврологии. Первый опыт клинического применения витамина В₁ — терапия тяжелых авитаминозов В₁ (синдром Корсакова, болезнь бери-бери и др.), сопровождающихся потерей памяти и периферической полиневропатией. Было установлено, что длительная недостаточная обеспеченность витамином В₁ приводит не только к снижению памяти на ближайшие события, но и к бессоннице, офтальмоплегии, беспокойству, судорогам, головной боли. Стало известно, что специфическая неврологическая симптоматика у пациентов с алкоголизмом во многом обусловлена именно дефицитом витамина В₁ [1].

В пище витамин В₁ представлен преимущественно в виде тиамин и его фосфорилированных форм — тиамин трифосфата и тиамин пирофосфата. Последний является важным кофактором многих белков. Основным механизмом биологического действия витамина В₁ является участие тиамин пирофосфата как кофактора в ферментах, ответственных за метаболизм аминокислот и синтез АТФ.

Проведенный нами ранее анализ показал, что взаимодействие тиамин (в виде кофактора тиамин пирофосфата) со специфическими белками человека характеризуется четырьмя основными направлениями: *энергетический метаболизм клетки и синтез АТФ* (митохондрия, митохондриальная α -кетоглутарат дегидрогеназа, цикл Кребса, пируват дегидрогеназа, оксоглутарат дегидрогеназа, связывание иона магния); *метаболизм углеводов* (глюкозы, транскетолазы, гликолиз), *жиров* (α -окисление жирных кислот), *аминокислот* (катаболизм аминокислот с разветвленной цепью); *кровотворение* (транспорт фолатов, дифференцировка клеток при гемопоэзе); *нейробиологические роли* (активация синтеза миелиновой оболочки, активация сигнального пути рецептора аденозина, метаболизм аденозина, развитие пирамидальных нейронов, таламуса, гиппокампа, стриатума, коры мозжечка) [2].

Для восполнения потребности в витамине В₁ используются собственно тиамин и такие его синтезированные производные, как тиамин гидрохлорид, пиритиамин, ацетилтиамин, ацефуртиамин, беклотиамин, фурсултиамин, сульбутиамин, бенфотиамин, винтиамол, тиамин дисульфид и др. Данные формы витамина В₁ отличаются как по биодоступности и устойчивости, так и по накоплению в различных тканях, жидкостях организма, проникновению через гематоэнцефалический барьер, скорости преобразования в коферментную форму. Такие формы тиамин, как тиамин гидрохлорид, тиамин дисульфид, пиритиамин, при пероральном применении интенсивнее накапливаются в тканях мозга в отличие от бенфотиамин [3]. Бенфотиамин, наоборот, более интенсивно накапливается в крови и печени [4].

В какой бы форме витамин В₁ не поступал в организм, биологическое действие осуществляется, в конечном счете, именно молекулой тиамин и его фосфат-производных (прежде всего тиамин пирофосфата). Однако следует отметить, что взаимодействие тиамин пирофосфата в качестве

кофактора с белками является далеко не единственным способом реализации нейробиологических эффектов тиамин и его производных. Молекулы тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорид и бенфотиамин также могут взаимодействовать с другими белками человека, которые не нуждаются в тиамин-пирофосфатном кофакторе.

Цель исследования — анализ взаимодействий, которые могли бы указать на потенциальные фармакологические свойства молекул тиамин, тиамин дисульфида и др.

Материал и методы. Представлены результаты моделирования свойств тиамин дисульфида (бистиамин) в сравнении с контрольными молекулами — тиамин гидроксидом и бенфотиамином. Исследование проводилось с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия того или иного сходства химической структуры) и, связываясь с теми или иными белками протеома, оказывает соответствующее данному препарату действие (как позитивное, так и негативное) [5]. Совокупность имеющихся данных о взаимодействии с белками протеома позволяет сделать обоснованные выводы о потенциальных эффектах молекул тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорид и бенфотиамин.

Анализ фармакологических «возможностей» тиамин дисульфида и молекул сравнения проведен на основе хемоинформационного подхода [6–9], т. е. сравнения химической структуры молекул со структурами миллионов других молекул, свойства которых известны [10].

Результаты и обсуждение. С помощью хемоинформационного анализа были проведены сравнения химической структуры тиамин дисульфида с молекулами в базе данных метаболома человека (Human Metabolome Database, HMDB) и с молекулами в базах данных лекарственных средств. В качестве модели метаболома человека использовались более 40 000 соединений, приведенных в HMDB [11].

Анализ схожих с тиамин дисульфидом молекул показал, что за исключением тиамин и простых производных тиамин (тиамин фосфат, тиамин пирофосфат, тиамин нитрат и др.) все остальные известные молекулы метаболома человека находились на весьма значительном «химическом расстоянии» (d_{χ}) от молекулы тиамин дисульфида ($\geq 0,5$) и от молекулы бенфотиамин ($\geq 0,6$). Таким образом, с точки зрения структуры молекул в метаболоме человека тиамин дисульфид, тиамин гидрохлорид и бенфотиамин являются «уникальными» молекулами.

Результаты хемореактомного моделирования свойств молекулы тиамин дисульфида и бенфотиамин

Хемореактомное моделирование показало, что тиамин дисульфид может взаимодействовать с рядом молекулярных рецепторов, вовлеченных в регуляцию артериального давления (АД): адренорецепторами, рецепторами вазопрес-

Таблица 1. *Эффекты тиамин дисульфида в отношении различных типов рецепторов нейротрансмиттеров (по данным хемореактного моделирования)*

Активность	Константа	Единица измерения константы	Тиамин дисульфид	Бенфотиамин	Ошибка
Сродство к рецептору серотонина 5HT1 человека	Ki	нМ	206	606	55,49
Ингибирование обратного захвата серотонина транспортером SERT человека	IC ₅₀	нМ	780	1474	387
Изменение уровня серотонина (5HT) в головном мозге крыс после введения 1 мг/кг	—	%	3,25	-13,02	-4,0
Ингибирование связывания диазепама бензодиазепиновым рецептором крыс	IC ₅₀	нМ	683	1960	781
Сродство к рецептору бензодиазепамина человека с использованием [3H] диазепама в качестве радиолиганда	Ki	нМ	311	1824	972
Вытеснение спиперона из D3-дофаминового рецептора человека	Ki	нМ	306	678	347
Ингибирование транспортера обратного захвата дофамина в клетках человека	IC ₅₀	нМ	137,9	236	17
Сродство к мускариновому рецептору M2 человека	Ki	нМ	319,6	756,8	270
Сродство к мускариновому рецептору M1 человека	Ki	нМ	169,4	1057	168
Усиление высвобождения ацетилхолина в мозге крыс	—	%	87,59	46,09	83
Антагонизм к рецептору брадикинина V ₁ человека при обработке клеток ИЛ1β как ингибирование DAKD-индуцированной мобилизации кальция	IC ₅₀	нМ	797	10 285	742
Антагонизм к глутаматному рецептору mGluR5 человека при концентрации 30 мкМ	—	%	40,56	17,73	37
Мышечная релаксация, оцененная на вращающейся платформе у мышей при пероральном введении	ED ₅₀	мг/кг	20,53	37,95	51
Противосудорожная активность в тесте максимального электрошока у мышей	ED ₅₀	мг/кг	27,19	46,89	32
Ингибирование отложений β-амилоида в клетках Н ₄ в культуре	IC ₅₀	нМ	873,8	5323	2104

Примечание. ИЛ – интерлейкин; IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования (показатель эффективности лиганда при ингибирующем биохимическом или биологическом взаимодействии); ED₅₀ – концентрация, вызывающая полумаксимальный эффект.

сина, ангиотензина (табл. 1). Константа ингибирования (Ki), например, рецепторов вазопрессина V_{1a} человека составила 96 нМ для тиамин дисульфида и 885 нМ для бенфотиамина, что соответствует более высокому (в 9 раз, или 885:96) сродству тиамин дисульфида к данной разновидности рецепторов по сравнению с бенфотиамином. Результаты моделирования связывания тиамин дисульфида указанными рецепторами подтверждаются результатами моделирования его экспериментальных эффектов: ингибирование накопления норадреналина в срезах мозга мышей, снижение АД у крыс (на 1,9 мм рт. ст.) и кошек (на 13 мм рт. ст.).

Данные клинических и экспериментальных исследований показывают, что дефицит тиамин стимулирует развитие гипертензии легочной артерии [12]. В частности, исследова-

ние 12 пациентов с глюкозотолерантностью показало, что прием гипердоз тиамин (300 мг/сут, 6 нед) сопровождался достоверным снижением диастолического АД (с 71,4±7,4 до 67,9±5,8 мм рт. ст.; p=0,005) и тенденцией к снижению систолического АД (с 120,7±15,3 до 116,5±11,0; p=0,06) [13].

Хемореактное моделирование эффектов взаимодействия тиамин дисульфида с различными рецепторами нейротрансмиттеров показало, что по сравнению с бенфотиамином он в 2 раза активнее может ингибировать обратный захват серотонина, на 3,25% интенсивнее повышать уровень серотонина, в 6 раз более выражено подавлять выработку рецептора бензодиазепамина (Ki – 311 нМ для тиамин и 1824 нМ для бенфотиамина), ингибировать обратный захват дофамина, синтез рецепторов брадикинина и глутамата, усиливать

Таблица 2. Эффекты тиамин дисульфида в отношении показателей липидного профиля крови (по данным хемореактного моделирования)

Активность	Константа	Единица измерения константы	Тиамин дисульфид	Бенфотиамин	Ошибка
Ингибирование ацил-КоА: холестерин ацилтрансферазы АСАТ в культуре макрофагов	IC ₅₀	нМ	399	989	2079
Ингибирование ацил-КоА-синтетазы FATP1 человека	IC ₅₀	нМ	542,7	4093	467
Усиление активности рецептора PPAR γ человека	EC ₅₀	нМ	514	4793	2532
Усиление активности рецептора PPAR γ человека	—	%	84,09	48,7	204
Усиление активности рецептора PPAR γ человека с использованием люциферазы	EC ₅₀	нМ	920	1674	1466
Изменение уровня общего холестерина при кормлении крыс смесью холестерина (1,5%) и арахисового масла (5,5%)	—	%	-59,2	-25,39	46
Изменение уровня ЛПНП у самок крыс линии Zucke с ожирением при использовании дозы 100 мг/кг/сут	—	%	-44,89	-19,62	1,3
Антиоксидантная активность как концентрация АФК при 100 мкМ	—	%	45,17	14,56	47

Примечание. АФК – активные формы кислорода.

высвобождение ацетилхолина (см. табл. 1). Все эти эффекты соответствуют седативному и противосудорожному профилю действия тиамин дисульфида и подтверждены в экспериментах (тест на вращающейся платформе, противосудорожная активность в тесте с электрошоком).

По данным экспериментальных исследований, дефицит тиамин в организме ассоциирован с повышением судорожной готовности ЦНС [14]. Данный эффект связан, в частности, с поражением тканей мозга, возникающим при экспериментальном воспроизведении дефицита тиамин [15], что приводит не только к повышению судорожной готовности ЦНС, но и к тяжелым нарушениям обучения [16], в частности у детей [17].

Представленные в табл. 1 результаты хемореактного моделирования позволяют предположить, что противосудорожный эффект тиамин дисульфида связан, в частности, с его нейропротекторным действием (ингибированием отложения β -амилоида в клетках; IC₅₀ – 874 нМ для тиамин дисульфида и 5323 нМ для бенфотиамин, т. е. тиамин дисульфид в 6,1 раза активнее, или в соотношении 5323/874, ингибирует отложение амилоида). Нейропротекторное действие тиамин дисульфида обусловлено, во-первых, усилением высвобождения ацетилхолина в мозге (на 87,6%) и, во-вторых, антагонизмом к глутаматному рецептору mGluR5 (подавление на 40,6%).

Известно, что избыточная экспрессия и, следовательно, активность глутаматного рецептора mGluR5 ассоциирована с усилением отложения β -амилоида в экспериментальной модели болезни Альцгеймера (БА) [18]. При дефиците тиамин происходит повышение уровня внеклеточного глутамата [19, 20], что усиливает повреждение нервной ткани у пациентов. При дефиците тиамин также снижается выработка ацетилхолина в мозге [21], что ускоряет нейродегене-

ративные изменения при деменциях.

Результаты хемореактного моделирования указали на возможный противовоспалительный эффект и тиамин дисульфида, и бенфотиамин. Противовоспалительная активность тиамин дисульфида связана, по-видимому, со снижением синтеза/секреции белка острой фазы фактора некроза опухоли р (ФНО α) и, соответственно, со снижением экспрессии провоспалительного фактора транскрипции NF-карраВ, опосредующего эффекты ФНО α . При моделировании экспериментальных эффектов тиамин дисульфид ингибировал стимулированную липополисахаридом экспрессию ФНО α на 10,9%, в то время как бенфотиамин – не более чем на 1,3%. IC₅₀ для ингибирования продукции ФНО α в Th1-лимфоцитах человека была почти в 3 раза меньше для тиамин дисульфида (1305 нМ), чем для бенфотиамин (3676 нМ), что определяет более выраженный (в 2,8 раза) провоспалительный эффект тиамин дисульфида по сравнению с бенфотиамином.

Данные экспериментальных исследований подтверждают провоспалительное влияние дефицита витамина В₁ и, наоборот, существование противовоспалительных эффектов тиамин. В модели сепсиса, воспроизведенного посредством повреждения слепой кишки, уровни ФНО α и белка-аттрактанта моноцитов (MCP-1) в перитонеальной жидкости были достоверно выше при дефиците тиамин [22]. Исследования на моделях отека и гранулемы позволили установить дозозависимый противовоспалительный и обезболивающий эффект тиамин в дозах 50, 100 и 125 мг/кг [23].

Результаты хемореактного моделирования указывают на положительное влияние тиамин дисульфида на показатели липидного профиля крови (табл. 2), что связано, во-первых, с ингибированием тиамин дисульфидом ферментов липидного метаболизма (ацил-КоА: холестерин

Таблица 3. *Противоопухолевые эффекты тиамин дисульфида (по данным хемореактомного моделирования)*

Активность	Константа	Единица измерения константы	Тиамин дисульфид	Бенфотиамин	Ошибка
Ингибирование роста клеток PC3 рака простаты человека, 10 мкМ	GI	%	13,92	5,397	10
Подавление роста клеток KG1 острого миелолейкоза человека	GI	%	21,37	7,559	21
Противоопухолевая активность у мышей с имплантированными клетками аденокарциномы поджелудочной железы 03T/C	T/C	%	21,75	9,33	9,9
Подавление роста клеток Hep2 эпителиальной карциномы человека, 50 мкМ	GI	%	25,3	9,74	26
Ингибирование роста клеток SW620 рака толстой кишки человека, 50 мкМ	GI	%	31,16	13,53	4,3
Ингибирование роста клеток Colo205 аденокарциномы толстой кишки человека	GI ₅₀	нМ	535,7	291,6	206
Ингибирование роста клеток SK-MEL-5 меланомы человека	TGI ₅₀	нМ	6475	359,6	6542
Индукция апоптоза клеток DLD1 колоректальной аденокарциномы человека	EC ₅₀	нМ	290,6	492	295
Антипролиферативная активность в отношении клеток HCT116 колоректальной карциномы человека	EC ₅₀	нМ	428,5	1167	44
Подавление роста клеток C8166 острой Т-лимфобластной лейкемии человека	IC ₅₀	нМ	68,09	2239	537

Примечание. GI – ингибирование роста опухолевых клеток (в %); GI₅₀ – концентрация 50% ингибирования роста опухолевых клеток.

ацилтрансфераза ACAT, ацил-КоА-синтетаза FATP1) и, во-вторых, с активацией тиамин дисульфидом рецептора PPAR γ , играющего важную роль в метаболизме глюкозы и липидов. Показано также, что тиамин дисульфид может снижать уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Экспериментальные данные показывают, что высокие дозы тиамин противодействуют дислипидемии, возникающей в стрептозотоциновой модели сахарного диабета (СД) [24]. Дотация тиамин в экспериментах на модели СД способствует достоверному снижению уровня триглицеридов, холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности [25]. Клиническое исследование с участием пациентов с СД 2-го типа (n=60) показало, что прием тиамин в дозе 100 мг/сут в течение 6 мес приводил к достоверному снижению уровня общего холестерина (p=0,03) [26].

Результаты хемореактомного моделирования выявили противоопухолевые эффекты тиамин дисульфида (табл. 3). Установлено, что тиамин дисульфид может намного эффективнее, чем бенфотиамин, ингибировать рост клеток PC3 рака простаты (на 13,92% против 5,39%), клеток KG1 острого миелолейкоза человека (на 21,37% против 7,56%), аденокарциномы поджелудочной железы 03T/C (на 21,75% против 9,33%).

Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что тиамин дисульфид, тиамин гид-

рохлорид и бенфотиамин могут характеризоваться противоопухолевыми эффектами. Пероральный прием тиамин в эксперименте тормозил развитие гепатоцеллюлярной карциномы [27]. Показана противоопухолевая активность бенфотиамин на клетках лейкемии [28]. Однако имеющиеся экспериментальные данные весьма фрагментарны и разрозненны, что не позволяет сделать обоснованные выводы о сравнительной противоопухолевой эффективности тиамин гидрохлорида, тиамин дисульфида и бенфотиамин. Тиамин может активировать цитохром P450 3A7 и 7A1, что важно для метаболизма холестерина, стероидов и лекарств. Активация тиамин дисульфидом глутамиламинопептидазы способствует ускоренной деградации вазоконстрикторного ангиотензина II. Активация мускаринового рецептора ацетилхолина M₁ соответствует ноотропному эффекту тиамин дисульфида. Ингибирование тиамин дисульфидом белка SOCS3 будет улучшать внутриклеточную передачу сигнала от рецепторов эритропоэтина, инсулина, лептина. Ингибирование бенфотиамином лейкотриенового рецептора LT_{B4}R может проявляться противовоспалительным эффектом.

Было проведено сравнение эффектов тиамин дисульфида и тиамин гидрохлорида. Вследствие большей структурной схожести этих двух молекул отличий в прогнозируемых свойствах оказалось гораздо меньше, чем при сравнении тиамин дисульфида и бенфотиамин. Тем не менее установлен ряд отличий в нейробиологических эффектах,

Таблица 4. Сравнение эффектов тиамин дисульфида и тиамин гидрохлорида (по результатам хемореактивного моделирования)

Активность	Константа	Единица измерения константы	Тиамин дисульфид	Тиамин гидрохлорид
Нейробиологические эффекты				
Ингибирование бензодиазепинового рецептора крыс	IC ₅₀	нМ	509	683
Ингибирование нейропептида Y рецептора 5 (анксиолитическое действие)	Ki	нМ	42	224,4
Ингибирование GSK3B, 1 мкМ	—	%	8,849	4,067
Ингибирование кортизон-редуктазы (поддержка когнитивной функции и памяти)	IC ₅₀	нМ	624,8	1167
Противовоспалительное действие				
Антагонист рецептора B4 лейкотриена, 10E-6 М	—	%	29,35	20,32
Противовоспалительная активность в модели аллергического контактного дерматита, 1 мг/кг	—	%	30,3	19,01
Ингибирование кортизон-редуктазы (поддержка когнитивной функции и памяти)	IC ₅₀	нМ	624,8	1167
Ингибирование каррагинан-индуцированного отека у крыс, 0,029 ммоль/кг	—	%	11,68	6,959
Ингибирование 5-липоксигеназы, 1 мМ	—	%	34,6	26,44
Ингибирование ЦОГ2	IC ₅₀	нМ	886	1488
Вазодилаторная активность как процентное изменение почечного кровотока у собак	—	%	26,1	16,39
Антиагрегантное действие				
Ингибирование агрегации тромбоцитов	IC ₅₀	нМ	251,3	513
Ингибирование аденилатциклазы тромбоцитов	Ki	нМ	476,8	1187
Антагонизм аденозин-A1-рецептора крыс, 10 мкМ	—	%	25,53	8,49
Ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном	IC ₅₀	нМ	315	400
Селективное ингибирование тромбина по сравнению с плазмином	—	усл. е.	495	307,3
Фармакокинетические параметры				
Биодоступность при приеме внутрь у крыс	—	%	39,95	17,98
Количество неизменного соединения в моче через 18 ч	—	%	20,8	15,94
Проницаемость через клеточную мембрану Сасо-2, 10 мкМ, 2 ч	Papp	нМ/с	730	569,8
Период полураспада в микросомах печени человека	T _{1/2}	ч	2,104	1,036
Период полураспада в микросомах печени крыс	T _{1/2}	ч	0,301	0,1335
Примечание. ЦОГ2 — циклооксигеназа 2.				

противовоспалительном, антиагрегантном действии и фармакокинетических параметрах тиамин дисульфида и тиамин гидрохлорида (табл. 4).

Моделирование нейробиологических эффектов показало, что по сравнению с тиамин гидрохлоридом тиамин дисульфид может более выраженно ингибировать бензодиазепиновые рецепторы (IC₅₀ — 509 нМ против 683 нМ) и ре-

цептор-5 нейропептида Y (Ki — 42 нМ против 224,4 нМ), что будет проявляться как более выраженное анксиолитическое действие тиамин дисульфида.

Противовоспалительное действие было спрогнозировано и для тиамин дисульфида, и для тиамин гидрохлорида. Обе молекулы могут ингибировать ЦОГ2 (IC₅₀ для тиамин дисульфида — 886 нМ, для тиамин гидрохлорида —

1488 нМ) и 5-липоксигеназу, а также являться антагонистами рецептора В4 лейкотриена.

Антиагрегантное действие было несколько более выраженным (в 1,9 раза) у тиамин дисульфида (IC_{50} – 251 нМ) по сравнению с тиамин гидрохлоридом (513 нМ) за счет более активного подавления аденилатциклазы тромбоцитов и антагонизма к аденозиновому рецептору (25,5% против 8,49%).

Сравнительное моделирование фармакокинетических параметров указало на несколько более высокую биодоступность тиамин дисульфида по сравнению с тиамин гидрохлоридом у крыс (39,95% против 17,98%), более высокую проницаемость через мембраны (730 нМ/с против 569,8 нМ/с) и более медленный распад в микросомах печени ($T_{1/2}$ – 2,1 ч против 1,04 ч).

Заключение. Для фармакотерапии неврологических заболеваний используются разные химические производные тиамин. Например, бенфотиамин («жирорастворимая» форма витамина В1) не поступает в ЦНС и действует преимущественно на периферическом уровне. Поэтому препараты на основе бенфотиамин используются для лечения полиневропатии (преимущественно диабетического генеза). Тиамин дисульфид и тиамин гидрохлорид, напротив, проходят через гематоэнцефалический барьер, концентрируются в ЦНС и вследствие

этого эффективны не только при полиневропатии, но и при восстановлении функции памяти, в том числе при синдроме Корсакова.

Результаты хеморектомного анализа тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорида и бенфотиамин во многом дополнили представления об этих действующих веществах. Тиамин дисульфид (входит в состав препарата Нейробион®) может ингибировать молекулярные рецепторы, вовлеченные в регуляцию АД: адренорецепторы, рецепторы вазопрессина, ангиотензина. На уровне ЦНС тиамин дисульфид может ингибировать обратный захват серотонина, повышать уровень серотонина и ингибировать рецептор бензодиазепина (антидепрессивный эффект), а также обратный захват дофамина (что важно для терапии алкогольной зависимости) и усиливать высвобождение ацетилхолина (поддержка памяти и нейропротекция). В сравнении с тиамин гидрохлоридом у тиамин дисульфида ярче проявляются антиагрегантное действие, что важно для пациентов с тромбофилией.

Установленные в результате хеморектомного анализа различия между бенфотиамином, тиамин гидрохлоридом и тиамин дисульфидом позволяют определить перспективные направления клинического использования этих соединений в неврологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ребров ВГ, Громова ОА. Витамины, макро- и микроэлементы. Москва: Геотар-Медиа; 2008. 986 с. [Rebrov VG, Gromova OA. *Vitaminy, makro- i mikroelementy* [Vitamins, macro- and micronutrients]. Moscow: Geotar-Media; 2008. 986 p.]
2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гусев ЕИ. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианкобаламина в рамках протеома человека. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016;(4):37-49. [Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin in the framework of the human proteome. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2016;(4):37-49. (In Russ.)].
3. Greenwood J, Pratt OE. Comparison of the effects of some thiamine analogues upon thiamine transport across the blood-brain barrier of the rat. *J Physiol*. 1985 Dec;369:79-91.
4. Volvert ML, Seyen S, Piette M, et al. Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives. *BMC Pharmacol*. 2008 Jun 12;8:10. doi: 10.1186/1471-2210-8-10.
5. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NovaBiomedicalBooks: New-York; 2007.
6. Журавлев ЮИ, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. Труды МФТИ. 2011;3(4):67-76. [Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria for local solvability and regularity as a tool to investigate the morphology of amino acid sequences. *Trudy МФТИ*. 2011;3(4):67-76. (In Russ.)].
7. Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. ДАН. 2011;441(1):1-5. [Rudakov KV, Torshin IYu. About the selection of informative characteristic values on the basis of criteria of solvability in the problem of protein secondary structure recognition. *DAN*. 2011;441(1):1-5. (In Russ.)].
8. Журавлев ЮИ. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. Проблемы кибернетики. 1978;(33):5-68. [Zhuravlev YuI. About algebraic approach to solving the problems of recognition or classification. *Problemy kibernetiki*. 1978;(33):5-68. (In Russ.)].
9. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: Издательство МЦНМО; 2012. 768 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: Izdatel'stvo MTsNMO; 2012. 768 p.]
10. Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. In: Annual Reports in Computational Chemistry, Volume 4. Washington: American Chemical Society; 2008.
11. Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6.
12. Park JH, Lee JH, Jeong JO, et al. Thiamine deficiency as a rare cause of reversible severe pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2007; 121(1):e1-3 Epub 2007 Mar.
13. Alaei-Shahmiri F, Soares MJ, Zhao Y, Sherriff J. The impact of thiamine supplementation on blood pressure, serum lipids and C-reactive protein in individuals with hyperglycemia: a randomised, double-blind crossover trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Oct-Dec; 9(4):213-7. doi: 10.1016/j.dsx.2015.04.014. Epub 2015 Apr 29.
14. Cheong JH, Seo DO, Ryu JR, et al. Lead induced thiamine deficiency in the brain decreased the threshold of electroshock seizure in rat. *Toxicology*. 1999 Apr 15;133(2-3):105-13.
15. Vortmeyer AO, Colmant HJ. Differentiation between brain lesions in experimental thiamine deficiency. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1988;414(1):61-7.
16. Irle E, Markowitsch HJ. Thiamine deficiency in the cat leads to severe learning deficits and to widespread neuroanatomical damage. *Exp Brain Res*. 1982;48(2):199-208.
17. Fattal-Valevski A, Bloch-Mimouni A, Kivity S, et al. Epilepsy in children with infantile thiamine deficiency. *Neurology*. 2009 Sep 15;73(11): 828-33. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b121f5. Epub 2009 Jul 1.
18. Shrivastava AN, Kowalewski JM, Renner M, et al. Beta-amyloid and ATP-induced diffusional trapping of astrocyte and neuronal metabotropic glutamate type-5 receptors. *Glia*. 2013 Oct;61(10):1673-86. doi: 10.1002/glia. 22548. Epub 2013 Aug 6.
19. Langlais PJ, Zhang SX. Extracellular glutamate is increased in thalamus during thiamine

- deficiency-induced lesions and is blocked by MK-801. *J Neurochem.* 1993 Dec;61(6):2175-82.
20. Hamilton A, Zamponi GW, Ferguson SS. Glutamate receptors function as scaffolds for the regulation of beta-amyloid and cellular prion protein signaling complexes. *Mol Brain.* 2015 Mar 24;8:18. doi: 10.1186/s13041-015-0107-0.
21. Cheney DL, Gubler CJ, Jaussi AW. Production of acetylcholine in rat brain following thiamine deprivation and treatment with thiamine antagonists. *J Neurochem.* 1969 Sep; 16(9):1283-91.
22. de Andrade JA, Gayer CR, Nogueira NP, et al. The effect of thiamine deficiency on inflammation, oxidative stress and cellular migration in an experimental model of sepsis. *J Inflamm (Lond).* 2014 Apr 24;11:11. doi: 10.1186/1476-9255-11-11. eCollection 2014.
23. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J.* 2008 Jul;12(3):173-8.
24. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Kupich C, et al. High-dose thiamine therapy counters dyslipidaemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia.* 2004 Dec;47(12):2235-46. Epub 2004 Dec 11.
25. Naveed AK, Qamar T, Ahmad I, et al. Effect of thiamine on lipid profile in diabetic rats. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009 Mar;19(3): 165-8. doi: 03.2009/JCPSP.165168.
26. Al-Attas O, Al-Daghri N, Alokail M, et al. Metabolic Benefits of Six-month Thiamine Supplementation in Patients With and Without Diabetes Mellitus Type 2. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2014 Jan 23;7:1-6. doi: 10.4137/CMED.S13573. eCollection 2014.
27. Sheline CT. Thiamine supplementation attenuated hepatocellular carcinoma in the Atp7b mouse model of Wilson's disease. *Anticancer Res.* 2011 Oct;31(10):3395-9.
28. Sugimori N, Espinoza JL, Trung LQ, et al. Paraptosis cell death induction by the thiamine analog benfotiamine in leukemia cells. *PLoS One.* 2015 Apr 7;10(4):e0120709. doi: 10.1371/journal.pone.0120709. eCollection 2015.

Поступила 20.03.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Максимова М.Ю., Фоякин А.В., Гераскина Л.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Стратегии антитромботической терапии при ишемическом инсульте

В статье рассмотрены ключевые направления антитромботической терапии при ишемическом инсульте (ИИ). Показано, что антитромботическая терапия представляет собой многоступенчатую и мультидисциплинарную стратегию лечения больных с ИИ, которое начинается с появления первых симптомов заболевания и продолжается в течение всей жизни. Каждый этап, включая проведение фибринолитической терапии, раннее назначение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, осуществление персонализированной антитромботической профилактики повторных церебральных нарушений, важен сам по себе и служит единой цели. В итоге все усилия должны быть направлены на уменьшение летальности в острой фазе инсульта, функциональной зависимости пациента, профилактики венозных тромбозов, повторного инсульта, всех сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни. Фибринолитическая терапия повышает шансы больного на полное неврологическое восстановление и улучшение качества последующей жизни. Антитромбоцитарные препараты уменьшают риск сердечно-сосудистой смерти, ранних рецидивов инсульта и повторного некардиоэмболического инсульта. Парентеральные антикоагулянты в остром периоде инсульта снижают вероятность венозных тромбозов/тромбоэмболий, пероральные антикоагулянты — риск повторного кардиоэмболического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт; антитромботическая терапия; профилактика.

Контакты: Андрей Викторович Фоякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Максимова МЮ, Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Стратегии антитромботической терапии при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):58–64.

Antiplatelet therapy strategies for ischemic stroke
Maksimova M. Yu., Fonyakin A. V., Geraskina L. A.
Neurology Research Institute, Moscow Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

The paper considers the key areas of antiplatelet therapy for ischemic stroke (IS). Antiplatelet therapy is shown to be a multistage and multidisciplinary strategy of treatment for patients with IS, which begins with the appearance of the first symptoms of the disease and continues throughout life. Each stage, including fibrinolytic therapy, early use of antiplatelet and anticoagulant drugs, and personalized antiplatelet prevention of recurrent cerebral disorders, is important in itself and serves a common goal. As a result, all efforts should be aimed at reducing mortality rates in the acute phase of stroke and the functional dependence of a patient and at preventing venous thromboses, recurrent stroke, and all cardiovascular events to increase life expectancy and to improve quality of life. Fibrinolytic therapy increases the patient's chances of a full neurologic recovery and improves the quality of later life. Antiplatelet drugs reduce the risk of cardiovascular death, early recurrences of stroke, and recurrent non-cardioembolic stroke. Parenteral anticoagulants in acute stroke decrease the risk of venous thrombosis/thromboembolism, oral anticoagulants reduce that of recurrent cardioembolic stroke.

Keywords: ischemic stroke; antiplatelet therapy; prevention.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Maksimova MYu, Fonyakin AV, Geraskina LA. Antiplatelet therapy strategies for ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(2):58–64.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-58-64>

Ведение пациентов с инсультом — сложная многогранная проблема, охватывающая информированность населения, доврачебное распознавание симптомов заболевания, своевременную транспортировку в стационар, госпитальный и последующие этапы [1, 2]. На каждом из этапов усилия должны быть направлены на достижение единой цели — уменьшение летальности, функциональной зависимости пациента, снижение риска повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Антитромботические средства являются обязательным компонентом лечения при ишемическом инсульте (ИИ),

которое начинается в дебюте заболевания и затем продолжается на протяжении всей жизни пациента [3]. Спектр антитромботических препаратов широк и представлен фибринолитическими средствами, тромбоцитарными антиагрегантами и антикоагулянтами, обоснованное применение которых направлено на решение поставленных задач в различные сроки заболевания.

В настоящей статье отражены ключевые стратегии антитромботической терапии, базирующиеся на доказанной пользе каждого конкретного медикаментозного воздействия.

Фибринолитическая терапия

Наиболее эффективный метод лечения ИИ — реперфузионная фибринолитическая (тромболитическая) терапия, направленная на быстрое восстановление нарушенного кровотока [4, 5]. Самым распространенным методом реперфузии является системный тромболитизис у тщательно отобранных пациентов в первые 4,5 ч с момента развития неврологической симптоматики. По рекомендациям АНА/ASA, время от поступления пациента до начала тромболитизиса (показатель «от двери до иглы») не должно превышать 60 мин. Только восстановление кровоснабжения мозга в первые 3–4,5 ч после возникновения начальных симптомов заболевания достоверно улучшает прогноз после ИИ [4, 5]. Согласно результатам исследования IST-3, опубликованным в 2013 г., системный фибринолизис приводит не только к восстановлению неврологических функций, но и к улучшению качества жизни больных спустя 18 мес после ИИ [6]. Оптимальный эффект наблюдается, если тромболитизис проводится в первые 3 ч [7].

Анализ результатов лечения 2799 пациентов (исследования NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS) показал, что даже в пределах 3 ч после начала инсульта вероятность благоприятного исхода при применении тромболитизиса тем выше, чем раньше он начат. Показатель number needed to treat (количество пациентов, которые должны быть пролечены для достижения 1 случая восстановления нарушенных функций на 90-е сутки после ИИ) при назначении рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) в первые 90 мин составил 4, в первые 180 мин — 9. Более того, не выявлено увеличения летальности прежде всего вследствие кровоизлияния в область инфаркта — так называемой геморрагической трансформации инфаркта мозга — или возникновения гематом в различных регионах мозга при системном тромболитизисе в первые 4,5 ч после начала ИИ [8].

На основании данных контролируемых исследований Американская ассоциация кардиологов, Американская академия неврологии и Европейская инициативная группа по инсульту разработали рекомендации по лечению ИИ [2, 4, 9]. Основным препаратом для проведения тромболитизиса является фибриноселективный tPA алтеплаза¹. Препарат избирательно активирует плазминоген, связанный с фибрином, и вызывает фибриноспецифичный тромболитизис.

В 2010 г. опубликован анализ результатов, полученных при обследовании 3670 пациентов, включенных в исследование NINDS, ECASS I–III, ATLANTIS и EPITHET, подтвердивший эффективность и безопасность системного введения rtPA в течение 270 мин (4,5 ч) после возникновения неврологической симптоматики при ИИ [10].

В России клиническое применение системного тромболитизиса с использованием rtPA начато в 2005–2006 гг. [11], в Научном центре неврологии — в 2008 г. [12–14]. Метод системного тромболитизиса был одобрен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития как новая медицинская технология (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2008/169 от 01.08.2008). С 2008 г. тромболитизис является неотъемлемой составляющей оказания медицинской помощи больным с инсультом в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров, созданных в рамках ре-

ализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний [15]. В 2009–2013 гг. в первичных и региональных центрах Российской Федерации проведено 10 718 процедур системного тромболитизиса, преимущественно пациентам с инсультом средней степени тяжести — в среднем 13 баллов по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIH). Однако следует подчеркнуть, что частота применения тромболитизиса при ИИ в развитых западных странах не превышает 5–10%, а в России составляет лишь 2,9% [16].

Высокий уровень эффективности (класс I, уровень A) и безопасности системного тромболитизиса при ИИ основан на результатах шести международных плацебоконтролируемых исследований (NINDS, ECASS I–III, ATLANTIS, IST-3), нескольких метаанализов и анализов индивидуальных данных, а также данных международного регистра SITS.

Внутривенное введение алтеплазы (rtPA) в суммарной дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза — 90 мг; 10% всей дозы вводится внутривенно струйно в течение 1 мин, остальная часть — в последующие 60 мин внутривенно капельно) в первые 4,5 ч после начала ИИ рекомендовано как в европейских (ESO), так и североамериканских (АНА/ASA) руководствах по ведению пациентов с ИИ.

Многолетний опыт успешного применения системного тромболитизиса при ИИ стал предпосылкой для его использования за пределами установленных критериев (thrombolysis off label) [17–19], так как, по мнению экспертов, ряд противопоказаний для его проведения являются не абсолютными, а относительными. Среди них называют возраст старше 80 лет, легкие или быстро регрессирующие неврологические симптомы (<5 баллов по шкале инсульта NIH), значительно выраженные неврологические симптомы (>25 баллов по шкале инсульта NIH), эпилептический припадок, черепно-мозговая травма или хирургическая операция в последние 3 мес, инсульт и сахарный диабет (СД) в анамнезе, прием антикоагулянтов [18, 19].

Эффективность тромболитизиса оценивается по динамике клинических показателей, степени восстановления кровотока и появлению осложнений, среди которых наиболее значимые — кровотечения и гематомы мозга. Состояние больного оценивается по шкале инсульта NIH, результатам компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга до проведения тромболитизиса, через 24 ч, на 7-е сутки инсульта. Если после тромболитизиса степень неврологических нарушений в течение 24 ч уменьшается на ≥3 балла по шкале инсульта NIH, то результаты его расцениваются как значительно выраженное улучшение. Восстановление кровотока после системного тромболитизиса определяется на основании данных дуплексного сканирования, магнитно-резонансной или компьютерно-томографической ангиографии артерий мозга. После проведения тромболитизиса антикоагулянты и антиагреганты назначаются не ранее чем через 24 ч.

Восстановление кровотока при окклюзии средней мозговой артерии в сегменте M2 наблюдается в 30,8–77% случаев, при окклюзии внутренней сонной артерии — в 4–35% [20, 21]. При величине тромба >8 мм в интракраниальной части внутренней сонной артерии или проксимальном (M1) сегменте средней мозговой артерии эффектив-

¹Активизе®, «Берингер Ингельхайм», Германия.

ность системного тромболизиса будет низкой, однако при протяженности тромба <2 мм восстановление кровотока наблюдается в 90% случаев и более [22].

Самое тяжелое осложнение тромболизиса — гематомы мозга. Создание современных тромболитиков привело к снижению их частоты с 10–56 до 6% [23]. Возникновение кровоизлияний в области инфаркта при тромболизисе связано с восстановлением кровотока в артерии. Одной из возможных причин появления гематом мозга является воздействие на эндотелий сосудов мозга металлопротеиназ, к которым относится алтплаза. Эти осложнения могут быть также следствием нарушений гемостаза, поэтому при проведении тромболизиса необходим мониторинг показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови. Основные факторы риска возникновения гематом мозга — повышенный уровень глюкозы, СД в анамнезе, значительно выраженные неврологические нарушения, возраст старше 75 лет, длительный промежуток времени между появлением симптомов инсульта и проведением тромболизиса, предшествующий прием аспирина, застойная сердечная недостаточность в анамнезе, низкая активность ингибитора активатора плазминогена, нарушение методики проведения тромболизиса [24, 25]. Появление гематом мозга может сопровождаться сильной головной болью, менингеальным синдромом, нарастанием очаговых симптомов, острой спутанностью сознания, эпилептическими припадками, выраженными психическими нарушениями. В таких случаях тромболизис прекращают, срочно проводят КТ или МРТ. Гематома мозга определяется как симптомная, если она приводит к нарастанию степени неврологических нарушений на ≥ 4 балла по шкале инсульта NIH или смерти больного [8].

При оценке системного тромболизиса необходимо учитывать, что лизис тромба не устраняет его источник (тромб в ушке левого предсердия, «нестабильная» атеросклеротическая бляшка). Этим обусловлена высокая частота (20–34%) ретромбоза и реокклюзии после успешно выполненного тромболизиса [26]. Поскольку в значительном числе случаев развитие ИИ обусловлено атеротромбозом или тромбоэмболией сосудов, питающих мозг, лизис тромба, вызвавшего окклюзию сосуда, является urgentным лечебным мероприятием, направленным на восстановление кровотока в них. Эффективность системного тромболизиса, проводимого в рамках соответствующего протокола, напрямую зависит от времени его начала. Чем раньше проведена терапия, тем она эффективнее. Несмотря на появление новых технологий реперфузии (селективный внутриартериальный тромболизис, эндоваскулярные вмешательства), системный тромболизис по-прежнему сохраняет лидирующие терапевтические позиции при ИИ [27].

Всем больным с ИИ, не имеющим противопоказаний для внутривенного системного фибринолизиса, необходимо его проведение для улучшения неврологического восстановления и качества последующей жизни. Внутривенное введение rtPA (0,9 мг/кг массы тела при максимальной дозе 90 мг) рекомендовано для отобранных пациентов с ИИ (доказанный ИИ, не более 3 ч с момента появления неврологической симптоматики, возраст 18 лет и старше).

Внутривенное введение rtPA может быть выполнено в период от 3 до 4,5 ч после развития инсульта по тем же показаниям, за исключением больных старше 80 лет, с СД и инсультом в анамнезе, имеющих >25 баллов по шкале инсульта

NIH, с вовлечением в ишемическое поражение более трети территории кровоснабжения средней мозговой артерии.

Польза фибринолитической терапии находится в обратной зависимости от времени ее начала, поэтому введение rtPA должно выполняться как можно раньше. Оптимальное время начала терапии — в пределах 60 мин с момента поступления больного в стационар.

Антитромбоцитарная терапия

Острый период ИИ. Раннее начало терапии тромбоцитарными антиагрегантами является обязательным для всех пациентов с ИИ и транзиторной ишемической атакой (ТИА). Результаты двух крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [28, 29] и последующий их метаанализ, охвативший около 40 тыс. пациентов [30], продемонстрировали эффективность и безопасность ацетилсалициловой кислоты (АСК) при назначении в первые 48 ч после развития инсульта. Выявлено достоверное уменьшение риска повторного ИИ и смертельных исходов в группе больных, получавших АСК, на фоне незначительного увеличения риска геморрагического инсульта или геморрагической трансформации инфаркта мозга (1,0% против 0,8%; $p=0,07$). Более того, лечение увеличивало шансы благоприятного исхода: полное восстановление наблюдалось дополнительно у 10 на каждую 1000 пролеченных пациентов.

Всем пациентам с ИИ, которым по каким-либо причинам не проведена фибринолитическая терапия, либо через 24 ч после ее выполнения показано раннее (в пределах первых 48 ч после появления неврологических симптомов) назначение АСК с целью уменьшения летальности, рецидивов инсульта и улучшения неврологического восстановления.

У определенной категории больных с ИИ установлена польза комбинированной антитромбоцитарной терапии в случае ее раннего начала и ограниченной продолжительности. Так, в рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании, в которое включали больных в первые 24 ч после развития неинвалидирующего ИИ, оценивали эффективность и безопасность комбинации клопидогрела в сочетании с АСК по сравнению с назначением только АСК [31]. Данным больным фибринолитическую терапию не проводили. Исследование продолжалось 90 дней. Комбинированная конечная точка (ИИ и геморрагический инсульт) зарегистрирована у 8,6% больных, находившихся на комбинированной терапии, против 11,7% пациентов, получавших монотерапию АСК, что было статистически значимо. При этом в группе двойной терапии не отмечено нарастания риска больших кровотечений и всех случаев смерти [31].

Сходные результаты получены в другом рандомизированном сравнительном исследовании [32]. В группе больных с острым неинвалидирующим ИИ/ТИА, развившимся на фоне экстра- и интракраниальных стенозов, которым назначали клопидогрел 50 или 75 мг в сочетании с АСК 100 мг, по сравнению с получавшими монотерапию АСК 100 мг отмечено существенно меньшее число повторных инсультов: 9,1% против 27,9% случаев при сопоставимой частоте серьезных геморрагических осложнений [32].

В крупном метаанализе показано, что краткосрочная (до 90 дней) комбинированная антитромбоцитарная терапия АСК и клопидогрелом по сравнению с монотерапией АСК дополнительно уменьшает риск повторного ИИ на 41% и больших сосудистых событий на 30% без нарастания

частоты внутримозговых кровоизлияний. В то же время продолжение двойной терапии более 90 дней не сопровождается существенной дополнительной пользой, но ассоциируется с нарастанием частоты больших и интракраниальных кровотечений [33].

Лечение комбинацией АСК 75–100 мг и клопидогрела 75 мг, начатое в первые 24 ч и продолжающееся не более 90 дней, рекомендовано больным с неинвалидирующим некардиоэмболическим ИИ или ТИА для снижения риска повторного инсульта [34].

Вторичная профилактика некардиоэмболического инсульта. Результаты метаанализа рандомизированных исследований, в которых сравнивали терапию различными тромبوцитарными антиагрегантами с плацебо у 18 270 пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА, показали, что антиагрегантная терапия приводит к снижению относительного риска (ОР) инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и смерти на 22% [35]. Оценивалась эффективность широкого спектра антитромбоцитарных препаратов, включая АСК, тиклопидин, клопидогрел и дипиридамола.

АСК относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, применяемым в ангионеврологии. Прием АСК способен снизить ОР повторного инсульта и всех сердечно-сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозы (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (>150 мг) увеличивали риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения) [36]. Рациональная терапия АСК ассоциируется с нарастанием ОР внутримозговых кровоизлияний, однако настолько небольшим по сравнению со снижением риска повторного инсульта, что суммарная клиническая польза приема АСК весьма существенна [37].

Клопидогрел был изучен в крупном сравнительном исследовании, в котором пациенты с инсультом в анамнезе, ИМ или периферическим атеросклерозом были рандомизированы в две группы для приема АСК 325 мг/сут или клопидогрела 75 мг/сут [38]. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений составила 5,3% у пациентов, получавших клопидогрел, в сравнении с 5,8% у пациентов, принимавших АСК ($p=0,043$). Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковую при лечении АСК, при этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались чаще при приеме АСК.

Кроме того, неоднократно предпринимались попытки оценить эффективность и безопасность комбинированной антитромбоцитарной терапии для длительной профилактики повторного некардиоэмболического инсульта. В исследовании MATCH оценивали эффективность комбинации АСК с клопидогрелом по сравнению с монотерапией клопидогрелом в течение 2,5-летнего наблюдения у пациентов, перенесших в предшествующие 3 мес некардиоэмболический инсульт или ТИА. Достоверного различия между группами по частоте ИМ, ИИ, смерти от сосудистых причин не отмечено [39]. В группе комбинированной терапии зарегистрировано увеличение случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6% против 1,3% в группе монотерапии. В исследовании CHARISMA, включившем 15 603 пациентов с высоким риском кардиоэмболических заболеваний, комбинированная терапия клопидогрелом и АСК также не обнаружила преимуществ перед монотерапией АСК [40]. Вместе с

тем комбинированное лечение сопровождалось небольшим увеличением кровотечений: 2,1% против 1,3% случаев.

Результаты испытания SPS3 подтвердили отсутствие дополнительной пользы и повышение риска кровотечений при долгосрочной комбинированной терапии клопидогрелом и АСК у больных даже с недавним (в пределах первых 3 нед) лакунарным инфарктом [41]. Двойная терапия, длившаяся в среднем 3,4 года, по сравнению с монотерапией АСК не сопровождалась уменьшением риска повторных цереброваскулярных осложнений, однако ассоциировалась с более высоким риском больших кровотечений.

Суммарная клиническая эффективность в длительной профилактике повторного некардиоэмболического инсульта доказана только для комбинации дипиридамола медленного высвобождения (МВ) 200 мг и АСК 25 мг 2 раза в день. Так, комбинированное лечение по сравнению с плацебо сопровождалось снижением ОР повторного инсульта на 37%, а по сравнению с АСК (75 мг/сут) – на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах [42]. Изучение эффективности АСК в сочетании с дипиридамолом МВ и монотерапии клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА, не выявило преимуществ какого-либо режима терапии [43]. В ходе 2,4-летнего рандомизированного сравнительного исследования повторный инсульт развивался в изучаемых группах с одинаковой частотой (около 9% пациентов). То же можно сказать и о комбинации инсульта, ИМ и смерти, зарегистрированных у 13% пациентов в обеих группах.

Сегодня известно еще несколько антитромбоцитарных препаратов, проходивших испытания в рамках вторичной профилактики инсульта: трифлузал, цилостазол, сарпогрелат и тикагрелор. Не обнаружено существенных преимуществ этих средств перед терапией АСК, однако обозначены категории пациентов, у которых эти препараты могут оказаться более полезными, что требует дальнейших клинических исследований [34, 44].

Всем пациентам с некардиоэмболическим инсультом для уменьшения риска повторного инсульта и всех кардиоэмболических осложнений показан постоянный бессрочный прием тромبوцитарных антиагрегантов. С этой целью приемлемой терапией считают назначение АСК (75–150 мг/сут), клопидогрела (75 мг/сут) или дипиридамола МВ (200 мг) в сочетании с АСК (25 мг) 2 раза в день в специально созданной лекарственной форме. Комбинированная антитромбоцитарная терапия для длительной профилактики повторного ИИ (за исключением вышеуказанного сочетания) не рекомендована.

Антикоагулянтная терапия

Острый период ИИ. Более 50 лет в остром периоде инсульта с целью профилактики неврологического ухудшения, предотвращения ранней повторной церебральной эмболизации, улучшения неврологического исхода применяют гепарины. При этом низкомолекулярные гепарины (НМГ) продемонстрировали большую эффективность и безопасность по сравнению с нефракционированным гепарином [4]. Однако, по последним данным, эффективность введения нефракционированного гепарина и НМГ в первые 24–48 ч после развития инсульта не подтверждена [4]. Улучшению исхода заболевания и снижению частоты повторных инсультов было противопоставлено увеличение частоты геморрагических ослож-

нений, в том числе у лиц с кардиогенным источником эмболии [2]. Использование ургентной антикоагуляции с целью предотвращения раннего рецидива инсульта и прерывания неврологического ухудшения, в частности на фоне выраженного стеноза внутренней сонной артерии и артериальной диссекции, также не рекомендуется из-за увеличения риска серьезных интракраниальных геморрагических осложнений [4]. Недостаточно данных в пользу применения ранней антикоагуляции в группах высокого риска с интракардиальным и интраартериальным тромбозом.

Тем не менее использование НМГ показано пациентам с высоким риском тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, к которым относятся иммобилизованные больные, пациенты с СД, ожирением, а также с венозными тромбозами в анамнезе [2, 4]. Лечение развившихся тромбозов глубоких вен и венозных тромбоэмболий должно проводиться в соответствии с разработанными рекомендациями по данной проблеме [45]

Ургентная антикоагулянтная терапия с целью профилактики раннего повторного инсульта, предотвращения неврологического ухудшения или улучшения исхода не показана пациентам с острым ИИ. Подкожное введение НМГ рекомендуется для профилактики тромбозов глубоких вен у иммобилизованных больных, пациентов с СД, ожирением, а также с венозными тромбозами в анамнезе.

Вторичная профилактика кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Пероральные антикоагулянты имеют широкое применение при ИИ и являются препаратами выбора для вторичной профилактики КЭИ, обусловленного фибрилляцией предсердий (ФП), ревматическим митральным стенозом, протезированными клапанами сердца, острым ИМ (длительность терапии — до 6 мес), кардиомиопатией со снижением фракции выброса левого желудочка до 40% и менее в сочетании с признаками тромбоза левого желудочка [34, 46]. Препаратом выбора при всех перечисленных нарушениях является антагонист витамина К (АВК) варфарин, высокая терапевтическая активность которого продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [34]. При другой патологии сердца, ассоциированной с КЭИ, рекомендован прием тромбоцитарных антиагрегантов, преимущественно АСК.

Одним из наиболее частых нарушений, ассоциированных с КЭИ, является неклапанная ФП, при которой применение пероральных антикоагулянтов является стандартом длительной (бессрочной) терапии. С разработкой и внедрением в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), таких как прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (последний в нашей стране не зарегистрирован), возможности анти тромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились. В сравнительных исследованиях НОАК при неклапанной ФП был проведен субанализ их эффективности и безопасности у пациентов с инсультом или ТИА [47]. Отмечена сопоставимая частота развития неблагоприятных событий для групп больных, получавших варфарин и НОАК. Частота больших кровотечений, включая внутричерепные, на фоне терапии НОАК была ниже [47].

Больным с КЭИ, ассоциированным с ФП, ревматическим митральным стенозом, протезированными клапанами

сердца, острым ИМ, кардиомиопатией со снижением фракции выброса левого желудочка до $\leq 40\%$ в сочетании с признаками тромбоза левого желудочка с целью вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован длительный (за исключением ИМ, при котором сроки ограничены 6 мес) прием пероральных антикоагулянтов. Приемлемыми средствами при всех ситуациях являются АВК с регулярным контролем международного нормализованного отношения. При неклапанной ФП наряду с АВК препаратами выбора являются НОАК: дабигатран, ривароксабан и апиксабан. При другой патологии сердца, ассоциированной с КЭИ, рекомендован прием тромбоцитарных антиагрегантов.

Сроки начала антикоагулянтной терапии после инсульта являются предметом обсуждения. Известно, что парентеральная антикоагуляция у больных с кардиогенным источником эмболии, начатая в первые 7–14 дней после развития инсульта, ассоциируется с незначительной редукцией повторного инсульта и статистически значимым увеличением риска симптомных внутримозговых кровотечений [48]. Однако показано, что риск внутримозговых кровоизлияний был наиболее высок при большом и обширном ишемическом поражении. В то же время у больных с ТИА или малым церебральным очагом польза раннего начала пероральной антикоагулянтной терапии существенно превышала риск кровотечений. Поэтому сроки начала пероральной антикоагулянтной терапии (АВК либо НОАК) у больных с КЭИ и неклапанной ФП определяются тяжестью инсульта и величиной ишемического очага [49].

Пациентам с ТИА антикоагулянты для последующего длительного приема можно назначать в первые 24 ч, при малом церебральном поражении и неинвалидирующем инсульте — через 3 дня. При средней величине инфаркта мозга и умеренно выраженном неврологическом дефиците пероральная антикоагулянтная терапия может быть начата/возобновлена через 6 дней, при большом инфаркте мозга и тяжелых неврологических расстройствах — через 12 дней. В двух последних случаях перед началом пероральной антикоагуляции целесообразно выполнить МРТ головного мозга для исключения геморрагической трансформации, при наличии которой терапия должна быть отложена. При обширном инфаркте мозга и плохо контролируемой артериальной гипертензии начало пероральной антикоагулянтной терапии должно быть отсрочено еще на больший срок, который определяется индивидуально. Необходимо отметить, что данная позиция основана в большей степени на мнении экспертов, чем на проспективных данных [47]. При другой кардиальной патологии, ассоциированной с КЭИ и подразумевающей применение пероральных антикоагулянтов, следует руководствоваться этим же правилом [34].

Начало/возобновление пероральной антикоагулянтной терапии при КЭИ/ТИА определяется величиной инфаркта мозга и тяжестью инсульта. Пациентам с кардиогенными ТИА антикоагулянты можно назначать в первые 24 ч, при малом церебральном поражении и неинвалидирующем инсульте — через 3 дня. При средней величине инфаркта мозга и умеренно тяжелом инсульте пероральная антикоагулянтная терапия может быть начата/возобновлена через 6 дней, при большом инфаркте мозга и тяжелых неврологических расстройствах — через 12 дней.

Заключение

Антитромботическая терапия представляет собой многоступенчатую и мультидисциплинарную стратегию лечения пациентов с ИИ, которое начинается с появления первых симптомов заболевания и продолжается в течение всей жизни. Каждый этап, включая проведение фибринолитической терапии, раннее назначение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, осуществление персонифицированной антитромботической профилактики повторных церебральных нарушений, важен сам по себе и служит единой цели. В итоге все усилия должны быть направлены на уменьшение летальности в острой фазе инсульта, функциональной зависимости пациента, профилактики венозных тромбозов, повторного инсульта, всех сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

нифицированной антитромботической профилактики повторных церебральных нарушений, важен сам по себе и служит единой цели. В итоге все усилия должны быть направлены на уменьшение летальности в острой фазе инсульта, функциональной зависимости пациента, профилактики венозных тромбозов, повторного инсульта, всех сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Сулина ЗА, Пирадов МА, редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 288 с. [Suslina ZA, Piradov MA, editors. *Insult: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Stroke: diagnostics, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 288p.]
- The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
- Сулина ЗА., Гулевская ТС, Максимова МЮ, Моргунов ВА. Нарушения мозгового кровообращения. Диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. 536 с. [Suslina ZA., Gulevskaya TS, Maksimova MYu, Morgunov VA. *Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. Diagnostika, lechenie, profilaktika* [Violations of cerebral circulation. Diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 536 p.]
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
- IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):768-76. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70130-3. Epub 2013 Jun 21.
- Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009 Aug;40(8):2945-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.192535. Epub 2009 May 28.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
- Adams H, Del Zoppo G, Alberts M, et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2007 May;38(5):1655-711. Epub 2007 Apr 12.
- Lees K, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1695-703. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
- Скворцова ВИ, Голухов ГН, Губский ЛВ и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(12):24-31. [Skvortsova VI, Golukhov GN, Gubskii LV, et al. Systemic thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(12):24-31. (In Russ.)].
- Домашенко МА, Максимова МЮ, Лоскутников МА и др. Системный медикаментозный тромболитизис в остром периоде ишемического инсульта. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008;(2):5-12. [Domashenko MA, Maksimova MYu, Loskutnikov MA, et al. Systemic pharmacological thrombolysis in acute ischemic stroke. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2008;(2):5-12. (In Russ.)].
- Домашенко МА, Максимова МЮ, Лоскутников МА и др. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(4):53-8. [Domashenko MA, Maksimova MYu, Loskutnikov MA, et al. The mechanisms of reperfusion during in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psihosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):53-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-422
- Пирадов МА, Домашенко МА, Максимова МЮ. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта. В кн.: Пирадов МА, Иллариошкин СН, Танащян ММ, редакторы. Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. Том 2. Москва: АТМО; 2015. С. 9-45. [Piradov MA, Domashenko MA, Maksimova MYu. Reperfusion therapies for ischemic stroke. In: Piradov MA, Illarionshkin SN, Tanashyan MM, editors. *Neurologiya XXI veka: diagnosticheskie, lechebnye i issledovatel'skie tekhnologii: Rukovodstvo dlya vrachei* [Neurology of the XXI century: diagnostic, medical and research technology: a Guide for physicians]. Vol. 2. Moscow: ATMO; 2015. P. 9-45.]
- Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Лелюк ВГ и др. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями». Ярославль; 2011. С. 13-33. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Lelyuk VG, et al. Formation of system of rendering of medical aid to patients with cerebral stroke in the Russian Federation. Materials of all-Russian scientific-practical conference «Improvement of medical care for patients with vascular disease». Yaroslavl'; 2011. P. 13-33.]
- Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (спецвыпуск 2): 15-21. [Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in Russian Federation: problems and perspectives. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psihosomatika. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011; (Special Issue 2):15-21. (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-15-21.
- Rubiera M, Alvarez-SabTn J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005 Jul; 36(7):1452-6. doi:10.1161/01.STR.0000170711.43405.81.
- Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, et al. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(2):177-85. doi: 10.1159/000328811. Epub 2011 Aug 15.
- Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2012 Mar;19(3):390-4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03517.x. Epub 2011 Sep 6.
- 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.
- 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.

22. 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.
23. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.
24. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2275-8. Epub 2007 Jun 14.
25. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):2904-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665331. Epub 2012 Sep 20.
26. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):862-7.
27. Powers WJ, Derdeyn CP, Jauch EC, et al; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):3020-35. doi: 10.1161/STR.0000000000000074. Epub 2015 Jun 29.
28. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*. 1997 Jun 7;349(9066):1641-9.
29. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*. 1997 May 31;349(9065):1569-81.
30. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke*. 2000 Jun;31(6):1240-9.
31. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340. Epub 2013 Jun 26.
32. Zuo FT, Liu H, Wu HJ. The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese Patients A randomized and controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(1):e5497. doi: 10.1097/MD.0000000000005497.
33. Ge F, Lin H, Liu Y, et al. Dual antiplatelet therapy after stroke or transient ischaemic attack – how long to treat? The duration of aspirin plus clopidogrel in stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2016 Jun;23(6):1051-7. doi: 10.1111/ene.12982. Epub 2016 Mar 28.
34. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
35. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
36. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994 Jan 8;308(6921):81-106.
37. He J, Whelton P, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1998 Dec 9;280(22):1930-5.
38. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
39. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 24-30;364(9431):331-7.
40. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17. Epub 2006 Mar 12.
41. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.
42. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*. 2006 May 20;367(9523):1665-73.
43. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S; Steering Committee of PROFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two Antithrombotic regimen (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5-6):368-80. Epub 2007 Feb 26.
44. Суслина ЗА, Фоякин АВ, редакторы. Кардионеврология. Справочное руководство с обзором клинических исследований. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. 264 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV, editors. *Kardionevrologiya. Spravochnoe rukovodstvo s obzorom klinicheskikh issledovaniy* [Cardioneurology. Reference manual with the review of clinical research]. Moscow: IMA-PRESS; 2011. 264 p.].
45. Бокерия ЛА, Затевахин ИИ, Кириенко АИ и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015;9(4): выпуск 2. [Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 2015;9(4): issue 2. (In Russ.)].
46. Суслина ЗА, Фоякин АВ, Кузнецов АЛ. Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии и пути профилактики. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2004;(2):13-6. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Kuznetsov AL. Cardioembolic stroke: source of embolism and ways of prevention. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2004;(2):13-6. (In Russ.)].
47. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. Epub 2016 Aug 27.
48. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007 Feb;38(2):423-30. Epub 2007 Jan 4.
49. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May;15(5):625-51. doi: 10.1093/europace/eut083.

Поступила 1.04.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Менделевич Е.Г.

Кафедра неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Казань, Россия
420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции

Деменция — этиологически гетерогенный синдром, традиционная оценка тяжести которого основана на степени снижения познавательной деятельности и нарушения функциональных способностей. Кроме когнитивных нарушений (КН), клиническую картину деменции формируют некогнитивные нейропсихические расстройства, распространенность которых достигает 50–100%. Некогнитивные нарушения в значительной мере связаны с тяжестью, течением и худшим исходом деменции. Нейропсихические некогнитивные расстройства характеризуются различными симптомами, что связано с гетерогенностью деменции. Основные проявления включают в себя агрессию, агитацию, блуждание, накопительство, сексуальную расторможенность, апатию, депрессию и тревогу. В статье рассмотрены основные кластеры нейропсихических расстройств, их клинические проявления. Приведены данные о комплексном лечении КН и некогнитивных расстройств при деменции.

Ключевые слова: деменция; болезнь Альцгеймера; некогнитивные нейропсихические расстройства.

Контакты: Елена Геннадьевна Менделевич; emendel@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г. Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):65–70.

Cognitive and non-cognitive neuropsychiatric disorders in dementia and methods of their correction

Mendelevich E.G.

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

Dementia is an etiologically heterogeneous syndrome, the traditional evaluation of the severity of which is based on the degree of cognitive activity reduction and on impairments in functional abilities. In addition to cognitive impairment (CI), non-cognitive neuropsychiatric disorders, the prevalence of which is as high as 50–100%, form the clinical picture of dementia. Non-cognitive impairment is appreciably correlated with the severity, course, and poorest outcome of dementia. Non-cognitive neuropsychiatric impairment is characterized by different symptoms, which is associated with the heterogeneity of dementia. The main symptoms include aggression, agitation, wandering, hoarding, sexual disinhibition, apathy, depression, and anxiety. The paper considers the main clusters of neuropsychiatric disorders and their clinical manifestations. It provides data on the combination treatment of CI and non-cognitive disorders in dementia.

Keywords: dementia; Alzheimer's disease; non-cognitive neuropsychiatric disorders.

Contact: Elena Gennadyevna Mendelevich; emendel@mail.ru

For reference: Mendelevich EG. Cognitive and non-cognitive neuropsychiatric disorders in dementia and methods of their correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):65–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-65-70>

Позитивные демографические тенденции, наблюдаемые в настоящее время и прогнозируемые в будущем, привели к увеличению продолжительности жизни, а также к связанному с этим негативному факту — увеличению распространенности деменции. Если в 2000 г. в мире насчитывалось 18 млн больных с деменцией, то к 2025 г. их число может увеличиться до 34 млн. В настоящее время деменция затрагивает приблизительно 5% людей старше 65 лет, каждый 3-й взрослый старше 85 лет страдает болезнью Альцгеймера (БА) или другими формами деменции [1].

Накопление сведений, касающихся этиологических вариантов деменции, высокой распространенности деменции смешанного (сосудисто-нейродегенеративного) типа, разнообразия клинического спектра начальных симптомов заболевания [2, 3], привело к появлению нового определения и диагностических критериев когнитивных нарушений (КН). Согласно последнему (2013) пересмотру международ-

ных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases, DSM-V), термин «деменция» был заменен на «большое нейрокогнитивное расстройство» [4]. Додементное расстройство, обозначаемое как «малое нейрокогнитивное расстройство», предполагает сохранность функционирования и независимости. На смену прежней трактовке диагноза деменции как процесса, связанного прежде всего с нарушением функции памяти, и ориентации на деменцию альцгеймеровского типа пришло более широкое толкование деменции как процесса развития разнообразных КН.

Большое нейрокогнитивное расстройство характеризуется как значительное 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; кроме того, КН лишают пациента независимости в повседневной жизни (как минимум в сложных ее видах, например при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств).

То, что в новых классификациях подчеркивается многовариантность клинических проявлений слабоумия, основано не только на его этиологическом многообразии, но и на различных типах клинических проявлений деменции одного вида. В частности, анализ клинического полиморфизма поведенческих нарушений, КН и функциональных состояний при БА ставит под сомнение единую модель патогенеза данного заболевания [5]. Подобная гетерогенность позволяет высказать мнение о нескольких субтипах БА [6]. Предполагается, что недостаточно удовлетворительная коррекция БА имеющимися препаратами объясняется тем, что БА не является единым заболеванием [6].

Другой сложностью единого понимания и лечения деменции является значительная ориентация при диагностике на когнитивную составляющую и недостаточное внимание к другим ее компонентам — нейропсихическим. Традиционная оценка тяжести деменции основана на степени снижения познавательной деятельности и нарушения функциональных способностей. В то же время нейропсихические симптомы, неизбежно возникающие на той или иной стадии заболевания, являются значимыми факторами не только клинической картины, но и тяжести течения и худшего исхода деменции [7, 8]. Кроме того, именно эти симптомы определяют сложность ухода за такими пациентами. Имеются данные, что нейропсихические симптомы могут быть ценными диагностическими маркерами причины болезни.

В настоящее время комплекс поведенческих и психологических проявлений деменции получил название «некогнитивные» симптомы. Еще в 1906 г. А. Альцгеймер описал эти симптомы как часть клинической картины деменции [9]. Они включали: паранюю, иллюзии сексуального насилия, галлюцинации, длительный крик.

В перекрестных исследованиях больных с деменцией распространенность некогнитивных расстройств составляет от 50 до 100% [10–12]. Особенно часто они встречаются у пациентов, проживающих в домах престарелых и других социальных и лечебных учреждениях. Пожизненный риск нейропсихических расстройств составляет почти 100%. Увеличение психолого-поведенческих расстройств отрицательно коррелирует с показателями выживаемости в течение 3 лет после развития деменции [13]. Установлена связь психических расстройств при БА с повышенной смертностью [8].

Нейропсихические расстройства obligatны не только для тяжелой деменции, они выявлены у 92,5% пациентов, которые по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) набирали 11–20 баллов, и у 84% пациентов с оценкой по этой шкале 21–30 баллов [14]. Указывается на возможную распространенность нейропсихических симптомов у 35–85% пациентов на додементной стадии, т. е. на стадии умеренных КН [15]. Некоторые авторы высказывают предположение, что умеренные КН представляют собой гетерогенную группу расстройств, обусловленных как ранней стадией деменции, так и аффективными расстройствами [16]. Кроме того, некогнитивные симптомы деменции могут развиваться до появления каких-либо заметных когнитивных проблем.

Хотя психолого-поведенческие симптомы составляют наряду с КН полную картину деменции, некогнитивные расстройства не входят в критерии деменции в современных классификациях. И в этом смысле тяжесть деменции, определяемая только на основании собственно когнитивного дефекта, не всегда точно отражает общую тяжесть заболевания. Эти данные являются существенными для экспертизы таких больных.

Неясно, являются ли нейропсихические симптомы факторами риска или, наоборот, ранними проявлениями деменции. Обнаружено значительно более раннее наличие положительных нейропсихических симптомов по нейропсихиатрическому опроснику NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire) у пациентов с нормальной когнитивной функцией, у которых впоследствии развилась деменция [17]. Есть свидетельства того, что наличие патологии исполнительных функций на стадии умеренных КН может приводить к большей тяжести некогнитивных симптомов, таких как депрессия и тревога [18].

В то время как некогнитивные аффективные симптомы могут рассматриваться как вторичные проявления деменции, другие симптомы (ангедония, слабость, заторможенность) могут быть факторами риска и/или ранними (продромальными) маркерами деменции [19]. Нейропсихические симптомы являются продуктом органического поражения мозга и связаны с нейродегенеративным процессом. Эти данные подтверждаются высокой распространенностью психолого-поведенческих расстройств у пожилых людей, не страдающих деменцией. Возможно, нейропсихические симптомы и КН являются независимыми категориями. Среди ряда версий этиологических факторов психолого-поведенческих расстройств наиболее распространенной является наличие дисбаланса различных нейротрансмиттеров (ацетилхолина, дофамина, норадреналина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты). Выявление наследуемости психотических расстройств в случаях БА может свидетельствовать о важной роли *ApoE4* в их генезе [20].

Нейропсихические некогнитивные нарушения имеют различные симптомы, что связано с гетерогенностью деменции. Основные симптомы — это агрессия, агитация, блуждания, накопительство, сексуальная расторможенность, апатия, крик [21–23]. Редкие симптомы — эйфория, галлюцинации. По другим данным, спектр этих симптомов более широкий и включает также личностные расстройства, нарушения сна и аппетита.

По данным U. Vega и соавт. [24], распространенность основных психолого-поведенческих симптомов следующая: агитация — 55,9%, бред — от 41,2 до 63,0%, галлюцинации — 21–26%, тревожность — 35–76%, нарушения сна — 26–61%, апатия — 70%.

Одной из трудностей классификации некогнитивных симптомов деменции является объединение их в определенные кластеры. Такое объединение полезно для понимания их общей клинической эволюции, нейробиологии и тактики терапии [25]. Так, предлагается выделять две группы некогнитивных симптомов: психотический синдром и аффективный синдром [11, 26]. Еще одна группа симптомов — проблемы восприятия, аффективные, личностные, поведенческие нарушения и агрессия. Группирование симптомов на основе качественного анализа предполагает связь выделяемых кластеров с определенными видами деменции.

Различают позитивные, негативные и другие симптомы [16]. Позитивные симптомы включают: беспокойство, тревожность, напряженность, раздражительность, чувство одиночества, дисфорию, плаксивость, эмоциональную лабильность, чувство вины, суицидальные мысли, чувство утраты. К негативным симптомам относят: ангедонию, «объективную замедленность», вялость, ощущение снижения активности. В группе других симптомов находятся: пищевые нарушения, нарушения сна, параноидальные идеи, искаженное восприятие, снижение концентрации внимания, трудности осмысления.

Эмоциональные расстройства

Эти расстройства проявляются тревогой и депрессией, изменением настроения, эмоциональными всплесками, плачем и смехом. Лабильность настроения характеризуется краткими эпизодами эмоциональных сдвигов. Депрессия встречается более чем у половины таких пациентов [24, 27]. Ее диагностика затрудняется тем, что пациент с деменцией не может выразить типичные для депрессии жалобы (горе, безнадежность, печаль, идеи самообвинения) [28]. Депрессивные симптомы чаще маскируются под различные соматические болевые и неболевые жалобы, тревожность, страх или затрагивают преимущественно спектр проявлений ангедонии. На ранних стадиях БА нарушения в эмоциональной сфере описаны как пассивность, изменение спонтанной активности, снижение инициативы [29], которые могут интерпретироваться как депрессия. Однако эти симптомы характерны не только для депрессии, но и для иных расстройств, например для апатии, которая является одним из наиболее распространенных нейропсихических симптомов у пациентов с деменцией [30]. Трудности дифференциации апатии и депрессии связаны с наличием перекрывающихся симптомов, которые наблюдаются при обоих типах нарушений в виде отсутствия интереса к событиям и действиям, снижения энергии, психомоторной заторможенности и утомляемости. Хотя отсутствие мотивации наблюдается также при апатии и депрессии, апатия означает отсутствие мотивации без дисфории [25]. Важно разграничивать симптомы депрессии и апатии, так как они требуют разной терапевтической стратегии.

Частота апатии, синдрома снижения инициативы и мотивации, социальной активности, эмоционального безразличия зависит от тяжести деменции и составляет у пациентов с легкой и умеренной стадией БА примерно 70%, а с выраженной стадией БА – более 90% [14]. Среди проявлений апатии выделяют симптом «объективного замедления», который, как считают авторы, наиболее характерен для деменции [16].

Связь между депрессией и деменцией продолжает обсуждаться [31, 32]. Имеются данные о сходстве нейрональных механизмов деменции и депрессии, связанных с гиппокампом и его функцией «консолидировать» память о любых стрессогенных событиях, а также принимать участие в процессе модуляции поступающей познавательной информации [33]. Хроническая депрессия может ускорить нейродегенеративные изменения в результате нейротоксического действия повышенного уровня кортизола в гиппокампе [34]. И наоборот, нейродегенеративные и сосудистые изменения могут выступать в качестве фактора риска развития депрессии.

Наиболее вероятным является наличие разной последовательности появления данных синдромов. Так, эмоциональ-

ные симптомы могут быть как факторами риска развития деменции, так и ранним проявлением болезни мозга [35, 36].

Психотические симптомы

Психотические симптомы у пациентов с деменцией, как правило, носят параноидальный характер. Типичными для таких больных являются прочные убеждения в том, что кто-то крадет их вещи, скрывается в доме, живет вместе с ними или находится в одной комнате, планирует нанести физический вред, «подменил» родных и знакомых самозванцами [25]. Среди других идей можно назвать измену супруга, подозрения в заговоре других людей, чувство вины, ипохондрию, эротоманию. Бредовые идеи могут колебаться в широких пределах, но чаще являются менее сложными и организованными по сравнению с таковыми у пациентов с психическими расстройствами без деменции [37].

Распространенность ажитации при деменции составляет от 24 до 48% [24, 27]. Ажитация была определена как неадекватная словесная, вокальная или двигательная активность, не дающая ясной информации и не связанная с потребностями пациента [38, 39]. Ажитация может проявляться физическими или вокальными симптомами в агрессивной и неагрессивной формах [38]. Неагрессивные симптомы ажитации характеризуются общим беспокойством, нарушением сна, блужданием вне дома, бесцельным поведением, неуместными видами деятельности и возможным сочетанием последних с расторможенностью. Агрессивные симптомы ажитации проявляются психомоторным возбуждением с дракой, кусанием, царапаньем, плевками. Для словесной ажитации типичны многословие, крики, многократное повторение одних и тех же вопросов и предложений, словесный негативизм, проклятия и другая словесная агрессия.

Галлюцинации представляют собой ложные экстероцептивные ощущения и наблюдения, возникающие без внешнего стимула. Чаще появляются зрительные галлюцинации с ложной убежденностью больного в том, что он видит людей или животных. Реже бывают слуховые галлюцинации, которые обычно сопровождают зрительные галлюцинации. В этом случае больные могут говорить с несуществующими объектами. Наиболее типично наличие зрительных галлюцинаций для деменции с тельцами Леви. Галлюцинации наблюдаются и на стадии умеренных КН немнестического типа [40].

Личностные изменения

Эти изменения являются ранним симптомом деменции и заключаются, с одной стороны, в преувеличении преморбидных характерологических особенностей, а с другой – в притуплении индивидуальных черт. Больные становятся пассивными, эгоцентричными, менее жизнерадостными, раздражительными. Наблюдаются снижение спонтанной активности, лень, склонность к расторможенному поведению, несдержанность [2, 41].

Нарушение аппетита и пищевого поведения

Нарушение аппетита является нередким симптомом при деменции и может изменяться как количественно (приобретать вид анорексии или булимии) или качественно (изменение вкусовых предпочтений, склонность к употреблению определенных продуктов, например мучного, сладкого) [25]. Тяга к употреблению сладостей особенно часто встреча-

ется при лобно-височной деменции. В подавляющем большинстве случаев у больных с деменцией наблюдается потеря массы тела, что обусловлено рядом обменных нарушений.

Диагностика и проявления некогнитивных расстройств при различных типах деменции

Адекватная оценка некогнитивных симптомов представляет значительные трудности для неврологов, часто наблюдающих больных деменцией на начальных и умеренных стадиях. Врач должен иметь клинический опыт в области психиатрии, кроме того, важную информацию можно получить при беседе с лицами, ухаживающими за больными.

Одной из наиболее широко используемых шкал для оценки психолого-поведенческих нарушений является опросник NPI [42]. С его помощью оцениваются 12 основных клинических симптомов: бред, галлюцинации, возбуждение, депрессия, тревога, апатия, раздражительность, эйфория, расторможенность, девиантное моторное поведение, нарушения пищевого поведения и ночное блуждание.

Клинический спектр нейропсихических симптомов имеет некоторые особенности при этиологически различных типах КН. Так, для деменции с тельцами Леви специфичны зрительные галлюцинации, для лобно-височной деменции – нарушения поведения, для БА – тревога и фобии, для сосудистой деменции – аффективные нарушения. Указывается на частую комбинацию БА и апатии [12, 16]. Также отмечена ассоциация БА с психомоторным симптомом «объективного замедления» [16].

Сравнение профиля некогнитивных симптомов при сосудистой деменции и БА показало, что при сосудистой деменции наблюдается более высокая распространенность и тяжесть депрессии и тревоги, при БА – большая тяжесть поведенческих расстройств, частота психотических симптомов при обеих заболеваниях была сходной [25]. При сосудистой деменции чаще, чем при БА, отмечались агитация, расстройства сна и депрессия [43]. Нарушения поведения более характерны для пациентов с сосудистой деменцией, чем для страдающих смешанной деменцией [43]. При сосудистой деменции, обусловленной поражением мелких сосудов, спектр некогнитивных симптомов чаще был представлен апатией, галлюцинациями и аномальным двигательным поведением. А для деменции при патологии крупных артерий более характерно наличие эйфории, возбуждения, агрессии [44].

Течение нейропсихических расстройств, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Нейропсихические симптомы при деменции характеризуются хроническим течением и вариативностью. В исследовании MAASBED у 65% больных с деменцией со сходным уровнем нарушений по шкале NPI в течение 2 лет сохранялись стойкие нейропсихические симптомы с наибольшей выраженностью девиантного моторного поведения и апатии [45]. По другим данным, возможны колебания ряда психолого-поведенческих симптомов с наибольшей стойкостью психомоторного возбуждения [46].

Поражение лобной доли и сосудистые изменения, проявляющиеся при МРТ в виде гиперинтенсивности белого вещества, имеют значительную связь с конкретными нейропсихическими нарушениями. У пациентов с бредовыми симптомами при БА выявлен значительно больший объем гиперинтенсивного сигнала в правой лобной области,

чем у пациентов без бреда [43]. Депрессивные расстройства чаще были связаны с увеличением зоны гиперинтенсивности белого вещества (лейкоареоз) в подкорковых областях, что поддерживает так называемую сосудистую гипотезу депрессии [47]. При нейровизуализационных исследованиях выявлены также выраженные изменения объема серого вещества, мозгового кровотока и обмена веществ в ряде корковых областей у больных с БА, сопровождающейся психотическими симптомами [48].

Терапия

Для комплексного лечения когнитивных и некогнитивных симптомов используется ряд препаратов. Это противодементные средства, к которым относятся ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонист NMDA-рецепторов мемантин, антипсихотики, стабилизаторы настроения, антидепрессанты. Однако доказательная база их эффективности в отношении комплекса или отдельных симптомов является противоречивой.

В последнем пересмотре базовых препаратов для лечения когнитивной составляющей деменции, представленном Британской ассоциацией психофармакологии, эффективность этих препаратов имеет следующий уровень доказательности: ингибиторы ацетилхолинэстеразы в отношении познания при легкой и умеренной БА – А; мемантин при лечении БА средней тяжести – А; комбинированная терапия (ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин) – В; мемантин при лечении деменции с тельцами Леви – А [49].

Акатинол мемантин представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Основанием для его применения при БА были установленная гиперстимуляция NMDA-рецепторов, модуляция глутаматергической активности, наличие нейропротективного действия по отношению к глутаматной и кальций-опосредованной нейротоксичности [50]. В многочисленных международных двойных слепых рандомизированных исследованиях убедительно доказана эффективность акатинола мемантина в отношении нормализации когнитивных функций, поведения у пациентов с БА различной степени выраженности, повышения степени самостоятельности в повседневной жизни, уменьшения нагрузки на ухаживающих лиц [50, 51]. Мемантин утвержден Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения умеренной и тяжелой стадии БА на основании результатов плацебоконтролируемого 6-месячного испытания, в котором среднее общее значение по КШОПС у пациентов составило <15 баллов. В отличие от ингибиторов ацетилхолинэстеразы акатинол мемантин обычно хорошо переносится при назначении в дозе 5 мг/сут и постепенном увеличении дозы до целевого значения 20 мг/сут. У пациентов, принимающих акатинол мемантин, отмечается более высокая приверженность длительной терапии, что связано с хорошими профилем безопасности и переносимостью препарата. Также мемантин оказывает антагонистическое действие на серотониновые рецепторы 3-го типа, что может предупреждать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании этого препарата в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы.

Комбинированная терапия мемантином и ингибиторами ацетилхолинэстеразы может дать дополнительные преимущества по сравнению с монотерапией антихолинэсте-

разными препаратами [52]. Эти препараты имеют разные молекулярные мишени, и ожидается, что эффекты комбинированного лечения будут синергичными [53]. В 2 из 5 рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований показана превосходная терапевтическая эффективность комбинированной терапии, включавшей мемантин, по сравнению с монотерапией ингибиторами ацетилхолинэстеразы в отношении различных доменов (познание, функционирование, поведение и глобальный статус) даже у пациентов с тяжелыми стадиями БА [54].

При коррекции некогнитивных расстройств приоритет имеют нефармакологические методы (психологическое, поведенческое, экологическое воздействие), после чего переходят к осторожному применению медикаментозных средств.

Использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина отличается высокой эффективностью в отношении некогнитивных симптомов БА [55]. В проспективном открытом клиническом исследовании четырех препаратов (мемантин, донепезил, ривастигмин и галантамин) у 177 пациентов с БА, которое длилось 12 мес, показано улучшение в группах мемантина, донепезила и ривастигмина, но не в группе галантамина [56]. Обнаружено более эффективное снижение ажитации и агрессии у пациентов, получавших ривастигмин и мемантин. Это исследование позволяет сделать вывод, что специфическая терапия БА легкой и умеренной степени тяжести, особенно с использованием мемантина и ривастигмина, эффективна в отношении нейропсихических симптомов и не сопровождается серьезными побочными реакциями [56]. Получены многообещающие результаты при использовании мемантина у пациентов с умеренной и тяжелой степенью лобно-височной деменции в отношении нейропсихических симптомов [57].

Высказано мнение о большей эффективности комбинированной терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы и мемантином при ряде психолого-поведенческих аномалий, в том числе в лабораторных условиях [58]. Возможно типоспецифичное действие препаратов разного класса: мемантина — в отношении ажитации и раздражительности, ингибиторов ацетилхолинэстеразы — в отношении апатии, аберрантного поведения, эмоциональных расстройств [25].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивалось действие фармакологических агентов при БА с наличием некогнитивных симптомов, позволил заключить, что терапия ингибиторами ацетилхолинэстеразы и атипичными антипсихотическими препаратами улучшает нейропсихические симптомы по шкале NPI, однако при этом отмечен плохой профиль безопасности [59].

Использование в лечении выраженных психических расстройств нейролептиков должно быть непродолжительным в связи с повышенным риском развития инсульта, инфекционных осложнений и смерти [60]. Антипсихотические препараты при некогнитивных симптомах деменции рекомендуются назначать короткими курсами при тяжелых нарушениях. Нейролептики оказались эффективными при таких проявлениях деменции, как ажитация, агрессия, а также при других психотических симптомах [58]. Целесообразно начинать лечение с низкой дозы нейролептика и корректировать ее с учетом реакции пациента и наличия побочных эффектов.

Комплексная оценка КН и некогнитивных расстройств при деменции представляется весьма важной, так как позволяет адекватно оценить тяжесть заболевания и подобрать терапию с учетом выраженности познавательного дефекта и значимости различных типов некогнитивных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, et al. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009 Oct 3;374(9696):1196-208. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61460-4.
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsi: rukovodstvo dlya vrachei*. [Dementia: a guide for physicians]. 3rd edition. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
- Simpson JR. DSM-5 and Neurocognitive Disorders. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2014; 42(2):159-64.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders. V ed. (DSM-V). London: American Psychiatric Association; 2013.
- Santos C, Snyder P, Wu W, et al. Pathophysiological relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Feb 9;7:69-87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005. eCollection 2017.
- Au R, Piers R, Lancashire L. Back to the future: Alzheimer's disease heterogeneity revisited. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015 Sep; 1(3):368-370.
- Hersch E, Falzgraf S. Management of the behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clin Interv Aging*. 2007;2(4):611-21.
- Emanuel J, Lopez O, Houck P, et al. Trajectory of cognitive decline as a predictor of psychosis in early Alzheimer disease in the cardiovascular health study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Feb;19(2): 160-8. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181e446c8.
- Alzheimer A. Über einen eigenartigen schweren Er Krankungsprozess der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt*. 1906;(23):1129-36.
- Neil W, Bowie P. Carer burden in dementia—assessing the impact of behavioural and psychological symptoms via self-report questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jan;23(1):60-4.
- Lyketsos C, Sheppard M, Steinberg M, et al. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease cluster into three groups: The Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Nov;16(11): 1043-53.
- Lyketsos C, Lopez O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment, results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002 Sep 25;288(12): 1475-83.
- Tun S, Murman D, Long H, et al. Predictive validity of neuropsychiatric subgroups on nursing home placement and survival in patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Apr;15(4):314-27.
- Benoit M, Staccini P, Brocker P, et al. Behavioral and psychologic symptoms in Alzheimer's disease: results of the REAL. FR study. *Rev Med Interne*. 2003 Oct;24 Suppl 3: 319s-324s.
- Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(1):11-30. doi: 10.3233/JAD-2009-1120.
- Lobo A, Lopez-Anton R, De-la-Camara C, et al. Non-Cognitive Psychopathological Symptoms Associated with Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia, Alzheimer's Type. *Neurotox Res*. 2008 Oct; 14(2-3):263-72. doi: 10.1007/BF03033815.
- Masters M, Morris J, Roe C. «Noncognitive» symptoms of early Alzheimer disease. A longitudinal analysis. *Neurology*. 2015 Feb 10;84(6):617-22.
- Rosenberg P, Mielke M, Appleby B, et al. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Apr;26(4):364-72. doi: 10.1002/gps.2535. Epub 2010 Sep 15.
- Teng E, Lu P, Cummings J. Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from

- mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(4):253-9. Epub 2007 Aug 14.
20. Ismail Z, Nguyen M, Fischer C, et al. Neurobiology of delusions in Alzheimer's disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2011 Jun;13(3): 211-8. doi: 10.1007/s11920-011-0195-1.
21. Finkel S, Costa ve Silva J, Cohen G, et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr*. 1996;8 Suppl 3:497-500.
22. Pruszyński J. Non-cognitive symptoms of dementia. *Postepy Nauk Medycznych*. 2015;(7): 477-81.
23. Ford A. Neuropsychiatric symptoms of dementia: are pharmacological treatments effective and safe? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan; 86(1):101-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308112. Epub 2014 May 29.
24. Vega U, Marinho V, Engelhardt E, et al. Neuropsychiatric symptoms in dementias: preliminary report of a prospective outpatient evaluation in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007 Jun; 65(2B): 498-502.
25. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska E. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Front Neurol*. 2012 May 7;3:73. doi: 10.3389/fneur.2012.00073. eCollection 2012.
26. Lam L, Leung T, Lui V, et al. Association between cognitive function, behavioral syndromes and two-year clinical outcome in Chinese subjects with late-onset Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2006 Sep;18(3): 517-26. Epub 2006 Feb 8.
27. Lytsetos C, Lee H. Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease: A practical update for the clinician. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):55-64. Epub 2003 Oct 15.
28. Prado-Jean A, Couratier P, Druet-Cabanac M, et al. Specific psychological and behavioral symptoms of depression in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Oct;25(10):1065-72. doi: 10.1002/gps.2468.
29. Deutsch L, Rovner B. Agitation and other noncognitive abnormalities in Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin North Am*. 1991 Jun;14(2): 341-51.
30. Boyle P, Malloy P. Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):91-9. Epub 2003 Oct 15.
31. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a Southern European population: the Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Jun; 52(6):497-506.
32. Ganguli M, Du Y, Dodge H, et al. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):153-60.
33. Reul J, Chandramohan Y. Epigenetic mechanisms in stress-related memory formation. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Aug;32 Suppl 1:S21-5. Epub 2007 Jul 17.
34. Korczyn AD, Halperin I. Depression and dementia. *J Neurol Sci*. 2009 Aug 15;283(1-2):139-42. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.346. Epub 2009 Apr 5.
35. Wilson R, Barnes L, Mendes de Leon C, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):364-70.
36. Kar N. Behavioral and psychological symptoms of dementia and their management. *Indian J Psychiatry*. 2009;51(1):77-86.
37. Jeste D, Finkel S. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias: Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000 Winter;8(1):29-34.
38. Cohen-Mansfield J, Billing N. Agitated behaviors in the elderly: A conceptual review. *J Am Geriatr Soc*. 1986 Oct;34(10):711-21.
39. Cohen-Mansfield J, Marx M, Dakheel-Ali M, et al. Can agitated behavior of nursing home residents with dementia be prevented with the use of standardized stimuli? *J Am Geriatr Soc*. 2010 Aug;58(8):1459-64. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02951.x. Epub 2010 Jun 23.
40. Rozzini L, Chilovi V, Conti M, et al. Neuropsychiatric symptoms in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(1):32-6. Epub 2007 Nov 19.
41. Lishman W. Organic Psychiatry: The Psychological Consequences of Cerebral Disorder. Oxford: Blackwell Scientific Publication; 1987. 745 p.
42. Cummings JL. The neuropsychiatric inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997 May;48(5 Suppl 6):S10-6.
43. Anor C, O'Connor S, Saund A, et al. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia. *Neurodegener Dis*. 2017 Mar 1;17(4-5):127-134. doi: 10.1159/000455127. [Epub ahead of print].
44. Staekenborg S, Su T, van Straaten E, et al. Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small- and large-vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 May;81(5):547-51. doi: 10.1136/jnnp.2009.187500. Epub 2009 Dec 3.
45. Aalten P, de Vugt M, Jaspers N, et al. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part II: relationships among behavioural sub-syndromes and the influence of clinical variables. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005 Jun;20(6):531-6.
46. Devanand D, Jacobs D, Tang M, et al. The course of psychopathological features in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Mar;54(3):257-63.
47. Alexopoulos G. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005 Jun 4-10;365(9475):1961-70.
48. Casanova M, Starkstein S, Jellinger K. Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Acta Neuropathol*. 2011 Aug;122(2):117-35. doi: 10.1007/s00401-011-0821-3. Epub 2011 Apr 1.
49. O'Brien J, Holmes C, Jones M, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2017 Feb;31(2):147-168. doi: 10.1177/0269881116680924. Epub 2017 Jan 20.
50. Гаврилова СИ. Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: 20 лет клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6):10-8. [Gavrilova SI. Memantine in treatment of Alzheimer's disease: 20 years of clinical use. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6):10-8. (In Russ.)].
51. McShane R, Areosa-Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003154.
52. Deardorff W, Grossberg G. Pharmacotherapeutic strategies in the treatment of severe Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Sep;17(13):1789-800. doi: 10.1080/14656566.2016.1215431. Epub 2016 Jul 29.
53. Yabuki Y, Matsuo K, Hirano K, et al. Combined Memantine and Donepezil Treatment Improves Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia-Like Behaviors in Olfactory Bulbectomized Mice. *Pharmacology*. 2017;99(3-4): 160-171. doi: 10.1159/000452839. Epub 2017 Jan 4.
54. Haussmann R, Donix M. Memantine as add-on medication to acetylcholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer dementia. *Nervenarzt*. 2017 Jan;88(1):40-45. doi: 10.1007/s00115-016-0237-3.
55. Desmidt T, Hommet C, Camus V. Pharmacological treatments of behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease: role of acetylcholinesterase inhibitors and memantine. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016 Sep 1;14(3):300-6. doi: 10.1684/pnv.2016.0621.
56. Cumbo E, Lorigi LD. Differential Effects of Current Specific Treatments on Behavioral and Psychological Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease: A12-month, randomized, open-label trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;39:417-85.
57. Li P, Quan W, Zhou Y, et al. Efficacy of memantine on neuropsychiatric symptoms associated with the severity of behavioral variant frontotemporal dementia: A six-month, open-label, self-controlled clinical trial. *Exp Ther Med*. 2016 Jul;12(1):492-498. Epub 2016 Apr 20.
58. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010 May; 22(3):346-72. doi: 10.1017/S1041610209991505. Epub 2010 Jan 25.
59. Wang J, Yu J, Wang H, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan; 86(1):101-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308112. Epub 2014 May 29.
60. Miller LJ. The use of cognitive enhancers in behavioral disturbances of Alzheimer's disease. *Consult Pharm*. 2007 Sep;22(9):754-62.

Поступила 16.04.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Старчина Ю.А.

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

Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему

В последние десятилетия особое внимание уделяется недементным когнитивным нарушениям (КН), среди которых выделяют умеренные (УКН), легкие и субъективные. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности КН у людей пожилого возраста (10–15%) и пациентов на амбулаторном поликлиническом приеме (до 70%). КН чаще бывают вызваны болезнью Альцгеймера, цереброваскулярным заболеванием и их сочетанием. У пациентов с УКН деменция возникает в 10–15% случаев в течение года. Коррекция сосудистых факторов риска позволяет сдерживать прогрессирующее КН. Обсуждается применение EGB761® у пациентов с КН.

Ключевые слова: деменция; недементные когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; легкие когнитивные нарушения; субъективные когнитивные нарушения; профилактика; лечение.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):71–76.

Cognitive impairment without dementia: A current view of the problem

Starchina Yu.A.

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

In recent decades, special attention is given to cognitive impairments (CIs) without dementia, which include moderate (MCI), mild, and subjective ones. Epidemiological studies suggest that the prevalence of CI is high in elderly people (10–15%) and patients at an outpatient reception (as high as 70%). CIs are more frequently caused by Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and their concurrence. In patients with MCI, dementia occurs in 10–15% of cases during a year. Correction of vascular risk factors allows the progression of CI to be curbed. The paper discusses the use of EGB761® in patients with CI.

Keywords: dementia; cognitive impairment without dementia; moderate cognitive impairment; mild cognitive impairment; subjective cognitive impairment; prevention; treatment.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA. Cognitive impairment without dementia: A current view of the problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):71–76.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-71-76>

Деменция представляет собой синдром тяжелого полифункционального расстройства когнитивных функций, который влияет на память, мышление, поведение и способность выполнять повседневные действия. Деменция — это конечный этап сосудистых, нейродегенеративных и других заболеваний, сопровождающихся когнитивным снижением, она развивается, как правило, через несколько десятков лет после начала патологического процесса в головном мозге. Особое внимание следует уделять недементным, или додементным, когнитивным нарушениям (КН), которые имеют еще большую распространенность и при адекватном лечении могут длительно находиться в стабильном состоянии или даже регрессировать. Кроме того, КН часто сочетаются со многими соматическими заболеваниями и при ряде состояний могут быть первым и ведущим клиническим синдромом. Наличие КН затрудняет лечение соматической патологии, так как из-за когнитивной несостоятельности сни-

жается приверженность пациента обследованию и выбранному лечению.

Эпидемиология

В 2010 г. в мире деменцией страдали 35,6 млн человек. Ожидается, что к 2030 г. этот показатель удвоится, а к 2050 г. увеличится более чем в 3 раза. Затраты на деменцию составили в 2010 г. 604 трлн долл. [1, 2]. К 2030 г., с ростом распространенности деменции, эти расходы, по прогнозам, увеличатся на 85%, что сделает деменцию самым дорогостоящим хроническим заболеванием, связанным со старением.

По данным международных исследований [3–6], распространенность умеренных КН (УКН) у лиц старше 60 лет варьирует от 12 до 18%. Наблюдается увеличение этого показателя с возрастом: с 10% у пациентов 70–79 лет до 25% у лиц 80–89 лет [7]. Во многих исследованиях показано, что

риск болезни Альцгеймера (БА) значительно выше у женщин, чем у мужчин, поэтому предполагается, что вероятность развития УКН у женщин также выше. Практически ничего не известно о культурных и расовых факторах, влияющих на клиническую манифестацию синдрома УКН.

В России, по данным эпидемиологического исследования ПРОМЕТЕЙ, проведенного в 2004–2005 гг., распространенность КН среди 3210 амбулаторных неврологических пациентов из 33 городов 30 регионов России составила 73%: субъективно воспринимаемые расстройства выявлены у 14% пациентов, легкие и умеренные (УКН) когнитивные нарушения – у 44%, деменция – у 25% [8]. В этом исследовании использовались только наиболее простые скрининговые тесты для диагностики выраженных КН, которые могут быть недостаточно чувствительны к более легким КН.

УКН

В 1997 г. R. Petersen и соавт. [9, 10] предложили термин и диагностические критерии синдрома УКН (*англ.* mild cognitive impairment, МСИ). В настоящее время под УКН понимают полиэтиологический синдром нарушения памяти и/или других когнитивных функций, не приводящий к социальной, бытовой или профессиональной дизадаптации. При синдроме УКН сам пациент (или его окружение) предъявляет жалобы на снижение когнитивных функций, а показатели нейропсихологических тестов не отличаются от возрастной нормы. УКН не приводят к существенным ограничениям в повседневной деятельности пациента, хотя освоение новых сложных интеллектуальных навыков может быть затруднительным или невозможным.

Выделяют четыре клинических варианта синдрома УКН: *монофункциональный*, характеризующийся нарушением преимущественно какой-либо одной составляющей когнитивной деятельности и включающий *амнестический тип* с преимущественным нарушением памяти и неамнестический тип с нарушением какой-либо другой когнитивной функции; *полифункциональный* с вовлечением сразу нескольких когнитивных доменов, включающий тип с нарушениями памяти и без нарушений памяти [11]. Амнестический монофункциональный вариант, при котором страдает преимущественно память, как предполагается, связан с дебютом БА [10]. Неамнестическая форма может быть вызвана цереброваскулярными заболеваниями, деменцией с тельцами Леви, болезнью Паркинсона, фронтотемпоральной деменцией, атипичной БА или не иметь конкретной патологической основы.

Причины развития синдрома УКН сходны с таковыми деменции, так как в большинстве случаев УКН представляют собой ее продромальную фазу. Считается, что самыми частыми причинами КН служат БА, цереброваскулярная патология, смешанный сосудисто-нейродегенеративный процесс, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная деменция.

У 10–15% пациентов с УКН деменция возникает в течение года и у 50–70% – в течение 5 лет [11–13]. Прогрессирование происходит быстрее у пациентов более старшего возраста, с низким уровнем образования, атрофией гиппокампа и значительным сосудистым поражением головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), соматической отягощенностью, семейным анамне-

зом деменции. При адекватной коррекции сосудистых факторов риска синдром УКН может оставаться стабильным в течение многих лет.

Субъективные КН

Субъективные КН (СКН), или субъективное снижение познавательных функций, у пожилых людей диагностируют, когда имеются только их жалобы на ухудшение памяти и других когнитивных функций по сравнению с более высоким исходным уровнем, но ни один даже самый чувствительный нейропсихологический тест не подтверждает объективное когнитивное снижение, хотя проблема может быть весьма актуальна для самого пациента и совершенно незаметна для окружающих.

СКН все чаще рассматривают как потенциальный показатель самых ранних стадий когнитивного снижения и возможного их прогрессирования до деменции [14–19]. Более того, появляются свидетельства ассоциации СКН с биомаркерами БА и нейровизуализационными признаками, такими как атрофия серого вещества [20–22], гипометаболизм [23] и отложение бета-амилоида [24–26], в отсутствие объективной когнитивной дисфункции или депрессии. Учитывая, что в ряде исследований подтверждена роль СКН в качестве фактора риска развития БА у части пациентов, были разработаны *диагностические критерии синдрома СКН* (Subjective cognitive decline initiative working group–2014):

- 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 [27].

Диагностика

Диагностика недементных КН включает в себя сбор анамнеза, тщательную оценку жалоб и степени независимости пациента в повседневной жизни с обязательной верификацией наличия КН с помощью нейропсихологического обследования. Показатели нейропсихологических тестов сравнивают с таковыми у лиц контрольной группы соответствующего возраста без жалоб на нарушения памяти (в идеале следует учитывать и полученное пациентом образование). Оценка КН легкой степени, особенно когда жалобы пациентов не подтверждаются результатами нейропсихологического обследования, сопряжена с определенными сложностями, так как у пациента могут иметь место СКН или УКН, побочное действие принимаемых лекарственных препаратов, эмоциональные нарушения.

Жалобы когнитивного характера, которые могут предъявлять пациенты, включают в себя ухудшение памяти, повышенную забывчивость, снижение концентрации внимания при умственной нагрузке, повышенную утомляемость, трудности подбора нужного слова при разговоре, «несвежую голову», «туман в голове». У больных с синдромом СКН и даже УКН часто присутствуют расплывчатые и субъективные симптомы снижения когнитивных функций, которые трудно дифференцировать от снижения производительности памяти у пожилых людей. Считается, что наи-

более распространенным симптомом является снижение памяти, в частности амнестический тип УКН. Однако в некоторых исследованиях показано, что в большинстве случаев УКН затрагивает несколько сфер когнитивной деятельности [14, 28]. Менее частые симптомы включают речевые нарушения (например, трудности при подборе слов), снижение концентрации внимания и ухудшение зрительно-пространственных навыков (например, дезориентация в знакомой обстановке) в отсутствие моторных и сенсорных нарушений. Разграничить чисто когнитивные симптомы и симптомы, обусловленные различной степенью сенсорной депривации (например, потерей слуха или остроты зрения), которые могут наблюдаться у одного пациента, бывает очень сложно.

Депрессия – распространенное расстройство у пожилых людей (примерно 15%), которое часто сопровождается расплывчатыми соматическими симптомами, тревожностью и жалобами на неспособность сосредоточиться и плохую память. Эти пациенты обычно отрицают снижение фона настроения, но часто жалуются на нарушение сна, ангедонию, потерю аппетита и отсутствие мотивации. Депрессия может сопровождаться когнитивной дисфункцией, которая регрессирует при успешном лечении эмоциональных расстройств. Связь между депрессией и БА сложна и неоднозначна. Данные Фрамингемского исследования свидетельствуют об эпидемиологической ассоциации: риск развития БА и деменции увеличивается на 50% у пациентов, имевших депрессию в начале исследования [29]. Во время последующего 17-летнего наблюдения у 21,6% участников, которые имели депрессию в начале исследования, развилась деменция по сравнению с 16,6% лиц без эмоциональных нарушений. В другом исследовании отмечено особое пагубное влияние депрессии: один эпизод депрессии в анамнезе увеличивал риск развития деменции на 87–92%, а 2 эпизода и более – почти в 2 раза (но они не влияли на риск развития УКН) [30]. Таким образом, обязательным является скрининг эмоциональных нарушений у пожилых пациентов с когнитивными жалобами с использованием общепринятых шкал депрессии и тревоги (шкала депрессии Бека, госпитальная шкала депрессии и тревоги, шкала депрессии Гамильтона, шкала тревожности Спилберга).

Для проведения нейропсихологического тестирования следует применять методики, направленные на оценку памяти, управляющих лобных и других когнитивных функций, которые имеют возрастные нормативы. Распространенные скрининговые шкалы для оценки когнитивных функций, такие как краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), могут быть недостаточно чувствительны на стадии недементных КН. Более информативной является монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa-тест), с помощью которой можно диагностировать УКН. Для диагностики СКН следует использовать только стандартные нейропсихологические тесты на отдельные когнитивные функции (память, внимание, речь, праксис и др.) [14, 15]. Однако невозможно оценить степень тяжести КН, основываясь только на результатах нейропсихологических тестов. Ключевой критерий – самостоятельность пациента в повседневной жизни, наличие социальной, бытовой и профессиональной дезадаптации – можно оценить после беседы с родственниками пациента. При наличии вы-

раженных затруднений хотя бы в одной из перечисленных сфер должен быть поставлен диагноз деменции. При УКН пациент может испытывать незначительные затруднения в некоторых сферах по сравнению с прошлым опытом, но эти затруднения не ограничивают его независимость. Легкие КН не влияют на самостоятельность пациента и не вызывают дезадаптации.

Обязательным в диагностике КН является проведение нейровизуализационных исследований, предпочтительно МРТ, для верификации органического поражения головного мозга. Цель нейровизуализационных исследований – выявление атрофических изменений в гиппокампе и височной доле головного мозга, лакунарных инфарктов, перивентрикулярного и субкортикального лейкоареоза, постинсультных изменений, а также исключение потенциально обратимых причин когнитивного снижения (опухоли, хроническая субдуральная гематома и т. п.). Примерно у 5% пациентов КН потенциально обратимы, поэтому в ряде случаев необходимо проведение лабораторных тестов и дополнительных параклинических методов диагностики. Причинами потенциально обратимых КН могут быть дефицит гормонов щитовидной железы, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, витамина D, гипергомостеинемия, диметаболические нарушения при сахарном диабете, почечной и печеночной недостаточности.

Биомаркеры БА, изученные за последние два десятилетия, можно разделить на два класса: 1) накопления амилоида и тау-протеина в головном мозге, изменения объема мозга и снижение обмена веществ в мозге, подтвержденные методами нейровизуализации, и 2) содержание соответствующих белков в цереброспинальной жидкости. В начале этого года в докладе «Факты и цифры болезни Альцгеймера-2017» [31] Ассоциация болезни Альцгеймера и связанных с ними расстройств (ADDA) предложила включить исследование биомаркеров в критерии БА 1984 г., установленные Национальным институтом неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINCDS). Выявление этих биомаркеров у пациентов с нормальными показателями когнитивных функций и УКН позволят диагностировать доклиническую стадию БА и как можно раньше начать профилактические и терапевтические мероприятия. Возможно, это позволит перевести БА из разряда заболеваний, ведущих к бесповоротной потере когнитивных функций, независимости пациента и смерти, в разряд хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, СПИД или некоторые виды рака, которые можно оптимально контролировать с помощью раннего вмешательства [31].

Лечение

В настоящее время не разработано четких рекомендаций по лекарственной терапии недементных КН. Доказана важная роль коррекции всех сосудистых факторов риска, подразумевающей адекватную антигипертензивную терапию, прием статинов при гиперлипидемии, антиагрегантных препаратов после инфаркта миокарда и инсульта, непрямых антикоагулянтов при фибрилляции предсердий, жесткий контроль уровня сахара в крови при сахарном диабете [32, 33]. Результаты исследования с участием 361 пациента с БА, сосудистой или смешанной деменцией свидетельствуют, что прием центрально действующих ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента может снизить

скорость ухудшения когнитивных функций у больных с деменцией, независимо от уровня артериального давления (АД) [34]. При назначении антигипертензивной терапии пациенту с КН следует оценивать наличие и степень атеросклеротического поражения прецеребральных и церебральных сосудов. Если имеются множественные, пусть и гемодинамически незначимые, атеросклеротические бляшки, не следует стремиться к достижению нормотензии, в ряде случаев допустим уровень АД 140–150/85–90 мм рт. ст. Исследование University of Michigan Health and Retirement Study с участием более 5000 пожилых людей показало, что агрессивное снижение АД у пациентов старше 65 лет уже не имело никаких дополнительных преимуществ в плане профилактики инсульта и сердечно-сосудистых событий, напротив, увеличивался риск падений [35].

Чрезвычайно важна коррекция имеющихся эмоциональных нарушений, высокая распространенность которых отмечается у пожилых людей. При выборе антидепрессантов следует помнить, что трициклические антидепрессанты обладают большим количеством неблагоприятных побочных эффектов вследствие холинолитических свойств и могут даже усугублять КН. Следует отдавать предпочтение современным антидепрессантам из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, серотонина и норадреналина.

Еще один важный элемент профилактики прогрессирования КН – это своевременная коррекция нарушений слуха и зрения (консультация сурдолога, подбор слухового аппарата, операции по поводу катаракты и подбор очков). Сенсорная депривация ухудшает состояние когнитивных функций и способствует быстрому прогрессированию КН вплоть до деменции [36–39].

Доказанной можно считать роль умеренной физической нагрузки в середине жизни и сохранение длительной, желательной пожизненной, интеллектуальной активности для профилактики развития и прогрессирования КН. Наиболее полезными представляются занятия йогой, медитация, танцы, пение, всевозможные увлечения (хобби), занятия ремеслами, пользование компьютером, активное участие в социальной жизни [40–42].

Предполагается, что наиболее эффективно предотвратить развитие и прогрессирование недементных КН позволяет воздействие сразу на несколько факторов риска посредством увеличения физической активности, коррекции диеты, сосудистых факторов риска, а также проведения когнитивных тренировок. Эти данные находят подтверждение в первом подобном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER), которое проводится под руководством профессора Мии Кивипелто из Каролинского института в Стокгольме, Швеция [43]. В исследование были включены 1260 жителей Финляндии в возрасте от 60 до 77 лет, которые рандомизированы в группу многодоменного вмешательства или контрольную группу, которая получала только регулярные медицинские советы. Участники не имели существенных КН, но обладали несколькими факторами риска их развития. В группе вмешательства программа была сосредоточена на четырех основных областях: физические упражнения, рекомендации

по питанию (на основе финских рекомендаций по питанию), предоставляемые диетологами, когнитивный тренинг и управление метаболическими и сосудистыми факторами риска (на основе национальных руководящих принципов), что включало регулярные измерения АД, массы тела, индекса массы тела, окружности талии и бедра, медицинские осмотры, а также рекомендации по изменению образа жизни.

Через 2 года в группе вмешательства было отмечено улучшение на 25% общего когнитивного балла (глобального показателя когнитивных функций – z) по сравнению с контрольной группой (p=0,03). Преимущество было особенно заметно в таких областях, как способность к обработке информации (улучшение на 150%; p=0,029) и исполнительные функции (улучшение на 83%; p=0,039), по сравнению с контролем.

В настоящий момент стратегия выбора лекарственной терапии КН определяется степенью их тяжести. При деменции различной этиологии (БА, сосудистая и смешанная деменция, деменция с тельцами Леви) рекомендован прием только ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы и мемантина [44]. Однако, как показали многочисленные исследования, на этапе недементных КН указанные препараты недостаточно эффективны, выраженность побочных эффектов превышает потенциальную терапевтическую пользу, не происходит замедления прогрессирования УКН до деменции [45–47]. Поэтому при лечении СКН и УКН наиболее активно используются вазоактивные и нейрометаболические препараты, которые можно считать патогенетической терапией недементных когнитивных нарушений, особенно сосудистой этиологии.

Высококонцентрированный экстракт Гинкго билоба¹ является хорошо изученным препаратом с доказанной клинической эффективностью при нарушениях памяти и внимания у пожилых пациентов. Гинкго билоба – стандартизированный экстракт реликтового растения гинкго билоба, который содержит флавоноиды, терпены, лактоны и гинкголовые кислоты [48] и обладает антиоксидантными свойствами, способностью активировать метаболизм нейронов, улучшать реологические свойства крови и микроциркуляцию, что способствует улучшению мозгового кровообращения. Было продемонстрировано, что экстракт EGB761® обладает антиокислительной активностью, способствует повышению устойчивости к гипоксии и улучшает реологию крови путем увеличения гибкости форменных элементов крови, влияя на уровень нейротрансмиттеров, повышает нейропластичность, обладает нейропротективными свойствами и стимулирует нейрогенез в гиппокампе [49–52].

В клинических испытаниях, проведенных на большом числе пациентов, показано, что назначение EGB761® пожилым людям с СКН и УКН способствует улучшению самочувствия и уменьшению КН и эмоционально-аффективных расстройств, улучшению выполнения нейропсихологических тестов, нормализации биоэлектрической активности головного мозга. Метаанализ 10 систематических обзоров, включающих пациентов с БА, сосудистой деменцией, смешанной деменцией, УКН, продемонстрировал улучшение когнитивных функций, нейропсихических симптомов, повседневной активности [53]. Высокого качества РКИ продемонстрировало, что экстракт EGB761® улучшил состоя-

¹Танакан® (EGB761®), «Ипсен Фарма», Франция.

ние когнитивных функций и качество жизни у пациентов с ЛКН по сравнению с плацебо [54].

Эффективность танакана при недементных КН изучалась в крупномасштабном проспективном рандомизированном исследовании GiudAge (Gingko biloba Usefulness on the Incidence of Age-related dementia), в котором 2820 пациентов старше 70 лет с СКН, ЛКН или УКН наблюдались в течение 5 лет и принимали танакан или плацебо. Конечной точкой было снижение заболеваемости деменцией в общей популяции пациентов, получавших танакан. Эта точка не была достигнута, тем не менее анализ отдельных подгрупп показал, что применение препарата достоверно снижало число вновь выявленных случаев деменции у пациентов-мужчин, а также у мужчин и женщин при непрерывном лечении не менее 4 лет [55]. Эти данные соответствуют современным представлениям о том, что органические изменения начинаются в головном мозге задолго до клинического дебюта деменции, поэтому предпочтительно наиболее раннее назначение нейропротективной терапии и ее длительное непрерывное проведение в группах риска.

В исследовании RAQIUD участвовали 3777 пациентов старше 65 лет, проживающих на юге Франции, которых наблюдали в течение 20 лет [56]. За время наблюдения нейropsychологическое обследование проводилось 9 раз с промежутками в 2–3 года. 589 пациентов во время хотя бы одного визита к врачу сообщили, что принимают танакан, 149 — пираретам, 63 — танакан и пираретам, а 2874 пациента не получали в течение всего срока наблюдения нейрометаболической или вазоактивной терапии. Было установлено, что когнитивные функции снижались в среднем на 3–4 балла по КШОПС, но темпы снижения зависели от характера проводимой терапии. Наиболее медленно когнитивные

функции снижались в группе танакана, в которой даже через 20 лет показатель КШОПС был >24 баллов, т. е. выше формального показателя, соответствующего деменции.

Результаты наших исследований показывают, что включение танакана в комбинированную терапию у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) позволяет значительно улучшить их самочувствие [57]. Только нормализация АД на фоне антигипертензивной терапии нередко не сопровождается улучшением самочувствия, что может снизить приверженность пациентов длительному приему антигипертензивных препаратов [58]. По данным развернутого нейropsychологического исследования, у пациентов с АГ на фоне приема танакана по 120 мг/сут в течение 2 мес наблюдается улучшение состояния когнитивных функций, проявляющееся в статистически значимом улучшении показателей нейropsychологических тестов [57]. После курса лечения у большинства пациентов с АГ уменьшилась степень выраженности эмоциональных расстройств (показатели депрессии по шкале Бека и личностной тревожности по шкале Спилбергера). Эти эффекты по сравнению с улучшением когнитивных функций проявлялись медленнее и достигли статистически значимых величин через 2 мес лечения [57].

Помимо улучшения памяти, отмечено улучшение эмоционального состояния больных, что связано с мягким психотропным действием танакана, характеризующимся сочетанием стимулирующего и противотревожного эффектов, способностью улучшать сон и состояние вегетативной нервной системы. Показаны хорошая переносимость препаратов танакана даже при длительном лечении, небольшое количество побочных эффектов, хорошая совместимость с препаратами, назначаемыми для коррекции сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Schaller S, Mauskopf J, Kriza C, et al. The main cost drivers in dementia: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Feb;30(2):111-29. doi: 10.1002/gps.4198. Epub 2014 Oct 16.
- Wimo A, Jönsson L, Bond J, et al. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):1-11.e3. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.006.
- Busse A, Hensel A, Gühne U, et al. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2176-85.
- Di Carlo 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.
- Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, et al. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Aug;18(8):674-83. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181cdee4f.
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1594-9.
- Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, 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.
- Захаров ВВ. Дофаминергическая и норадренергическая терапия когнитивных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;(9):43-7. [Zakharov VV. Dopaminergic and noradrenergic therapy of cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;(9):43-7. (In Russ.)].
- Petersen RS, Smith GE, Waring SC, et al. Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-9.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183-94.
- Petersen RS, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8.
- 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.
- Захаров ВВ, Парфенов ВА, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2015. 192 с. [Zakharov VV, Parfenov VA, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2015. 192 p.]
- Захаров ВВ. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):16-21. [Zakharov VV. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):16-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-376
- Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006;11(Прил 1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive impairments in neurological clinic. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(Pril 1):4-12. (In Russ.)].
- Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010 Jan;6(1):11-24. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.002.
- Jessen F, Wiese B, Bickel H, et al for the AgeCoDe Study Group. Prediction of dementia in primary care patients. *PLoS One*. 2011 Feb 18; 6(2):e16852. doi: 10.1371/journal.pone.0016852.
- Dufouil C, Fuhrer R, Alperovitch A. Subjective cognitive complaints and cognitive decline: Consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):616-21.
- Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Dec;130(6):439-51. doi: 10.1111/acps.12336. Epub 2014 Sep 13.
- Jessen F, Feyen L, Freymann K, et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging*. 2006 Dec;27(12):1751-6. Epub 2005 Nov 23.

21. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):834-42.
22. Striepens N, Scheef L, Wind A, et al. Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(1):75-81. doi: 10.1159/000264630. Epub 2010 Jan 28.
23. Mosconi L, De Santi S, Brys M, et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biol Psychiatry*. 2008 Mar 15;63(6):609-18. Epub 2007 Aug 27.
24. Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, et al. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: A Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol*. 2012 Feb;69(2):223-9. doi: 10.1001/archneurol.2011.666.
25. Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*. 2012 Oct;50(12):2880-6. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011. Epub 2012 Aug 23.
26. van Harten AC, Visser PJ, Pijnenburg YA, et al. Cerebrospinal fluid Aβ42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimers Dement*. 2013 Sep;9(5):481-7. doi: 10.1016/j.jalz.2012.08.004. Epub 2012 Dec 8.
27. Jessen F, Amariglio RE, van Bortel M, et al; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-1) 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.
28. 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 dyscirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(9):38-9. (In Russ.)].
29. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):35-41. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e62138.
30. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):27-34. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e62124.
31. Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*. 2017;13:325-73.
32. Парфенов ВА, Старчина ЮА, Яхно НН. Эпросартан (теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений. Неврологический журнал. 2007;(1):46-51. [Parfenov VA, Starchina YuA, Yakhno NN. Eprosartan (Teveten) in the prevention of recurrent stroke and cognitive impairment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;(1):46-51. (In Russ.)].
33. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
34. Gao Y, O'Caioimh R, Healy L, et al. Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open*. 2013 Jul 25;3(7). pii: e002881. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002881. Print 2013.
35. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
36. Amieva H, Ouvreard C, Giulioi C, et al. Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Oct;63(10):2099-104. doi: 10.1111/jgs.13649.
37. Uchida Y, Nishita Y, Tange C, Sugiura S. The Longitudinal Impact of Hearing Impairment on Cognition Differs According to Cognitive Domain. *Front Aging Neurosci*. 2016 Aug 22;8:201. doi: 10.3389/fnagi.2016.00201. eCollection 2016.
38. Fritze T, Teipel S, Ovari A, et al. Hearing Impairment Affects Dementia Incidence. An Analysis Based on Longitudinal Health Claims Data in Germany. *PLoS One*. 2016 Jul 8;11(7):e0156876. doi: 10.1371/journal.pone.0156876. eCollection 2016.
39. Jefferis JM, Mosimann UP, Clarke MP. Cataract and Cognitive Impairment: A Review of the Literature. *Br J Ophthalmol*. 2011 Jan;95(1):17-23. doi: 10.1136/bjo.2009.165902. Epub 2010 Aug 31.
40. Roberts RO, Cha RH, Mielke MM, et al. Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years and older. *Neurology*. 2015 May 5;84(18):1854-61. doi: 10.1212/WNL.0000000000001537. Epub 2015 Apr 8.
41. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, et al. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Jan;63(1):62-6.
42. Ahlsgog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, et al. Physical Exercise as a Preventive or Disease-Modifying Treatment of Dementia and Brain Aging. *Mayo Clin Proc*. 2011 Sep;86(9):876-84. doi: 10.4065/mcp.2011.0252.
43. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
44. Дамулин ИВ. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. 85 с.
45. Russ TC, Morling JM. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD009132. doi: 10.1002/14651858.CD009132.pub2.
46. Diniz BS, Pinto JA, Gonzaga MC. To treat or not to treat? A meta-analysis of the use of cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment for delaying progression to Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun;259(4):248-56. doi: 10.1007/s00406-008-0864-1. Epub 2009 Feb 17.
47. Russ TC. Cholinesterase Inhibitors Should Not Be Prescribed for Mild Cognitive Impairment. *Evid Based Med*. 2014 Jun;19(3):101. doi: 10.1136/eb-2013-101687. Epub 2014 Jan 30.
48. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998 Nov;55(11):1409-15.
49. DeFeudis FV, and Drieu K. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets*. 2000 Jul;1(1):25-58.
50. Tchanchou F, Lacor PN, Cao Z, et al. Stimulation of neurogenesis and synaptogenesis by bilobalide and quercetin via common final pathway in hippocampal neurons. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(4):787-98. doi: 10.3233/JAD-2009-1189.
51. Tchanchou F, Xu Y, Wu Y, Christen Y et al. EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2007 Aug;21(10):2400-8. Epub 2007 Mar 13.
52. Altamura C, Scarscia F, Quattrocchi CC, et al. Regional MRI diffusion, white-matter hyperintensities, and cognitive function in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Clin Neurol*. 2016 Apr;12(2):201-8. doi: 10.3988/jcn.2016.12.2.201.
53. Zhang HF, Huang LB, Zhong YB, et al. An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2016 Dec 6;8:276. doi: 10.3389/fnagi.2016.00276. eCollection 2016.
54. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, et al. Effects of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *Neurosci. Med*. 2011;(2):48-56.
55. 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.
56. 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.
57. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Лечение танаканом неврологических расстройств у больных с артериальной гипертензией. Русский медицинский журнал. 2005;(22):1462-5. [Parfenov VA, Starchina YuA. Tanakan in the treatment of neurological disorders in patients with arterial hypertension. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;(22):1462-5. (In Russ.)].
58. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные функции и эмоциональное состояние больных, перенесших инсульт, на фоне антигипертензивной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(15):39-44. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive function and emotional status of stroke patients on the background of antihypertensive therapy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;(15):39-44. (In Russ.)].

Поступила 10.04.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Булюбаш И.Д.

ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18

Психологическая траектория пациента с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы

Рассмотрены психологические факторы, влияющие на течение позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ). Среди факторов, способствующих психологическому росту, оказались: психологическая устойчивость, внутренний локус контроля, надежда и оптимизм, низкий уровень депрессии, социальная включенность, хорошие семейные отношения, поведенческий и когнитивный типы coping. Формирование оптимальной психологической траектории пациентов с ПСМТ предполагает полноценное участие в реабилитационном процессе психотерапевта, диагностирующего и корректирующего направление этого движения.

Ключевые слова: спинномозговая травма; реабилитация; личностный рост; посттравматическое стрессовое расстройство; психологическая траектория пациента.

Контакты: Ирина Дмитриевна Булюбаш; borka51@mail.ru

Для ссылки: Булюбаш И.Д. Психологическая траектория пациента с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):77–82.

The psychological trajectory in a patient with vertebral and spinal cord injury sequels Boulyubash I.D.

Volga Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia
18, Verkhne-Volzhsкая Embankment, Nizhny Novgorod 603155

The paper considers the psychological factors that influence the course of vertebral and spinal cord injury (VSCI). The factors contributing to psychological growth include psychological stability, an internal locus of control, hope and optimism, low-grade depression, social involvement, good family relationships, and behavioral and cognitive coping. The formation of the optimal psychological trajectory in patients with VSCI assumes that a psychotherapist diagnosing and correcting this condition should participate fully in the rehabilitation process.

Keywords: spinal cord injury; rehabilitation; personality growth; post-traumatic stress disorders; psychological trajectory in patient.

Contact: Irina Dmitrievna Boulyubash; borka51@mail.ru

For reference: Boulyubash ID. The psychological trajectory in a patient with vertebral and spinal cord injury sequels. *Neurologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(2):77–82.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-77-82>

Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) оказывает существенное влияние на большинство соматических функций, нарушая мобильность, повседневную активность и работоспособность, психологическое состояние, а также состояние соматического здоровья пациента. В исследованиях, посвященных психологическим последствиям ПСМТ, основной упор обычно делается на ее негативном эффекте [1], поскольку сама по себе она является психотравмирующим событием. Имеет значение не только и не столько угроза жизни, но и то, что физические последствия травмы могут и в дальнейшем нарушать психосоциальное благополучие пациента с ПСМТ. Так, А.В. Смирнов [2] сообщает о феномене самоизоляции инвалидов с физическими дефектами в результате травм. Есть данные о расстройстве адаптации (в частности, о посттравматическом стрессовом расстройстве – ПТСР) [3–9], хроническом горе [10], депрессивных расстройствах [11]. В то же время Y. Wang и соавт. [12] выделяют три основные темы пациентов с ПСМТ: борьба с безнадежностью, принятие вызова и личностный рост.

Как тяжелое и травматическое для личности событие ПСМТ разрушает привычную картину мира и структуру

личностных смыслов. Их восстановление, формирование новой картины мира и новых смыслов требуют времени и значительных собственных усилий. Хотя травма представляет собой экстремальный опыт, человек способен изменяться сам и изменять свой мир. При этом патологические изменения психики не являются единственным последствием ПСМТ, поскольку у большого числа пациентов с ПСМТ отмечена также тенденция к личностному росту и развитию. Травматическое событие, являясь источником страдания, может сопровождаться как посттравматическим расстройством, так и реакцией роста. Большинство людей, перенесших посттравматический стресс, адаптируются к изменениям и живут дальше. В связи с этим понимание того, как именно индивиды достигают хороших результатов в адаптации, полезно для выработки стратегии их психологической реабилитации.

Под посттравматическим ростом (ПР) понимают позитивные изменения человека после травматического события, которые представляют собой развитие его личности [13]. Исследование 824 пациентов с ПСМТ показало, что от 54 до 79% пациентов сообщили и о своих положительных изменениях после травмы [14], например об увеличении эм-

Таблица 1. Факторы риска развития ПТСР у пациентов с ПСМТ

Факторы риска	Число пациентов	Источник
Женский пол	79	[33]
	124	[34]
	85	[29]
Мужской пол	112	[35]
Молодой возраст	124	[34]
	85	[29]
	112	[35]
Выраженный болевой синдром	312	[36]
Раннее начало	69	[8]
Тяжесть травмы	312	[36]
Количество (>1) травматических эпизодов	312	[36]
Низкий образовательный уровень	124	[34]
	85	[29]
Отсутствие семьи	124	[34]
	85	[29]
Эмоциональная закрытость	79	[33]
Депрессия и тревожность	69	[8]
	79	[33]
Отсутствие социальной поддержки	Данные метаанализа	[37]
Низкая толерантность к неопределенности	42	[38]
Духовно-религиозный копинг	312	[38]

патии и семейной близости, а также уменьшении употребления алкоголя [15]. По данным R.G. Tedeschi и L.G. Calhoun [16], выраженный ПР создает угрозу психологическому благополучию. При этом ПР базируется на борьбе с жизненными трудностями.

М.Ш. Магомед-Эминов [1, 17] рассматривает ПТСР как смысловое расстройство. В критическом обзоре работ, посвященных ПР, Т. Zoellner и А. Maercker [18] также делают акцент на смыслообразовании. ПР может рассматриваться как формирование новых смыслов, являющихся следствием межличностных интеракций и частного травматического опыта [19], как переосмысление своих возможностей (способность справиться) [20, 21], как поиск смысла травматического опыта [4, 5, 18, 20], как позитивная иллюзия [22].

Проанализированы данные литературы, касающиеся факторов и механизмов, определяющих психологическую траекторию пациента. В каких случаях у пациентов с ПСМТ развивается ПТСР, а в каких возможен личностный рост? Кто из пациентов способен к борьбе с жизненными трудностями и адаптируется к изменениям? Для дальнейшего исследования важно определиться с пониманием терминов «посттравматическое стрессовое расстройство» и «посттравматический рост».

ПТСР у пациентов с ПСМТ.
В МКБ-10 ПТСР – это специфическая клиническая форма нарушения процесса посттравматической стрессовой адаптации, возникающая как отсроченный или затянувшийся ответ на стрессовое событие угрожающего или катастрофического характера, которое может вызвать глубокий стресс почти у каждого индивида. Типичные признаки ПТСР включают эпизоды повторяющихся переживаний травмирующего события в навязчивых воспоминаниях («кадрах»), мыслях или кошмарах, чувство оцепенения, эмоциональной заторможенности, отсутствие ответа на окружающее и избегание действий и ситуаций, напоминающих о травме. Обычно имеют место перевозбуждение и настороженность, повышенная реакция испуга и бессонница. С этим часто связаны тревожность и депрессия, а также суицидальные мысли. Пациенты точно не помнят травматическую ситуацию, забывают детали события. Типична также социальная изоляция, снижается интерес к общению, появляется ощущение отчужденности и изолированности от других людей. Развитию симптомов расстройства обычно предшествует латентный период от нескольких недель до нескольких месяцев.

Среди факторов риска развития ПТСР выделяют: женский пол, молодой возраст, в котором получена травма, низкий уровень образования, наличие предшествующих травм, неблагополучное детство (насилие), тяжесть травмы, недостаток социальной поддержки, жизненные стрессы [23] (табл. 1). По данным О.Н. Толкачевой [24], спектр психологических трудностей у пациентов с ПТСР соответствует критериям посттравматического стресса и ПСМТ должна рассматриваться не только как физическая, но и как психическая травма.

ПТСР является вторым по частоте (после депрессивного расстройства) психическим расстройством у пациентов с ПСМТ, его распространенность варьирует от 7 до 44% [6, 8, 9, 25–31]. M.S. Nielsen [8] обнаружил ПТСР у 20% пациентов с ПСМТ в раннем периоде, а О.Н. Толкачева [4] сообщила о 24% пациентов с признаками выраженного ПТСР (через 2 года и более после травмы). При использовании в исследованиях строгих критериев диагностики по DSM-4 частота ПТСР составляет 11%, но при этом еще 20% пациентов имеют отдельные его симптомы [32]. Разнородность данных о частоте ПТСР может объясняться периодом исследования, тяжестью травмы, а также ориентацией на клинические или психологические критерии диагностики. В целом же частота ПТСР со временем уменьшается. Так, в позднем периоде травмы симптомы ПТСР обнаруживаются только в 10% случаев [6].

Кто из пациентов с ПСМТ склонен к развитию ПТСР? Факторы, связанные с травмой, обычно делят на претравматические, перитравматические (момент травмы) и посттравматические. В работах, посвященных развитию ПТСР у пациентов с ПСМТ, большее значение придается пре- и перитравматическим факторам. При этом акцентируется личная уязвимость в отношении ПТСР в результате неспособности индивида к совладанию с событием, которое расценивается им как жизненная катастрофа (претравматический фактор).

В то же время E.J. Ozer и соавт. [37], анализируя исследования, посвященные факторам развития ПТСР с помощью метаанализа, показали, что наибольшей прогностической точностью обладают именно перитравматические факторы, среди которых особо подчеркивается значение диссоциации. Это состояние, при котором психические процессы не интегрированы и находятся вне сферы сознательного контроля. При этом разрушается целостная картина происходящего, а переживание травматической ситуации фрагментарно. Часто пациенты не способны вспомнить важные эпизоды травматического события. Выражением диссоциированных воспоминаний о травме становятся навязчивые воспоминания, флешбэки и кошмарные сновидения [32]. Идентификация факторов риска важна для профилактики и управления симптомами ПТСР [35], которые должны быть диагностированы и учтены психотерапевтом уже в раннем периоде ПСМТ.

ПР у пациентов с ПСМТ. Процесс приспособления пациентов с ПСМТ движется через четыре этапа: шок и переживание катастрофы, недостаточное осознание последствий травмы; панику и страх, отрицание травмы и стремление к чуду; бездну отчаяния и хаос; размышления о смысле жизни с адаптацией к физической инвалидности, самопринятием и ПР [39].

ПР диагностируется при появлении новых возможностей в результате столкновения со сложными жизненными обстоятельствами. R.G. Tedeschi и L.G. Calhoun [13] определили пять областей изменений, в которых он проявляется. Это новые жизненные возможности, ощущение своей личностной силы, возрастание близости с другими людьми, осознание ценности жизни, возрождение духовных интересов и перестройка системы ценностей. При этом происходит активизация внутренних ресурсов, строятся новые и укрепляются старые социальные связи, меняются убеждения, касающиеся жизни и самого себя. Таким образом, ПР становится одним из показателей преодоления экстремальной ситуации [1, 40]. Имеется прямая положительная связь между показателями ПР и оценкой пациентами качества своей жизни [41]. Чаще всего ПР представляет собой изменение мировоззрения, поиск и формулирование новых смыслов. Однако такой вариант развития должен быть человеку по силам, крайняя интенсивность травматических переживаний может быть причиной суицида или психоза. Поэтому основой ПР являются достаточные навыки преодоления трудностей.

В исследовании E. Weitzner и соавт. [42] выделены три уровня изменений: личностный — сам пациент, межличностный — его отношения с друзьями (сверстниками) и уровень сообщества инвалидов. ПР сопутствовали такие важные аспекты, как принятие своей инвалидности, личностный и духовный аспекты, наличие системы межличност-

ной поддержки. Н.С. Griffiths и соавт. [43] провели полуструктурированное интервью у 6 пациентов с ПСМТ, которые описали и объяснили свой ПР. Авторы проанализировали транскрипты и выделили несколько тем, характеризующих важные аспекты хорошей адаптации при ПСМТ.

Первая тема — «Жить нормальной жизнью». Она включала в себя такие подтемы (принципы), как возвращение к нормальной жизни (преодоление физических и психологических трудностей); осознание пациентом того, что он тот же человек, что и раньше; понимание неизменности целей и ценностей, движение к ним (сохранение ощущения направленности жизни и чувства нормальности); осознание того, что в жизни есть взлеты и падения (как нормальная часть обычной жизни); поиск разных способов ведения дел, несмотря на физические ограничения.

Вторая тема — «Добиваться успеха, преодолевая проблемы». Подтемы описывают способы преодоления проблем и их влияние на жизнь пациентов. Это внутренние ресурсы личности и ее когнитивный стиль (травма как вызов для личности, мнение о себе как о человеке, способном справиться); затем травма как инструмент для обретения новых возможностей (акцент на позитивных возможностях, а не на препятствии), принятие и изменение (жить с тем, что есть, добиться изменений в контролируемых областях жизни), а также рост и изменение (ощущение собственного роста, зрелости).

Третья тема — «Использование доступных ресурсов». Эта тема отражает использование внешних ресурсов для совладания с проблемами. Она включает поддержку со стороны окружающих (способность справиться, вера в себя и одобрение других), осмысленную деятельность (поиск внешних ресурсов, важность ежедневных достижений), а также новые физические и психологические навыки совладания. Таким образом, участники исследования использовали как внешние, так и внутренние ресурсы [43], что делало их устойчивыми в период приспособления и определяло положительный результат адаптации.

S. Chun и Y. Lee [20] с помощью тематического анализа нарративов также определили три основные темы пациентов с ПСМТ: 1) опыт близких семейных отношений (эмоциональная близость, доверие и взаимность); 2) опыт участия в лично значимой деятельности (распознавание своей личностной силы, укрепление социальных отношений посредством деятельности, опыт положительных эмоций); 3) оценка своей жизни, в том числе повседневной, сравнение себя и других, а также сравнение себя с собой же до и после травмы (видение жизни с другой перспективой). Изучая особенности жизни пациентов с ПСМТ эти же авторы отметили важную роль таких четырех аспектов, как: а) возможность найти личные силы и способности; б) построение товарищеских и доверительных отношений с другими людьми; в) поиск смысла травматического опыта и смысла повседневной жизни; г) переживание положительных эмоций. Полученные данные могут лежать в основе практических рекомендаций по психологической и социальной работе с этой группой пациентов [44].

Среди копинг-факторов, связанных с ПР, называют позитивный рефрейминг, избегание мыслей о стрессе и отвлечение [45].

Валидным и надежным инструментом измерения ПР оказался опросник посттравматического роста (ОПТР),

Таблица 2. Факторы, позитивно влияющие на ПР

Факторы	Число пациентов	Источник
Молодой возраст	824	[14]
Женский пол	824	[14]
Неузкоспециализированное образование	824	[14]
Психологическая устойчивость, жизнестойкость	37 87	[46] [47]
Внутренний локус контроля	Данные метаанализа	[45]
Религиозность	169	[48]
Проблемно-ориентированный копинг	169	[48]
Сохранение надежды	169 Данные метаанализа	[48] [45]
Низкий уровень депрессии	141	[49]
Поведенческий и когнитивный копинг	161	[50]
Оптимизм, открытость, уверенность в себе	Данные метаанализа	[45]
Участие в параспорте, социальная включенность	12 15	[51] [44]
Хорошие семейные отношения	15	[44]

Таблица 3. Факторы, негативно влияющие на ПР

Факторы	Число пациентов	Источник
Травма в результате насилия	824	[14]
Возраст (старение)	Данные метаанализа	[52]
Высокий уровень повреждения, большая тяжесть травмы	824	[14]
Высокий уровень депрессии	824	[14]
Нейротизм	Данные метаанализа	[45]
Копинг-стратегия избегания	169	[53]

разработанный Тадеши и Калхауном и адаптированный М.Ш. Магомед-Эминовым [40]. Он включает в себя пять шкал: отношение к другим, новые возможности, сила личности, духовные изменения, повышение ценности жизни.

Факторам, положительно и отрицательно влияющим на ПР у пациентов с ПСМТ, посвящена серия исследований, которые сведены нами в табл. 2 и 3.

Социально-психологические и психотерапевтические интервенции, способствующие ПР. Личное участие пациентов с ПСМТ в общественных мероприятиях благоприятствует ПР. S. Chun и Y. Lee [20, 44] заключили, что большое значение имеет вовлечение пациентов в лично-значимые мероприятия, которые позволяют укрепить сильные стороны личности и социальные отношения. Такие связи помогают достичь ощущения субъективного благополучия и ориенти-

руют на достижение жизненных целей. S. Joseph и L. Murphy [54] считают, что в состоянии посттравматического стресса возникает потребность в аффективно-когнитивной обработке события травмы, при этом психологические и социально-средовые факторы могут способствовать или препятствовать ПР. Психологическая модель авторов исходит из понимания сути посттравматического стресса, который начинается с травматического события, влекущего за собой определенные когнитивные процессы, оценки, эмоции и копинг-стратегии. Это циклически повторяющийся процесс (до тех пор, пока не будут уменьшены расхождения между восприятием мира до травмы и новой, связанной с травмой информацией), на который влияют личность и социально-средовые условия. Для разрешения этих противоречий авторы предлагают несколько типов полезных интервенций: а) идентификация вместе с пациентом факторов, препятствующих социальной поддержке; б) терапевтическая работа с пациентом по переоценке и переосмыслению травматического опыта; в) помощь для улучшения эмоционального состояния; г) развитие полезных копинг-стратегий; д) обучение пациентов релаксации, позитивному отношению к себе, осознанности.

Стратегической задачей психотерапевта является балансирование между поддержкой в переживании опыта травмы с использованием техник травматерапии и доверием к собственным возможностям пациента к самоорганизации, выбору направления в ходе терапии и процессе выздоровления от травмы. Учитывая факто-

ры, способствующие и препятствующие ПР у пациентов с ПСМТ, работа психотерапевта должна быть направлена на диагностику симптомов посттравматического стресса и коррекцию эмоционального состояния пациента [35]; формирование социальных навыков как основы социальной включенности пациентов [55]; содействие социальной (межличностной) поддержке [56, 57] и социальной включенности [44, 51]; формирование внутреннего локуса контроля [45]; обучение полезным копинг-стратегиям [48]; укрепление отношений в семье [44].

Таким образом, формирование оптимальной психологической траектории пациентов с ПСМТ (ПР) предполагает полноценное участие в реабилитационном процессе психотерапевта, диагностирующего и корректирующего направление этого движения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Магомед-Эминов МШ. Феномен посттравматического роста. Вестник ТГУ. 2009;(3):111-7. [Magomed-Eminov MSh. The phenomenon of post-traumatic growth. *Vestnik TGU*. 2009;(3):111-7. (In Russ.).]
2. Смирнов АВ. Самоизоляция личности в критической жизненной ситуации физической инвалидности. Дисс. ... канд. псих. наук. 2002. 163 с. [Smirnov AV. The isolation of the individual in critical life situations of physical disability. Diss. ... cand. psych. sci. 2002. 163 p.]
3. Котова ОА, Байкова ИА. Эмоциональный, поведенческий и когнитивный механизмы совладания со стрессом при спинномозговой травме. Междисциплинарный подход к терапии и реабилитации психических расстройств. В кн.: Сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции. Тула: ТулГУ; 2013. С. 30-3. [Kotova OA, Baikova IA. Emotional, behavioral and cognitive mechanisms of coping with stress at spinal injury. A multidisciplinary approach to treatment and rehabilitation of mental disorders. In: *Sbornik trudov Mezhtsegiional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Proceedings of the Interregional scientific-practical conference]. Tula: TulGU; 2013. P. 30-3.]
4. Толкачева ОН. Базисные убеждения, посттравматический стресс и посттравматический рост после травмы позвоночника. Известия Саратовского университета. 2016; 16(3):326-9. [Tolkacheva ON. Basic beliefs, posttraumatic stress and posttraumatic growth after trauma of the spine. *Izvestiya Saratovskogo universiteta*. 2016;16(3):326-9. (In Russ.).]
5. Толкачева ОН. Социально-демографические предикторы депрессии, посттравматического стресса и посттравматического роста после травмы позвоночника. Научное обозрение: гуманитарные исследования. 2016;(4):87-94. [Tolkacheva ON. Socio-demographic predictors of depression, posttraumatic stress and posttraumatic growth after trauma of the spine. *Nauchnoe obozrenie: gumanitarnye issledovaniya*. 2016;(4):87-94. (In Russ.).]
6. Krause JS, Saunders LL, Newman S. Posttraumatic stress disorder and spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010 Aug;91(8):1182-7. doi: 10.1016/j.apmr.2010.05.012.
7. Nabors A, Meadows EA. Posttraumatic Stress Disorder in Violence-Induced Spinal Cord Injury. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*. 1999;4(3):62-9.
8. Nielsen MS. Post-traumatic stress disorder and emotional distress in persons with spinal cord lesion. *Spinal Cord*. 2003 May;41(5):296-302.
9. Nielsen MS. Prevalence of posttraumatic stress disorder in persons with spinal cord injuries: the mediating effect of social support. *Rehabil Psychol*. 2003;48(4):289-95.
10. Klyce DW, Bombardier CH, Davis TJ, et al. Distinguishing Grief From Depression During Acute Recovery From Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Aug;96(8):1419-25. doi: 10.1016/j.apmr.2015.02.018. Epub 2015 Mar 3.
11. Kennedy P, Rogers B. Anxiety and Depression after Spinal Cord Injury: A Longitudinal Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Jul;81(7):932-7.
12. Wang Y, Wang H, Wang Z, et al. The process of posttraumatic growth in individuals with traumatic spinal cord injury in Mainland China: An interpretative phenomenological analysis. *J Health Psychol*. 2015 Oct 14. pii: 1359105315610812. [Epub ahead of print]
13. Tedeschi RG, Calhoun LG. Posttraumatic growth: Conceptual foundations and empirical evidence. *Psychological Inquiry*. 2004;15(1):1-18.
14. Kalpakjian CZ, McCullumsmith CB, Fann JR, et al. Post-traumatic growth following spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2014 Mar; 37(2):218-25. doi: 10.1179/2045772313Y.0000000169. Epub 2013 Nov 11.
15. McMillan JC, Cook CL. The positive by-products of spinal cord injury and their correlates. *Rehabilitation Psychology*. 2003;48(2):77-85.
16. Tedeschi RG, Calhoun LG. The Posttraumatic Growth Inventory: Measuring the Positive Legacy of Trauma. *J Trauma Stress*. 1996 Jul;9(3):455-71.
17. Magomed-Eminov M. Post-traumatic stress disorders as a loss of meaning of life II States of mind. 1st edition. Oxford: 1997.
18. Zoellner T, Maercker A. Posttraumatic growth in clinical psychology: A critical review and introduction of a two component model. *Clin Psychol Rev*. 2006 Sep;26(5):626-53. Epub 2006 Mar 3.
19. Park CL, Folkman S. Meaning in the context of stress and coping. *Rev. General Psychol*. 1997;1(2):115-44.
20. Chun S, Lee Y. The role of leisure in the experience of posttraumatic growth for people with spinal cord injury. *J Leisure Res*. 2010; 42(3):393-415.
21. Phillip SH. A three-stage model of coping with loss and trauma. In: Maercker A, Schutzwohl M, Solomon Z, editors. Posttraumatic stress disorder: A lifespan envelopment perspective. Seattle: Hogrefe & Huber; 1999. P. 43-78.
22. Taylor SE. Adjustment to threatening events: A theory of cognitive adaptation. *Am Psychol*. 1983;38(11):1161-73.
23. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol*. 2000 Oct;68(5):748-66.
24. Толкачева ОН. Особенности психологического состояния пациентов с последствиями травмы спинного мозга. Психология психических состояний: сборник материалов по итогам IX Международной зимней школы по психологии состояний, 26–27 февраля. Выпуск 5. Казань: Издательство Казанского университета; 2015. С. 157-60. [Tolkacheva ON. *Osobennosti psikhologicheskogo sostoyaniya patsientov s posledstviyami travmy spinnogo mozga*. *Psikhologiya psikhicheskikh sostoyanii: sbornik materialov po itogam IX Mezhdunarodnoi zimnei shkoly po psikhologii sostoyanii*, 26–27 fevralya [Peculiarities of the psychological status of patients with consequences of spinal cord injury. The psychology of mental states: the collection of materials of the IX International winter school on psychology states, 26-27 February]. Issue 5. Kazan': Izdatel'stvo Kazanskogo universiteta; 2015. P. 157-60.]
25. Agar E, Kennedy P, King NS. The role of negative cognitive appraisals in PTSD symptoms following spinal cord injuries. *Behav Cogn Psychother*. 2006;34(4):437-52.
26. Boyer BA, Knolls ML, Kafkalas M, et al. Prevalence and relationships of posttraumatic stress in families experiencing pediatric spinal cord injury. *Rehabil Psychol*. 2000;45(4):339-55.
27. Boyer BA, Tollen LG, Kafkalas CM. A pilot study of posttraumatic stress disorder in children and adolescents with spinal cord injury. *SCI Psychosocial Process*. 1998;11(1):75-81.
28. Chung MC, Preveza E, Papandreou K, Prevezas N. The relationship between posttraumatic stress disorder following spinal cord injury and locus of control. *J Affect Disord*. 2006 Jul;93(1-3):229-32. Epub 2006 May 2.
29. Kennedy P, Evans MJ. Evaluation of post traumatic distress in the first 6 months following SCI. *Spinal Cord*. 2001 Jul;39(7):381-6.
30. Radnitz CL, Schlein IS, Walcsak S, et al. The prevalence of posttraumatic stress disorder in veterans with spinal cord injury. *SCI Psychosocial Process*. 1995;8(4):145-9.
31. Schönenberg M, Reimtz M, Jusyte A, et al. Depression, posttraumatic stress, and risk factors following spinal cord injury. *Int J Behav Med*. 2014 Feb;21(1):169-76. doi: 10.1007/s12529-012-9284-8.
32. Otis C, Marchand A, Courtois F. Risk factors for posttraumatic stress disorder in persons with spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2012 Summer;18(3):253-63. doi: 10.1310/sci1803-253.
33. Quale AJ, Schanke AK, Froslic KF, Rois O. Severity of injury does not have any impact on posttraumatic stress symptoms in severely injured patients. *Injury*. 2009 May;40(5):498-505. doi: 10.1016/j.injury.2008.11.006. Epub 2009 Mar 29.
34. Danner G, Radnitz CL. Protective factors and posttraumatic stress disorder in veterans with spinal cord injury. *Int J Rehabil Health*. 2000;5(3):195-203.
35. Moodley N, Pillay BJ. Post-traumatic stress in patients with spinal-cord injuries. *South African Journal of Psychology*. 2013;43(2):182-97.
36. Martz E. Associations and predictors of posttraumatic stress levels according to person-related, disability-related, and trauma-related variables among individuals with spinal cord injuries. *Rehabil Psychol*. 2005;50(2):149-57.
37. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol*

- Bull.* 2003 Jan;129(1):52-73.
38. Dugas MJ, Gosselin P, Ladouceur R. Intolerance of uncertainty and worry: investigating narrow specificity in nonclinical sample. *Cognit Ther Res.* 2001;25(5):551-8.
39. Chung CH, Yang YO, Kuo LT. Finding a Way to Cope: A Qualitative Study of the Experiences of Persons With Spinal Cord Injury. *J Neurosci Nurs.* 2015 Dec;47(6):313-9. doi: 10.1097/JNN.000000000000169.
40. Магомед-Эминов МШ. Позитивная психология человека. Москва: ПАРФ; 2007. [Magomed-Eminov MSh. *Pozitivnaya psikhologiya cheloveka* [The positive psychology of the person]. Moscow: PARF; 2007.]
41. Akbarpour M. Correlation between quality of life and post traumatic growth in patients of spinal cord injury Biosci. *Biotech. Res. Asia.* 2015;12(3):2125-32.
42. Weitzner E, Surca S, Wiese S. Getting on with life: Positive experiences of living with a spinal cord injury. *Qual Health Res.* 2011 Nov;21(11):1455-68. doi: 10.1177/1049732311417726. Epub 2011 Aug 16.
43. Griffiths HC, Clinpsy D, Kennedy P. Continuing with life as normal: Positive psychological outcomes following spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2012 Summer; 18(3):241-52. doi: 10.1310/sci1803-241.
44. Chun S, Lee Y. The Experience of Posttraumatic Growth for People With Spinal Cord Injury. *Qual Health Res.* 2008 Jul;18(7): 877-90. doi: 10.1177/1049732308318028.
45. Colleen AJ. Posttraumatic Growth: Is there evidence for changing our practice? *The Australasian Journal of Disaster and Trauma Studies.* <http://www.massey.ac.nz/~trauma/issues/2007-1/jackson.htm>
46. Graham D, Becerril-Martinez G, Tang J. Who is the surgically resilient individual with traumatic spinal cord injury? *J Spine Surg.* 2016 Sep;2(3):230-233.
47. Pollard C, Kennedy P. A longitudinal analysis of emotional impact, coping strategies and post-traumatic psychological growth following spinal cord injury: a 10-year review. *Br J Health Psychol.* 2007 Sep;12(Pt 3):347-62.
48. Byra S. Posttraumatic growth in people with traumatic long-term spinal cord injury: predictive role of basic hope and coping. *Spinal Cord.* 2016 Jun;54(6):478-82. doi: 10.1038/sc.2015.177. Epub 2015 Dec 8.
49. Kunz S, Joseph S, Geyh S, Pete C. Posttraumatic growth and adjustment to spinal cord injury: moderated by posttraumatic depreciation? *Psychol Trauma.* 2016 Jun 27. [Epub ahead of print]
50. January AM, Zebracki K, Chlan KM, Vogel LC. Understanding post-traumatic growth following pediatric-onset spinal cord injury: the critical role of coping strategies for facilitating positive psychological outcomes. *Dev Med Child Neurol.* 2015 Dec;57(12):1143-9. doi: 10.1111/dmcn.12820. Epub 2015 Jun 11.
51. Crawford JJ, Gayman AM, Tracey J. An examination of post-traumatic growth in Canadian and American ParaSport athletes with acquired spinal cord injury. *Psychol Sport Ex.* 2014;15(4):399-406.
52. Bombardier CH, Ehde DM, Stoelb B, Molton IR. The relationship of age-related factors to psychological functioning among people with disabilities. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2010 May;21(2):281-97. doi: 10.1016/j.pmr.2009.12.005.
53. Byra S. Posttraumatic growth and psychosocial adaptation in people with spinal cord injury: predictive roles of coping and positive orientation. *Hyheia Public Health.* 2015; 50(2):362-71.
54. Joseph S, Murphy L. Affective-cognitive Processing and Posttraumatic growth. In: Joseph S, Murphy L, editors. *Trauma and the therapeutic Relationship. Approaches to Process and Practice.* PALGRAVE MACMILLAN; 2013.
55. Булюбаш ИД, Башта ОС. Социальные навыки, особенности социальной сети и психологическое благополучие пациентов с последствиями спинномозговой травмы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2016;(3):137-42. [Bulyubash ID, Bashta OS. Social skills, social network and psychological well-being of patients with consequences of cerebrospinal trauma. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya.* 2016;(3):137-42. (In Russ.)].
56. Булюбаш ИД, Башта ОС. Факторы, определяющие социальную поддержку у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):43-8. [Bulyubash ID, Bashta OS. Factors determining social (interpersonal) support in patients with vertebral spinal cord injury. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neurosychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(1):43-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-43-48
57. Булюбаш ИД. Психологическое благополучие и социальная (межличностная) поддержка пациентов с последствиями спинномозговой травмы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2015;(3): 50-6. [Bulyubash ID. Psychological well-being and social (interpersonal) support for patients with consequences of cerebrospinal trauma. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya.* 2015;(3):50-6. (In Russ.)].

Поступила 20.02.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Кондратьев А.В.¹, Шульмин А.В.², Шнайдер Н.А.^{1,2}, Ломакин А.И.¹

¹ФГБУЗ Клиническая больница №51 ФМБА России, Железнодорожск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия
¹662971, Красноярский край, ЗАТО Железнодорожск, Железнодорожск, ул. Кирова, 5; ²660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Головная боль как медико-социальная проблема (обзор литературы)

Представлен обзор зарубежной и отечественной литературы, посвященной организации лечения головной боли (ГБ). Убедительно доказано экономическое бремя ГБ. Установлена низкая обращаемость пациентов с ГБ за медицинской помощью – 20–60%. Зачастую это связано с неверием в успех консультации врача. Рассмотрены разнообразные модели ведения пациентов с ГБ за рубежом. Отмечена низкая достоверность диагноза, установленного при анкетном опросе. Описаны возможности ведения пациентов с применением телекоммуникаций – телефонного и интернет-консультирования.

В России существенно меньше вариантов организации лечения пациентов с ГБ, при этом имеющиеся модели тяготеют к зарубежным образцам. Описана мировая и российская практика образования врачей, подчеркнута необходимость проведения образовательных занятий с пациентами, страдающими ГБ. Рассмотрены сайты, на которых и врач, и пациент могут получить актуальную информацию о ГБ.

Ключевые слова: головная боль; организация лечения; бремя головной боли; менеджмент; обзор.

Контакты: Алексей Валериевич Кондратьев; kondrate-aleksej@yandex.ru

Для ссылки: Кондратьев АВ, Шульмин АВ, Шнайдер НА, Ломакин АИ. Головная боль как медико-социальная проблема (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):83–88.

Headache as a sociomedical problem: A review of literature

Kondratyev A.V.¹, Shulmin A.V.², Shnayder N.A.^{1,2}, Lomakin A.I.¹

¹Clinical Hospital Fifty-One, Federal Biomedical Agency of Russia, Zheleznogorsk, Russia; ²Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

¹5, Kirov St., Zheleznogorsk, Krasnoyarsk Territory 662971; ²1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Krasnoyarsk Territory 660022

The article reviews foreign and Russian literature on the organization of headache (HA) treatment. The economic burden of HA has been convincingly proven. The medical aid appealability of patients with HA has been established to be low (20–60%). This is frequently due to a lack of confidence in the success of a doctor's advice. The paper considers various models for the management of patients with HA in foreign countries. There is a low reliability of the diagnosis established during questionnaire surveys. Whether the patients can be managed using telecommunications, such as telephone and online counseling, is described.

In Russia, there are substantially fewer treatment options for patients with HA; at the same time the available models are inclined to foreign ones. The paper describes world and Russian practices in educating the physicians and underlines the need for patients with HA to have educational classes. The sites where both the doctor and the patient can receive relevant information about HA are considered.

Keywords: headache; organization of treatment; burden of headache; management; review.

Contact: Alexey Valerievich Kondratyev; kondrate-aleksej@yandex.ru

For reference: Kondratyev AV, Shulmin AV, Shnayder NA, Lomakin AI. Headache as a sociomedical problem: A review of literature. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(2):83–88.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-83-88>

Значение проблемы головной боли (ГБ) в обществе определяется ее высокой распространенностью [1], тяжелым бременем для пациентов и общества, низким уровнем диагностики, необходимостью оказания специализированной медицинской помощи и трудностью терапии основных форм цефалгий, высоким риском развития абוזусной ГБ на фоне самолечения (бесконтрольный прием анальгетиков). Все это ведет к снижению качества жизни, социально-бытовой и трудовой адаптации пациентов.

Экономическое бремя ГБ

В опубликованном в октябре 2012 г. информационном бюллетене ВОЗ указано, что в Соединенном Королевстве

Великобритании и Северной Ирландии из-за одной только мигрени ежегодно теряется около 25 млн рабочих или учебных дней; 50% пациентов с ГБ занимаются самолечением [2]. В Европе в 2010 г. общий ежегодный ущерб, связанный с лечением ГБ, составил 43,5 млрд евро (для сравнения: на лечение инсульта потребовалось 64,1 млрд евро; черепно-мозговой травмы – 33,0 млрд евро); средний ущерб на 1 пациента с ГБ равнялся 285 евро [3]. 81% жителей Глострупа (Дания) отмечали эпизоды заметного снижения работоспособности в связи с ГБ; 98% подтверждали эпизодические или регулярные расходы на покупку препаратов для лечения ГБ [4]. В целом в Дании ГБ является причиной 20% всех дней временной нетрудоспособности. Прямые и косвенные экономи-

ческие потери в связи с ГБ на период исследования (2004 г.) оценивались в 100 тыс. долларов США на 1 млн населения в год [5]. В Китае в провинциях Гуандун и Гуанси вследствие первичной ГБ средний доход домашних хозяйств снижался на 2,1–3,7% в год [6].

В России до 70% и более затрат, связанных с основными типами ГБ (мигренью и ГБ напряжения), составляют не прямые расходы, в основном в связи с отсутствием пациента на работе и снижением эффективности труда. По расчетам автора, ущерб от 1 дня нетрудоспособности больного с мигренью в 2008 г. (с учетом прямых и непрямых расходов) составлял 1396–1776 руб. Общее экономическое бремя мигрени для страны в тот период достигало 88,4 млрд рублей в год [6]. Средняя стоимость лечения ГБ в нашей стране в 2014 г. составляла 455–494 руб. в месяц на 1 пациента [7, 8].

Низкая обращаемость пациентов с ГБ за медицинской помощью и неудовлетворительные результаты ее лечения

Частота ГБ в России и за рубежом, указанная в большинстве публикаций, достигает 50–60%. Однако в обществе и среди руководителей здравоохранения распространено мнение, что ГБ — это незначительные или тривиальные жалобы. Многие люди не считают ГБ серьезным поводом для обращения к врачу.

По данным R.V. Lipton и соавт. [9], в США каждый 3-й больной мигренью никогда не обращался за медицинской помощью по поводу ГБ, что является основной причиной поздней диагностики заболевания и отсутствия адекватного лечения. В шведском исследовании почти 30% пациентов с мигренью не обращались за медицинской помощью, хотя считали, что нуждаются в ней, при этом наиболее часто в качестве причины упоминалось неверие в эффективность лечения [10]. В масштабном эпидемиологическом исследовании MAZE, охватившем Великобританию, Францию, Германию, Италию и США, было показано, что в среднем 52% пациентов с мигренью не обращаются к врачу. Были выяснены причины такого поведения пациентов. Так, 32% пациентов отметили, что не нуждаются в консультации врача, поскольку безрецептурные анальгетики эффективно купируют приступ ГБ; 28% считают мигрень «просто ГБ» и не видят необходимости в специальном лечении; 10% полагают, что врач не поможет, а 6% ранее уже имели неудачный опыт посещения врача и лечения [11]. В другом исследовании было опрошено 248 граждан Исламабада (Пакистан), среди которых 87,9% страдали ГБ, из них 81,7% не обращались к врачу, занимаясь самолечением; 84,7% утверждали, что довольны самолечением [12]. В Северной Корее проведено обследование 1507 пациентов в возрасте 19–69 лет. Частота ГБ составила 48,1%. Менее половины (40,7%) пациентов с ГБ консультировались у врача, а 40,7% не получали лечения [13].

Проведенное в Италии исследование показало, что пациенты с ГБ обнаруживают существование специализированной медицинской службы по лечению ГБ, как правило, через несколько лет после дебюта заболевания [14].

В Хорватии 15% населения страдает от мигрени, 20,6% — от головной боли напряжения (ГБН) и 2,4% — от хронической ГБ. Исследование выявило, что 50% пациентов с ГБ и 36,3% пациентов с мигренью никогда не посещали врача.

Из тех, кто посещал врача по поводу ГБ, четверть были полностью удовлетворены лечением, а примерно половина — удовлетворены частично. Причинами этого авторы считают нехватку времени при осмотре пациента и недостаточное знание врачами особенностей первичной ГБ [15].

Н.Л. Стариковой и Н.В. Костенковой [16] опрошены 62 врача и 30 пациентов, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях по поводу ГБ: 31% пациентов и 16% врачей считали лечение цефалгии бесперспективным; 76% врачей предположили, что пациенты преувеличивают интенсивность ГБ, в то же время 23% больных отметили, что не обращаются за медицинской помощью из-за опасения встретить пренебрежение со стороны врача. В 2009 г. проведено глобальное онлайн-исследование Nielsen, в котором участвовали более 26 тыс. интернет-пользователей из 54 стран мира, в том числе из России [17]. В России жалобы на ГБ предъявляли 50% опрошенных. Для избавления от ГБ российские респонденты чаще всего предпочитали купить безрецептурный препарат в аптеке (48%), воспользоваться лекарством из домашней аптечки (45%) или народным средством (36%). Лишь 17% опрошенных ответили, что обратятся к врачу. Причем 56% опрошенных россиян при выборе препарата от ГБ руководствуются рекомендациями фармацевта аптеки.

Крупное исследование (n=3124), посвященное анализу организации помощи больным с ГБ, проведено Е.Р. Лебедевой и соавт. [18]. Выявлены следующие проблемы: 1) недостаточная обращаемость пациентов к врачам — несмотря на высокую распространенность всех форм первичной ГБ (67%), лишь 23% пациентов обращались к врачу; 2) неполноценная диагностика ГБ: лишь 12% пациентов был правильно поставлен диагноз мигрени и 9% диагноз ГБН; 3) профилактическое лечение было назначено всего 2 (0,4%) пациентам. В другом российском исследовании причинами отказа от посещения врача были: недоверие врачам (81,6%), недоступность или отсутствие специалистов по лечению ГБ, нежелание стоять в очереди или платить за консультацию (59,7%), отсутствие необходимости в консультации врача (47,4%), боязнь выявления тяжелого заболевания (19,2%) [19].

В исследовании Ю.Э. Азимовой и соавт. [20] доля пациентов с хронической ГБ составила 37,3%, в то время как, по общемировым данным, встречаемость этого вида ГБ варьирует от 1,7 до 4% [21]. Это говорит о несвоевременности выявления и лечения ГБ в России, что приводит к частой хронизации боли, развитию лекарственного злоупотребления и ухудшению качества жизни пациентов.

Отказ от медицинской помощи еще более затрудняет оценку экономического ущерба от ГБ и, вероятно, увеличивает этот ущерб.

Организация медицинской помощи пациентам с ГБ за рубежом

Согласно международным стандартам, большинству пациентов, особенно с первичной ГБ, диагноз должен быть установлен на этапе первичной медицинской помощи, т. е. терапевтом в поликлинике (*первый уровень*). *Второй уровень* обеспечивается неврологами, обладающими специальными знаниями в области цефалгологии. Такие специалисты могут работать в диагностических кабинетах ГБ при городских амбулаторных отделениях, больницах и клиничко-диагно-

стических центрах. Наконец, *третий уровень* включает специализированные междисциплинарные центры ГБ, которых в 19 европейских странах, США и Японии в настоящее время насчитывается более тысячи [22]. R.V. Lipton и соавт. [23] было показано, что качество медицинской помощи пациентам с ГБ в Нью-Йорке выше всего в специализированных центрах, но подобные клиники могут принять лишь 4% таких больных.

Лечение ГБ обычно осуществляется в амбулаторных условиях. Однако существует группа пациентов с высокой частотой и интенсивностью ГБ, которые неизбежно попадают в стационар, что значительно увеличивает затраты на лечение. Ни одно из исследований, зарегистрированных на сегодняшний день, не обеспечивает доказательности большей эффективности стационарного или амбулаторного лечения ГБ. Представители Консорциума головной боли США (US Headache Guidelines Consortium) и Национального фонда головной боли (National headache foundation) также пока не могут однозначно определить показания для госпитализации пациентов с ГБ в круглосуточный стационар, однако высказывают мнение о необходимости лечения таких пациентов в специализированных блоках/отделениях ГБ [24].

В отделение неотложной помощи госпиталя Брешии (Италия) с января 2005 г. по декабрь 2009 г. обратились 7495 пациентов с жалобами на ГБ, не связанную с травмой: 72% из них были направлены на амбулаторное лечение; 22% госпитализированы. С 2005 по 2009 г. отмечено снижение количества госпитализаций в связи с ГБ (с 15 до 9,9% в отделение неврологии и с 26 до 18,9% в остальные отделения). Наиболее значительным это снижение было в 2007–2008 гг., когда были приняты единые для госпиталя алгоритмы диагностики и лечения ГБ [25].

В Австрии центры по лечению ГБ имеются в 7 из 9 земель. K. Zebenholzer и соавт. [26] приводят данные по 8 центрам. Пациенты самостоятельно заполняли анкеты EURO-LIGHT. Кроме того, лечащий невролог заполнял историю болезни (клинический диагноз и применение лекарственных препаратов). Была сопоставлена 441 анкета и история болезней пациентов. Согласованность клинического и анкетного диагнозов была хорошей для эпизодической ГБ и умеренной для хронической ГБ. Лечение в остром периоде получали 90,9% пациентов, профилактическое лечение — 34%. Авторы статьи считают необоснованно низким уровень профилактического лечения ГБ.

R.V. Lipton и S.D. Silberstein [27] указывают на чрезвычайную вариабельность лечения пациентов с мигренью в зависимости от клинических проявлений, индивидуальной эффективности применяемых препаратов, пожеланий пациента. Однако, невзирая на индивидуальные особенности, авторы рекомендуют стратифицировать пациентов с мигренью и в каждой группе придерживаться определенного протокола ведения.

Специалисты университетской клиники Акерсхус (Осло, Норвегия) считают, что анкетные опросы можно использовать для скрининга ГБ. Тем не менее точный диагноз требует консультации врача, имеющего опыт диагностики ГБ [28].

В центре по лечению ГБ «G. d'Annunzio» (Кьети, Италия) было проведено сравнение двух типов консультирования пациентов с хронической или эпизодической ГБ — очное и по телефону — в течение 13 нед. Каждая группа вклю-

чала 31 пациента. Частота возникновения ГБ в обеих группах была одинакова, однако интенсивность ГБ в группе, консультированной по телефону, снизилась заметнее. Пациенты этой группы отмечали психическое благополучие в связи с отсутствием необходимости затрачивать дополнительное время на посещение врача, личный контакт с врачом и подобными пациентами в очереди на прием к врачу. Телефонное консультирование позволяет уменьшить экономическую составляющую медицинской помощи больным ГБ [29].

Исследователи из Университета г. Уппсала (Швеция) применили следующую схему лечения ГБ: пациента включали в интернет-программу самопомощи при ГБ, при этом дополнительно проводились еженедельные консультации с врачом по телефону. Было выявлено существенное снижение частоты и интенсивности ГБ, связанной с депрессией, стрессом и неправильными поведенческими стратегиями. При этом не отмечено значимого отрицательного влияния телефонных консультаций на результаты лечения. К недостаткам исследования следует отнести малое количество участников: 44 в основной и 8 в контрольной группах [30].

Европейская федерация головной боли настоятельно рекомендует подтверждать («второе мнение») диагноз ГБ с помощью телемедицинских консультаций всех пациентов с ГБ сначала в виде заполнения врачом анкеты на сайте федерации, затем, при необходимости, посредством проведения интервью с консультантом также с использованием средств телемедицины [31].

За рубежом существует несколько крупных общественных организаций, координирующих проблемы изучения и лечения ГБ: Всемирный альянс головной боли (World Headache Alliance; www.w-h-a.org), Международное общество головной боли (International Headache Society; www.i-h-s.org), Европейская федерация головной боли (European Headache Federation; www.ehf-org.org).

Организация медицинской помощи пациентам с ГБ в России

По данным В.А. Парфенова и Д.В. Неверовского [32], Н.Н. Яхно и соавт. [33], значительная часть пациентов с первичной ГБ наблюдаются в нашей стране с диагнозами «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая ишемия головного мозга» и т. п. и получают неадекватное лечение.

В.А. Парфенов и Д.В. Неверовский [32] обследовали 50 больных, длительно наблюдавшихся в одной из поликлиник Санкт-Петербурга с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия», почти у каждого 4-го (24%) из этих пациентов выявлена первичная ГБ.

Общезвестна традиционная российская модель помощи больному с ГБ: неоднократные осмотры невролога, нейровизуализация, в редких случаях — стационарное лечение в неврологических или общетерапевтических отделениях. Однако в литературе мы обнаружили несколько предложений альтернативных схем лечения. Так, В.А. Головачева и соавт. [34] предлагают комплексное лечение хронической ежедневной ГБ с использованием: стандартной фармакотерапии, образовательной программы для пациента, когнитивно-поведенческой терапии, других нелекарственных методов.

И.В. Фокин [35] описывает трехступенчатую модель, максимально приближенную к зарубежным образцам: 1) первичное звено: терапевты и врачи общей практики, которые обес-

печивают лечение 80–90% пациентов с ГБ; 2) вторичное звено: неврологи, которые осматривают 1015% пациентов, не получивших достаточную помощь на первом этапе, и назначают дополнительные исследования; 3) третичное звено: стационар, куда, по прогнозам автора, попадут 510% пациентов с ГБ. Сразу на третий уровень поступают пациенты с тяжелой некупируемой ГБ, которые составят около 3%. К третичному же звену относятся специализированные клиники головной боли, однако автор отмечает их небюджетное финансирование.

По сведениям того же автора, в случаях лечения мигрени в специализированных центрах ГБ удается добиться снижения средней частоты приступов в 2 раза, интенсивности ГБ (по визуальной аналоговой шкале) в 3 раза, суммарной продолжительности ГБ в течение месяца в 3,5 раза. Экономия прямых расходов при лечении пациентов в центре ГБ составляет в среднем 10,3% по сравнению с аналогичными расходами на лечение в неспециализированных клиниках. Потенциальная экономия прямых медицинских расходов в России при лечении всех пациентов с тяжелой ГБ в специализированных центрах составила бы около 1,9 млрд руб. в год. Снижение потерь ВВП России могло бы достигать около 8 млрд руб. в год [36].

А.С. Ивановым [37] предложена модель ранней диагностики и первичной профилактики ГБ у студентов. Помощь реализуется в три этапа: экспресс-диагностика с помощью анкет, осмотр специалистом лиц из выявленной группы риска, специализированная профилактика, неврологическая терапия и динамическое наблюдение при необходимости.

В.А. Головачева и соавт. [38] считают, что организация лечения пациентов с лекарственно-индуцированной ГБ обязательно должна включать: 1) обучение пациента; 2) детоксикационную терапию; 3) лечение симптомов, вызванных отменой препарата(ов), в том числе «ГБ отмены»; 4) индивидуальную профилактическую терапию исходной формы ГБ (мигрени или ГБН). При этом авторы подчеркивают важность поведенческих методов лечения.

Обучение врачей

В 2007 г. Европейской федерацией головной боли и Глобальной кампанией по уменьшению бремени головной боли в мире разработаны и широко используются Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами ГБ [39]. В 2010 г. вышла русскоязычная версия этого руководства.

Датским центром головной боли с 2004 г. проводятся школы ГБ для врачей, разработаны образовательные программы, стандарты и тесты. Для стран, которые хотят снизить стоимость обучения, создана аналогичная программа «Видеошкола», научный уровень которой также достаточно высок [40]. В 2012 г. Датским обществом головной боли издана вторая редакция Датского руководства по диагностике и лечению ГБ [41].

По информации из Университета Павии (Италия), ежегодные летние школы ГБ организованы в разных стра-

нах Европы. Кроме того, летняя школа ГБ постоянно (раз в 2 года) проводится в Кембридже. В некоторых центрах участники этих программ могут в течение длительного времени заниматься клинической практикой и исследованиями. В связи с относительным ограничением национальных медицинских бюджетов дополнительно проводятся краткосрочные недорогие курсы обучения [42].

В 2007 г. создано Российское общество по изучению головной боли (РОИГБ), которое координирует научную работу по этой проблеме, является инициатором проведения регулярных (раз в 2 года) тематических конференций и ежегодных обучающих семинаров по проблеме цефалгий в различных российских регионах [22].

Повышение осведомленности пациентов о профилактике ГБ и образе жизни

По мнению Р. Martelletti [43], лечение ГБ требует не только фармакотерапии, но и изменения образа жизни, гигиены сна и полной информированности пациента о заболевании в доступной для него форме. Поэтому важное значение приобретает образование пациентов с ГБ.

Авторы из Университета Монаша (Австралия) рекомендуют составлять образовательные программы для пациентов с ГБ, при этом стратегию «избегания провоцирующих факторов» заменять на стратегию «преодоления провоцирующих факторов» [44]. В Австралии при использовании поведенческих стратегий преодоления частота возникновения ГБ снизилась на 50%, а прием лекарств — на 50% [45].

В России существуют интернет-сайты [46–49], на которых можно получить информацию о проблемах ГБ.

Заключение

Таким образом, ГБ — это не только тяжелое бремя для пациентов, но и социально-экономические потери, для снижения которых необходимо развитие существующих и создание новых программ преодоления ГБ для врачей и пациентов. В большинстве экономически развитых стран пациентов с ГБ ведут врачи общей практики, при необходимости их консультирует невролог, при неэффективности лечения такой пациент может быть направлен в центр по лечению ГБ. В России реально действующих программ по лечению ГБ в настоящий момент нет, центры по лечению ГБ малочисленны и малодоступны для пациентов, не используются психологические методы терапии. Экономическая ситуация в стране не позволит в ближайшие годы увеличить число специализированных центров ГБ, но выходом из сложившейся ситуации может стать введение в штат лечебно-профилактического учреждения специалиста-цефалголога, подготовка которого не требует существенных затрат. Достаточно одного цефалголога на большое ЛПУ или на несколько малых ЛПУ. Кроме того, учитывая зарубежный опыт, уже в настоящее время возможно создание системы телемедицинских консультаций пациентов и дистанционного обучения специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьев АВ, Шнайдер НА, Шульмин АВ. Эпидемиология головных болей. Современные проблемы науки и образования. 2015;(6):23-4. [Kondrat'ev AV,

Shnaider NA, Shul'min AV. Epidemiology of headaches. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(6):23-4. (In Russ.).
2. Головные боли. Информационный бюл-

летень Всемирной организации здравоохранения № 277, октябрь 2012 г. [Headaches. Information Bulletin of the World Health Organization No. 277, October 2012].

3. Олесен Е, Густавссон А, Свенссон М и др. Экономические затраты от заболеваний мозга в Европе. Уральский медицинский журнал. 2012;(5):5-12. [Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2012;(5):5-12. (In Russ.)].
4. Vinding GR, Zeeberg P, Lyngberg A, et al. The burden of headache in a patient population from a specialized headache centre. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):263-70.
5. Jensen R, Rasmussen BK. Burden of headache. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2004 Jun;4(3):353-9. doi: 10.1586/14737167.4.3.353.
6. Luo N, Qi W, Tong W, et al. Prevalence and burden of headache disorders in two neighboring provinces of China. *J Clin Neurosci*. 2014 Oct;21(10):1750-4. doi: 10.1016/j.jocn.2014.01.023. Epub 2014 May 28.
7. Фокин ИВ. Оптимизация медико-экономической помощи больным мигренью на основе клинико-экономического анализа и оценки качества жизни. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2008. 52 с. [Fokin IV. Optimization of medical and economic assistance to patients with migraine-based clinical and economic analysis and evaluation of the quality of life. Autoref. diss. ... doct. med. sci. Moscow; 2008: 52 p.]
8. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):758-65. doi: 10.1111/ene.12380. Epub 2014 Feb 13.
9. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, et al. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology*. 2002 Mar 26;58(6):885-94.
10. Molarius A, Tegelberg A. Recurrent headache and migraine as a public health problem — a population-based study in Sweden. *Headache*. 2006 Jan;46(1):73-81.
11. MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the global migraine and zolmitriptan evaluation survey. *Headache*. 2003 Jan;43(1):19-26.
12. Ghumman SS, Nadeem M, Nawaz AJ, et al. Self-management of headache: a cross-sectional survey in the General Public of Islamabad. *J Pak Med Assoc*. 2013 Sep;63(9):1210-4.
13. Park JW, Moon HS, Kim JM, et al. Chronic daily headache in Korea: prevalence, clinical characteristics, medical consultation and management. *J Clin Neurol*. 2014 Jul;10(3):236-43. doi: 10.3988/jcn.2014.10.3.236. Epub 2014 Jul 3.
14. Tassorelli C, Farm I, Kettinen H, et al. Access to care—an unmet need in headache management? *J Headache Pain*. 2014 Apr 17;15:20. doi: 10.1186/1129-2377-15-20.
15. Cvetkovich VV. Is the management of migraine and tension headache in Croatia satisfactory? *Acta Med Croatica*. 2013 Dec;67(5):415-24.
16. Старикова НЛ, Костенкова НВ. Проблема взаимоотношений врача и пациента в лечении цефалгии: результаты анкетного опроса. Российский журнал боли. 2010;(2):21-4. [Starikova NL, Kostenkova NV. Doctor — patient relations problem in treatment of cephalgia: questionnaire results. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2010;(2):21-4. (In Russ.)].
17. Глобальное исследование Nielsen [The Nielsen global survey]. <http://www.advertology.ru/article50276.htm>
18. Лебедева ЕР, Кобзева НР, Гилев ДВ и др. Анализ организации медицинской помощи и ведения больных с первичными головными болями. Уральский медицинский журнал. 2014;(6):174-82. [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, et al. Analysis of organization of healthcare and management of patients with primary headache disorders. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2014;(6):174-82 (In Russ.)].
19. Азимова ЮЭ. Распространенность головных болей и причины необращения 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' golovnykh bolei i prichiny neobrashcheniya k vrachu po povodu glavnoi boli po dannym Internet-oprosa*. *Materialy mezhtsestvennoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Golovnaya bol' — aktual'naya mezhdistsiplinarnaya problema»* [The prevalence of headaches and the causes of the failure to seek to doctor about headache according to the online survey. Materials of the interregional scientific-practical conference «Headache — relevant interdisciplinary problem»]. Smolensk; 2009. 122 p.]
20. Азимова ЮЭ, Сергеев АВ, Осипова ВВ и др. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. Российский журнал боли. 2010;(3-4):12-7. [Azimova YuE, Sergeev AV, Osipova VV, et al. Cephalgia diagnostics and treatment in Russia: physician questionnaire survey results. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2010;(3-4):12-7. (In Russ.)].
21. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. *World Health Organization*. Geneva; 2011. 72 p.
22. Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Табеева ГР и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состоящие проблемы и пути её решения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;6(2):16-22. [Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva GR, et al. Diagnosis of headaches in Russia and countries of the former Soviet Union: state of the problem and ways to solve it. *Annaly klinicheskoi i eksperimentalnoi neurologii*. 2012;6(2):16-22. (In Russ.)].
23. Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache*. 2002 Jan;42 Suppl 1:3-9.
24. Freitag FG, Lake A, Lipton R, et al. Inpatient treatment of headache: an evidence-based assessment. *Headache*. 2004 Apr;44(4):342-60.
25. Pari E, Rinaldi F, Gipponi S, et al. Management of headache disorders in the Emergency Department setting. *Neurol Sci*. 2015 Jul;36(7):1153-60. doi: 10.1007/s10072-015-2148-7. Epub 2015 Mar 10.
26. Zebeholzer K, Andree C, Lechner A, et al. Prevalence, management and burden of episodic and chronic headaches—a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. *J Headache Pain*. 2015;16:531. doi: 10.1186/s10194-015-0531-7. Epub 2015 May 19.
27. Lipton RB, Silberstein SD. The role of headache-related disability in migraine management: implications for headache treatment guidelines. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl 1):S35-42.
28. Russell MB, Aaseth K, Grande RB, et al. Which strategy should be applied? Design of a Norwegian epidemiological survey on chronic headache. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;187:59-63.
29. Cicolini G, Palma E, Tafuri E, et al. Effectiveness of the telephonic-case-management for treatment of headache. A pilot study. *Prof Inferm*. 2011 Jul-Sep;64(3):173-8.
30. Andersson G, Lundström P, Ström L. Internet-based treatment of headache: does telephone contact add anything? *Headache*. 2003 Apr;43(4):353-61.
31. Pereira-Monteiro J, Wysocka-Bakowska MM, Katsarava Z, et al. Guidelines for telematic second opinion consultation on headaches in Europe: on behalf of the European Headache Federation (EHF). *J Headache Pain*. 2010 Aug;11(4):345-8. doi: 10.1007/s10194-010-0211-6. Epub 2010 Apr 7.
32. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37-42. [Parfenov VA, Neverovskiy DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
33. Яхно НН, Парфенов ВА, Алексеев ВВ. Головная боль (справочное руководство для врачей). Москва: Р-врач; 2000. 150 с. [Yakhno NN, Parfenov VA, Alekseev VV. *Golovnaya bol' (spravocnoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Headache (reference guide for physicians)]. Moscow: R-vrach; 2000. 150 p.]
34. Головачева ВА, Парфенов ВА, Захаров ВВ. Лечение хронической ежедневной головной боли с использованием дополнительных и альтернативных методов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):35-41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-35-41
35. Фокин ИВ. Актуальные проблемы орга-

низации медицинской помощи при головной боли. Здоровье и образование в XXI веке. 2014;16(3):72-5. [Fokin IV. Actual problems of medical care for headache. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2014;16(3):72-5. (In Russ.)].

36. Фокин ИВ. Головная боль: основы организации медицинской помощи: монография. Москва: Демиург–АРТ; 2008. 165 с. [Fokin IV. *Golovnaya bol': osnovy organizatsii meditsinskoj pomoshchi: monografiya* [Headache: the basics of medical care: monograph]. Moscow: Demiurg–ART; 2008. 165 p.]

37. Иванов АС. Комплексное медико-социальное исследование головной боли у студентов медицинского ВУЗа и пути её профилактики. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казань; 2011. 23 с. [Ivanov AS. Comprehensive medical and social research of headache in medical students and ways of its prevention. Autoref. diss. ... cand. med. sci. Kazan; 2011. 23 p.]

38. Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР.

Лечение пациентов с лекарственно индуцированной головной болью. Невроньюс (неврологические новости). 2014;(2):11-3. [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR. Treatment of patients with medical overuse headache. *Nevron'yus (nevrologicheskie novosti)*. 2014;(2):11-3. (In Russ.)].

39. Steiner TJ, Paemeliere K, Jensen R, et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain*. 2007 Oct;8 Suppl 1:S3-47.

40. Jensen R, Mitsikostas DD, Valade D, et al. Guidelines for the organization of headache education in Europe: the headache school II. *J Headache Pain*. 2010 Apr;11(2):161-5. doi: 10.1007/s10194-010-0195-2. Epub 2010 Feb 24.

41. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain*. 2012 Feb;13 Suppl 1:S1-29. doi: 10.1007/s10194-011-0402-9.

42. Antonaci F, Lbinez JM, Diener HC, et al. Guidelines for the organization of headache education in Europe: the headache school. *Funct Neurol*. 2005 Apr-Jun;20(2):89-93.

43. Martelletti P. Cluster headache management and beyond. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(10):1411-5. doi: 10.1517/14656566.2015.1052741. Epub 2015 Jun 1.

44. Martin PR, MacLeod C. Behavioral management of headache triggers: Avoidance of triggers is an inadequate strategy. *Clin Psychol Rev*. 2009 Aug;29(6):483-95. doi: 10.1016/j.cpr.2009.05.002. Epub 2009 Jun 7.

45. Martin PR, Reece J, Callan M, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther*. 2014 Oct;61:1-11. doi: 10.1016/j.brat.2014.07.002. Epub 2014 Jul 16.

46. <http://www.headache-society.ru>

47. <http://www.paininfo.ru>

48. <http://www.migreni.net>

49. <http://www.shkolaGB.ru>

Поступила 30.12.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Табеева Г.Р.

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

Миорелаксанты как альтернативные анальгетики в лечении неспецифической боли в спине

При лечении боли в спине эффективное обезболивание достигается лишь у 50% пациентов. В определенной степени это связано с недостаточным знанием врачами терапевтических стратегий, рекомендованных в большинстве экспертных руководств. Традиционным в клинической практике является широкое применение миорелаксантов, что связано с их высокой эффективностью и длительным опытом использования у разных категорий больных. Миорелаксанты представлены в большинстве современных клинических рекомендаций, их использование показано, когда простые анальгетики (парацетамол), нестероидные противовоспалительные препараты или комбинированные и опиоидные анальгетики не обеспечивают достаточного обезболивания. Миорелаксанты характеризуются значительным обезболивающим действием при краткосрочной терапии острой БНС. Отмечено, что требуется более тщательный анализ терапевтических эффектов миорелаксантов у пациентов с распространенными формами болевых синдромов.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; миорелаксанты; толперизона гидрохлорид.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева Г.Р. Миорелаксанты как альтернативные анальгетики в лечении неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):89–94.

Muscle relaxants as alternative analgesics in the treatment of nonspecific back pain

Tabeeva G.R.

*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*

Only 50% of patients treated for back pain achieve effective relief. This is to some extent due to physicians' insufficient knowledge about the therapeutic strategies recommended in most expert guidelines. The widespread administration of muscle relaxants is traditional in clinical practice because of their high efficacy and long-term experience with their use in different categories of patients. Muscle relaxants are presented in the majority of the current clinical guidelines; their use is indicated when simple analgesics (paracetamol), nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or combined and opioid analgesics do not provide sufficient analgesia. Muscle relaxants are characterized by a considerable analgesic effect in the short-term treatment of acute low back pain. It is noted that there is a need for a more thorough analysis of the therapeutic effects of muscle relaxants in patients with common pain syndromes.

Keywords: low back pain; muscle relaxants; tolperisone hydrochloride.

Contact: Gyuzel Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR. Muscle relaxants as alternative analgesics in the treatment of nonspecific back pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):89–94.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-89-94>

Одной из самых частых жалоб в клинической практике является боль в нижней части спины (БНС). В развитых странах 49–90% населения испытывает по крайней мере один эпизод БНС в течение жизни [1]. У большинства пациентов боль разрешается в сроки до 2 нед. Так, анализ эффективности лечения 280 больных в амбулаторной практике показал, что его средняя длительность при радикулопатии составила 13,8 дня, а при неспецифической БНС – 11,2 дня [2]. Между тем у 20–44% таких пациентов отмечаются повторные эпизоды БНС на протяжении года и более чем у 3/4 – в дальнейшем. Лишь в небольшом числе наблюдений (2–7%) в последующем развивается хроническая боль [2, 3].

У большинства пациентов отмечается рецидивирующее течение БНС, с чем в основном и связаны дезадаптиру-

ющее влияние заболевания и частые обращения за медицинской помощью. До 25% пациентов с БНС консультируются у врача, их них примерно 3/4 – у физиотерапевта или мануального терапевта. 91% пациентов с хронической БНС посещают врача, при этом 25% – мануального терапевта [4]. Большинство этих пациентов неоднократно обращаются к разным специалистам [5].

Выявление конкретных причин БНС нередко бывает затруднительным. Для оптимизации диагностических подходов при БНС в общеврачебной практике используют диагностическую триаду, в соответствии с которой у пациента определяют: 1) специфическую причину («серьезная» спинальная патология); 2) компрессию спинномозгового корешка (радикулопатия) или поясничный стеноз; 3) неспецифиче-

Рекомендации по лечению неспецифической БНС [8]

Острая неспецифическая БНС	
Информация для пациента	Доброкачественный характер заболевания, высокая вероятность быстрого выздоровления
Рекомендации пациенту	Ограничение постельного режима, замедляющего выздоровление и отрицательно влияющего на процесс реабилитации, при возможности продолжение работы, сохранение активного образа жизни, социальной и бытовой активности
Лекарственная терапия	Назначение НПВП и миорелаксантов (особенно при отсутствии эффекта от НПВП) для облегчения боли
Нелекарственная терапия	Мануальная терапия, если неэффективна лекарственная терапия
Тактика при отсутствии эффекта в течение 4–8 нед	Комплексное (мультидисциплинарное) лечение с использованием лечебной гимнастики, образовательной программы, КПТ, мануальной терапии, в части случаев – рефлексотерапии, блокад фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения
Хроническая неспецифическая БНС	
Комплексное (мультидисциплинарное) лечение	Лечебная гимнастика, образовательная программа, КПТ
Оптимизация лекарственной терапии	Применение НПВП или анальгетиков, при необходимости – антидепрессантов и миорелаксантов
Дополнительное лечение	Мануальная терапия, рефлексотерапия
Другие возможные методы лечения	Блокады с анестетиками и ГК фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения, чрескожная электрическая стимуляция нервов, инъекции ботулинического токсина, массаж мышц спины

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; КПТ – когнитивно-поведенческая терапия; ГК – глюкокортикоиды.

скую причину. При этом ведущее значение имеет исключение специфической причины боли, при наличии которой необходимо экстренное направление пациента к специалисту (неврологу, травматологу, ревматологу и др.) [6].

Проблеме БНС посвящено большое число клинических исследований, ведущими экспертными организациями в разных странах систематически разрабатываются клинические практические руководства, в которых представлены приоритетные методы обследования и лечения, позволяющие выбрать оптимальные стратегии ведения различных категорий пациентов [7]. В большинстве существующих рекомендаций по лечению БНС подчеркивается важность информирования пациента о том, что заболевание не является серьезным и необходимо сохранять повседневную активность в пределах, лимитированных болью. Важно учитывать и психологические факторы риска развития хронической боли (см. таблицу) [8].

Несмотря на доступность клинических рекомендаций, врачи далеко не всегда следуют им на практике и при выборе стратегии ведения пациентов часто полагаются на распространенные шаблоны, личный опыт и субъективное мнение. Игнорирование (или нежелание использовать) принципы доказательных клинических рекомендаций является основной причиной существующего расхождения между тем, что детально изучено и хорошо известно, и тем, что реально осуществляется в клинической практике. Такая ситуация широко распространена и приводит к тому, что назначенное лечение дает противоречивые результаты. Повсеместное использование неэффективных методов лечения рассматривается как одна из главных причин высокой распространенности БНС в популяции [6, 9].

N.A. Scott и соавт. [10] опубликовали систематический обзор 14 клинических исследований, посвященных приме-

нению формальных клинических рекомендаций у больных с БНС в общемедицинской практике. Во всех исследованиях проводилось сопоставление знания врачами основных принципов национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению БНС и реально осуществляемых подходов. Опрос семейных врачей показал, что в целом они информированы об основных направлениях этих рекомендаций. Однако выявлены реальные расхождения с практическими результатами. По данным P.V. Bishop и P.C. Wing [11], около 40% врачей и 25% физиотерапевтов не были осведомлены о концепции «красных флажков» и, соответственно, не оценивали наличие этих симптомов при обследовании пациентов. От 6 до 45% врачей не рассматривали наличие у пациента неврологического дефицита, в том числе седловидной анестезии, как повод для направления его к специалисту или госпитализации [10]. От 21 до 28% врачей избыточно часто прибегали к методам нейровизуализации для диагностики причин БНС [10]. Отмечено, что адекватное использование диагностических процедур чаще наблюдалось при хронической БНС, чем при острой.

В разных исследованиях установлено, что до 43% врачей и 24% физиотерапевтов не обеспечивают пациентов необходимой информацией о стиле жизни, пользе физической активности, необходимости возврата к трудовой деятельности и ограничения постельного режима. В целом большинство врачей следуют рекомендациям по применению НПВП, ацетаминофена при острой БНС. Между тем, как показали опросы, от 4 до 45% врачей назначают больным с острой БНС пероральные ГК [10]. Часто при БНС используются физиотерапевтические методы, несмотря на рекомендации ограничивать их применение ввиду низкой эффективности, особенно при хроническом течении заболевания. Почти 30% врачей направляют больных на мануальную

терапию. В противоречии с рекомендациями также находится практика частого назначения чрескожной электрической стимуляции нервов и ультразвуковых методов, поскольку врачи считают их эффективными, а 4 из 5 опрошенных физиотерапевтов рекомендуют спинальную иммобилизацию при острой БНС. Более того, только 21% врачей и 55% физиотерапевтов справедливо полагают, что акупунктура — неадекватный метод лечения [11]. Систематический анализ паттернов диагностики и лечения пациентов с острой БНС убедительно показывает, что зачастую их ведение осуществляется неправильно и требуется более широкое обсуждение методов, польза которых доказана в клинических исследованиях.

Мышечные релаксанты в лечении боли в спине

В большинстве современных клинических рекомендаций представлены мышечные релаксанты (миорелаксанты), которые должны быть применены в случаях, если простые анальгетики (парацетамол), НПВП или комбинированные и опиоидные анальгетики не обеспечивают достаточного обезболивания [12]. Несмотря на широкое использование миорелаксантов при БНС, недостаточно информации об их клинических преимуществах. Между тем убедительно доказано, что миорелаксанты характеризуются значительным обезболивающим эффектом при краткосрочной терапии острой БНС [13].

Термин «мышечные релаксанты» подразумевает лекарственные средства, позволяющие достигнуть обратимой релаксации скелетных мышц. Препараты, обладающие миорелаксирующим действием, составляют гетерогенную по химической структуре группу с разными молекулярными мишенями. В зависимости от механизма действия миорелаксанты можно подразделить на две группы: 1) действующие на спастичность путем влияния на верхние мотонейроны (центрально действующие миорелаксанты) и 2) влияющие на мышечный тонус путем действия на периферические мышечно-скелетные элементы (периферически действующие миорелаксанты). По клиническим эффектам эти препараты подразделяют также на две категории: антиспастические миорелаксанты, чаще используемые для лечения таких состояний, как детский церебральный паралич, рассеянный склероз, и спазмолитические агенты, применяемые при мышечно-скелетных болевых синдромах [14].

Миорелаксанты часто назначаются практикующими врачами. Анализ данных о препаратах, выписанных для терапии неспецифической БНС, показал, что миорелаксанты составляют 18,5% всех назначений, тогда как на НПВП в целом приходится 16,5%, а на ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ) — 10% [15]. Миорелаксанты часто выписывают пациентам не только с мышечно-скелетными болевыми синдромами, но и с фибромиалгией, головной болью напряжения и миофасциальной болью. Основная цель терапии в этих случаях — борьба с болью и купирование симптомов мышечного напряжения.

Оценка клинических эффектов миорелаксантов сопряжена с определенными трудностями, поскольку доказательства их эффективности основаны в некоторых случаях на методологически несовершенных исследованиях. Тем не менее систематические обзоры и метаанализы содержат убедительные данные, свидетельствующие об эффективно-

сти миорелаксантов для краткосрочного обезболивания при острой БНС, когда НПВП или ацетаминофен не дают желаемого результата или плохо переносятся [16, 17]. Это справедливо и для небензодиазепиновых миорелаксантов, которые в сравнении с плацебо при применении в целом до 14 дней эффективно облегчали боль, мышечные спазмы, улучшали функциональную активность. Более того, в ряде исследований показано преимущество их использования как адьювантных анальгетиков в комбинации с НПВП [16]. Такая комбинация приводит к более быстрому восстановлению функциональной активности, при этом не повышается риск побочных эффектов обоих классов препаратов. Однако количество доказательных исследований, в которых показана польза миорелаксантов при хронической БНС, весьма ограничено [16].

С.А. Shaheed и соавт. [18] опубликовали обзор 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных оценке эффективности миорелаксантов в лечении БНС. В большинстве этих исследований продемонстрировано анальгетическое действие миорелаксантов в отличие от плацебо.

Поскольку имеется весьма ограниченное количество сравнительных исследований различных миорелаксантов, выбор конкретного препарата является затруднительным. В ряде случаев можно опираться на спектр побочных эффектов лекарственного средства. Например, седативные свойства тизанидина и циклобензаприна могут быть полезны у пациентов с инсомнией, вызванной тяжелыми мышечными спазмами. В то же время в большинстве случаев побочные эффекты со стороны ЦНС, такие как слабость, головокружение и сонливость, являются существенным негативным фактором, ограничивающим применение этих препаратов. Важно помнить, что частота побочных эффектов неодинакова у различных миорелаксантов, поэтому выбор препарата должен также основываться на таких критериях, как профиль побочных эффектов, предпочтения пациента, потенциал формирования зависимости и возможные лекарственные взаимодействия [14, 19].

Толперизон — центрально действующий миорелаксант с анальгетическим эффектом

Толперизон — дериват пиперидина, относится к группе центрально действующих миорелаксантов и много лет используется в Европе и Азии при лечении болезненного мышечного спазма различной этиологии. Толперизон (толперизона гидрохлорид) синтезирован в начале 1956 г. J. Porszasz и K. Nador. Уже в 1958 г. была проведена фармакологическая оценка его центрального антитабачного действия, а позже показана активность в отношении блокады интернейронов в экспериментах на кошках и крысах. Эти эксперименты продемонстрировали, что толперизон является специфическим ингибитором центральных мультинейронных синапсов, способным нормализовать гиперрефлексию, вызванную внутривенным введением стрихнина, который блокирует ингибиторные нейроны в сером веществе спинного мозга [20]. Основные фармакологические эффекты толперизона связаны со способностью дозозависимо ингибировать моносинаптические и полисинаптические спинальные рефлексы [20], показано также его локальное анестетическое действие (мембраностабилизирующий эффект) при прерывании спинальных рефлексов у экспериментальных живот-

ных [21]. Мышечный релаксирующий эффект толперизона в отношении спинальных рефлексов был описан S. Farkas и соавт. [22] в 1989 г. Детальный анализ механизмов влияния толперизона на спинальные рефлексы как *in vitro*, так и *in vivo* был проведен P. Kocsis и соавт. [23]. На изолированном препарате спинного мозга регистрировались вызванные потенциалы с вентральных корешков L_v. Под влиянием толперизона и его аналогов, как и лидокаина, наблюдалась дозозависимая депрессия всех компонентов вызванных потенциалов. У децеребрированных крыс и мышей толперизон и его аналоги дозозависимо подавляли мышечный тонус на моделях мышечной ригидности α - и γ -типов. Среди исследованных субстанций только толперизон снижал частоту разрядов мышечных волокон [24]. Долгое время обезболивающее действие препарата связывали исключительно с торможением проведения болевых рефлексов в спинном мозге. Однако в последующем было продемонстрировано, что оно складывается из эффективного ингибирующего влияния на афферентные ноцицептивные потоки в спинной мозг и подавления спинальных рефлексов, а также ингибирования нисходящих ретикулоспинальных проекций.

A. Sakaue и соавт. [25] оценивали степень блокады натриевых каналов на моделях невропатической боли при воздействии различных лекарственных средств: антиконвульсантов карбамазепина и фенитоина, центрально действующих миорелаксантов толперизона, зонизамида и эперизона, локального анестетика лидокаина и агониста опиоидных рецепторов морфина. Анальгетический эффект исследуемых препаратов коррелировал с их способностью блокировать натриевые каналы. Было обнаружено, что толперизон прерывает распространение потенциала действия как на А- так и С-волоконх седалищного нерва крыс [26]. На модели невропатической боли при травматическом повреждении периферического нерва влияние толперизона на температуру гипералгезию и холодовую аллодинию, вызванную различными стимулами, было сходным с таковым фенитоина, механизм действия которого традиционно связывают с блокадой натриевых каналов [27]. Последующий анализ механизмов действия толперизона показал, что он потенциалзависимо снижает проницаемость натрия примерно на 50% и этот эффект полностью обратим. Существует два различных типа Na⁺-каналов: Nav1.6, в основном локализованные на А-волоконх, и Nav1.8, располагающиеся на С-волоконх. Применение толперизона сопровождается быстрой и значительной редуцией потенциала действия как миелинизированных А-волокон, так и немиелинизированных С-волокон [28], что указывает на связь его анальгетических свойств с блокадой вольтаж-зависимых натриевых каналов.

Анальгетический эффект толперизона изучали с помощью метода функциональной нейровизуализации [29]. Электрическая стимуляция передней лапы крысы вызывала массивные активационные реакции в префронтальной коре, угловой извилине, соматосенсорной коре и таламусе, а толперизон практически полностью подавлял эту активацию. Эффект препарата был наиболее выражен в мозговых областях, традиционно участвующих в обработке болевых сигналов.

Толперизона гидрохлорид был введен в клиническую практику в 1960 г. Первые данные о его клиническом использовании появились уже в начале 70-х гг.: была установлена эффективность препарата в отношении мышечного спазма, миотонии и заболеваний периферических артерий

[30]. С этого времени появилось более 130 публикаций, посвященных исследованиям толперизона при различных заболеваниях. Вначале основным показанием для его применения было лечение мышечного гипертонуса. Но уже через несколько лет клинического применения появились публикации о краткосрочных и долгосрочных эффектах толперизона при ревматических, ортопедических, травматологических, неврологических заболеваниях (например, детском церебральном параличе, черепно-мозговой травме, инсульте, рассеянном склерозе и различных формах спинальной травмы). Между тем к этому времени было опубликовано только 7 РКИ [30].

Первое проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое РКИ эффективности и безопасности толперизона (в дозе 300 мг в течение 21 дня) при болезненных мышечных спазмах проведено H.G. Pratzel и соавт. [20]. Были продемонстрированы его эффективность и отсутствие побочных эффектов, характерных для центрально действующих миорелаксантов. В другом двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ подтверждены эффективность и хорошая переносимость толперизона в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 12 нед [31]. Эффективность и безопасность толперизона (300–900 мг/сут, 12 нед) у больных с постинсультной спастичностью отметили также P. Stamenova и соавт. [32]. Примерно у 78,3% пациентов, получавших толперизон, против 45% пациентов группы плацебо наблюдалось уменьшение показателей по крайней мере на 1 балл по шкале спастичности Эшворта ($p < 0,0001$). При этом побочные эффекты в основной группе возникали реже, чем в контрольной. Авторы предположили, что индивидуальная титрация позволяет использовать более высокие дозы препарата, чем максимально рекомендуемые (450 мг/сут), и это может обеспечить более выраженный эффект.

В проспективном открытом исследовании 920 пациентов с болезненными мышечными спазмами, связанными с дегенеративными или воспалительными состояниями, проведенном в 174 ортопедических центрах, было показано, что лечение толперизоном (150 мг 3 раза в день, 7 дней) эффективно влияло на основные клинические показатели и ассоциировалось с улучшением по шкале Ликерта ($p < 0,0001$). Отсутствие седации констатировано у всех пациентов, а частота таких побочных эффектов, как тошнота и желудочно-кишечный дискомфорт, составила менее 2% [33]. В мультицентровом РКИ 250 пациентов с болезненными мышечными спазмами при острой и рецидивирующей БНС получали толперизон в дозе 150 мг 3 раза в день [34]. Авторы показали влияние препарата не только на субъективные характеристики (интенсивность боли в покое и при движении), но и на объективные паттерны ходьбы. Выбор оптимальной дозы толперизона в значительной мере зависит от клинической ситуации и конкретного заболевания. Это связано не только с широким диапазоном используемых доз в клинических исследованиях (150–900 мг/сут), но и со значительной межиндивидуальной вариабельностью фармакокинетики препарата [30].

Помимо постинсультной боли, невропатии и болезненных мышечных спазмов, толперизон с успехом применяется и при других клинических состояниях — невропатической боли, заболеваниях периферических сосудов, рассеянном склерозе, головной боли напряжения и миотонии, о чем свидетельствуют данные литературы. И хотя различные

методологические ограничения делают затруднительной окончательную оценку этих данных, тем не менее отчетливый клинический эффект и хорошая переносимость препарата показаны в большинстве исследований.

Суммируя данные клинических исследований толперизона, можно отметить, что препарат хорошо переносится. Среди наиболее частых побочных эффектов описываются общая слабость, утомляемость, мышечная боль и головокружение. Их незначительная выраженность, как правило, не приводит к отмене препарата [30]. В литературе имеются указания всего на 13 случаев более серьезных побочных эффектов, таких как аллергические реакции на толперизон [28]. Как правило, они наблюдались у пациентов с хронической мышечно-скелетной болью.

В 2013 г. завершен проспективный многоцентровой открытый несравнительный фармако-эпидемиологический наблюдательный проект по изучению применения толперизона в реальной клинической практике [35]. В исследование были включены данные 35 383 пациентов из 2090 лечебно-профилактических учреждений. Всего зарегистрировано 6603 нежелательных явления (19% случаев). У 84,48% пациентов они расценены как легкие. Наряду с этим показана высокая эффективность толперизона при болевых синдромах, сопровождающихся мышечным спазмом. При этом не зафиксировано клинически значимого увеличения числа побочных эффектов при одновременном использовании толперизона с НПВП.

Толперизон широко применяется для лечения патологического мышечного гипертонуса (спастичности) и связанной с ним боли. Толперизон — центрально действующий миорелаксант, который блокирует активность спинальных

моносинаптических сегментарных рефлексов, ингибируя афферентный ноцицептивный поток к спинному мозгу и нисходящие ретикулоспинальные проекции. Толперизон препятствует распространению потенциалов действия как на миелинизированных А-волоках, так и на немиелинизированных С-волоках. Наряду с этим он оказывает специфическое ингибиторное влияние на вольтаж-зависимые натриевые каналы, ассоциированные с ноцицепцией, что определяет его анальгетическую активность. Центральные механизмы действия толперизона подтверждаются данными о его влиянии на эффекты активации ключевых зон мозга, вовлеченных в обработку болевых сигналов.

Клинические исследования толперизона демонстрируют его высокую эффективность у пациентов с болезненными мышечными спазмами различной этиологии: с детским церебральным параличом, постинсультными состояниями, рассеянным склерозом, черепно-мозговой и спинальной травмой и др.

Анализ спектра побочных реакций показывает высокий уровень безопасности толперизона, поскольку в большинстве исследований при его использовании зафиксирована значительно более низкая частота типичных побочных эффектов в сравнении с другими центрально действующими миорелаксантами. Благодаря этому толперизон занимает ведущее место в лечении различных болевых синдромов.

В нашей стране зарегистрирован препарат Калмирекс (толперизона гидрохлорид — 100 мг, лидокаина гидрохлорид — 2,5 мг) в виде раствора для внутримышечного и внутривенного введения №5 и №10. В ближайшее время Калмирекс будет доступен и в пероральной форме.

ЛИТЕРАТУРА

- Van Tulder M, Koes B, Bombardier C. Low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Dec;16(5):761-75.
- Парфенов ВА, Герасимова ОН. Ведение пациентов с болью в спине в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(4):65-71. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Management of patients with back pain in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):65-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-120
- Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646-56. Epub 2003 Nov 14.
- Nyiendo J, Haas M, Goldberg B, Sexton G. Pain, disability, and satisfaction outcomes and predictors of outcomes: A practice-based study of chronic low back pain patients attending primary care and chiropractic physicians. *J Manipulative Physiol Ther*. 2001 Sep;24(7):433-9.
- Werner EL, Ihlebaek C, Skouen JS, Laerum E. Beliefs about low back pain in the Norwegian general population: Are they related to pain experiences and health professionals? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Aug 1;30(15):1770-6.
- Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Bol' v nizhnei chasti spiny: mify i real'nost'* [Low back pain: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p.]
- Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al; COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S169-91.
- Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. 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.
- Rosignol M, Abenhaim L, Bonvalot Y, et al. Should the gap be filled between guidelines and actual practice for management of low back pain in primary care? The Quebec experience. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Dec 15;21(24):2893-8.
- NA Scott, C Moga, C Harstall. Managing low back pain in the primary care setting: The know-do gap. *Pain Res Manag*. 2010 Nov-Dec; 15(6):392-400.
- Bishop PB, Wing PC. Compliance with clinical practice guidelines in family physicians managing worker's compensation board patients with acute lower back pain. *Spine J*. 2003 Nov-Dec;3(6):442-50.
- Waddell G, McIntosh A, Hutchinson A, et al. Low back pain evidence review Royal College of General Practitioners. www.chiro.org/LINKS/GUIDELINES/FULL/Royal_College/index.html
- van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al; Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: A systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Sep 1; 28(17):1978-92.
- See S, Ginzburg R. Choosing a Skeletal Muscle Relaxant. *Am Fam Physician*. 2008 Aug 1; 78(3):365-70.
- Luo X, Pietrobon R, Curtis LH, Hey LA. Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants for back pain in the United States. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Dec 1; 29(23):E531-7.
- Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004252.
- Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Aug;28(2):140-75.
- Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-237. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
19. Beebe FA, Barkin RL, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther*. 2005 Mar-Apr;12(2):151-71.
20. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25.
21. Tekes K. Basic Aspects of the Pharmacodynamics of Tolperisone, A Widely Applicable Centrally Acting Muscle Relaxant. *Open Med Chem J*. 2014 Jul 11;8:17-22. doi: 10.2174/1874104501408010017. eCollection 2014.
22. Farkas S, Tarnawa I, Berzsenyi P. Effects of some centrally acting muscle relaxants on spinal root potentials: a comparative study. *Neuropharmacology*. 1989 Feb;28(2):161-73.
23. Kocsis P, Farkas S, Fodor L, et al. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Dec;315(3):1237-46. Epub 2005 Aug 26.
24. Sakitama K, Ozawa Y, Aoto N, et al. Pharmacological properties of NK433, a new centrally acting muscle relaxant. *Eur J Pharmacol*. 1995 Jan 24;273(1-2):47-56.
25. Sakaue A, Honda M, Tanabe M, Ono H. Antinociceptive effects of sodium channel-blocking agents on acute pain in mice. *J Pharmacol Sci*. 2004 Jun;95(2):181-8.
26. Quasthoff S, Pojer C, Mori A, et al. No blocking effects of the pentapeptide QYNAD on Na⁺ channel subtypes expressed in Xenopus oocytes or action potential conduction in isolated rat sural nerve. *Neurosci Lett*. 2003 Dec 4;352(2):93-6.
27. Patel KS, Sachdeva PD. Centrally Mediated Anti-Hyperalgesic and Anti-Allodynic Effect of Tolperisone in Spared Nerve Injury Model of Neuropathic Pain. *JPSBR*. 2013;3(4):122-126.
28. Goldin AL. Diversity of mammalian voltage-gated sodium channels. *Ann N Y Acad Sci*. 1999 Apr 30;868:38-50.
29. Kocsis P, Gajari D, Deli L, et al. Effect of tolperisone on the resting brain and on evoked responses, an phMRI BOLD study. *Brain Res Bull*. 2013 Oct;99:34-40. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.09.008. Epub 2013 Oct 4.
30. Quasthoff S, Mückel C, Zieglänsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci Ther*. 2008 Summer;14(2):107-19. doi: 10.1111/j.1527-3458.2008.00044.x.
31. Melka A, Tekle-Haimanot R, Lambien F. Symptomatic treatment of neurolathyrism with tolperisone HCL (Mydocalm): a randomized double blind and placebo controlled drug trial. *Ethiop Med J*. 1997 Apr;35(2):77-91.
32. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol*. 2005 Jun;12(6):453-61.
33. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011 Jan;59:33-7.
34. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012 Jun;6(2):115-22. doi: 10.4184/asj.2012.6.2.115. Epub 2012 May 31.
35. Скоромец АА, Гехт АБ, Галанов ДВ и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(12):104-9. [Skoromets AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. The results of the international pharmaco-epidemiological observational project on the use of midokalm for the treatment of pain accompanied by muscle spasm. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12):104-9. (In Russ.)].

Поступила 4.05.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Исайкин А.И., Шевцова Г.Е., Рожков Д.О., Кавелина А.В., Иванова М.А.

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

Роль мышечного фактора в развитии поясничной боли

Миофасциальный болевой синдром (МФБС) – хронический болевой синдром, для которого характерно образование миофасциальных триггерных точек (МТТ). Наиболее часто МФБС встречается у пациентов с болью в шее. Обсуждаются периферические и центральные аспекты формирования МТТ, диагностические критерии МФБС, синдром грушевидной мышцы, фибромиалгия, влияние МФБС на качество жизни и функциональную активность пациентов.

Лечение МФБС проводят на основании международных рекомендаций по лечению неспецифической боли в спине, включающих образовательные программы для пациентов, лечебную гимнастику, раннюю активизацию, методы мануальной терапии и нестероидные противовоспалительные препараты в качестве препаратов первой линии для обезболивания. Отмечается высокая эффективность мелоксикама при поясничной боли, в том числе миофасциального происхождения.

Рассматриваются использование «мышечного корсета» при боли в спине и его способность защитить позвоночные структуры от повреждения. В настоящее время не доказана связь между состоянием мышц спины (по данным магнитно-резонансной и компьютерной томографии) и интенсивностью болевого синдрома, а также степенью нетрудоспособности.

Ключевые слова: боль в поясничной области; миофасциальный болевой синдром; миофасциальные триггерные точки; мелоксикам; обновленные клинические рекомендации по лечению поясничной боли; «мышечный корсет».

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Шевцова ГЕ, Рожков ДО и др. Роль мышечного фактора в развитии поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):95–101.

Role of a muscle factor in the development of low back pain

Isaikin A.I., Shevtsova G.E., Rozhkov D.O., Kavelina A.V., Ivanova M.A.

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

Myofascial pain syndrome (MFPS) is a chronic pain syndrome characterized by the formation of myofascial trigger points (MTP). MFPS most frequently occurs in patients with neck pain. The peripheral and central aspects of the formation of MTP, MFPS diagnostic criteria, piriformis syndrome, fibromyalgia, the impact of MFPS on quality of life and functional activity in patients are discussed.

MFPS is treated according to the international guidelines for the treatment of nonspecific spinal pain, which encompass patient education programs, therapeutic exercises, early mobilization, manual therapy techniques, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs as first-line analgesic agents. Meloxicam is noted to be highly effective in treating low back pain, including myofascial pain.

The application of a low back muscular corset and its ability to protect vertebral structures from damage are considered. At present, there is no evidence for a link between the status of spinal muscles (according to magnetic resonance imaging and computed tomography) and the intensity of pain syndrome and the degree of disability.

Keywords: low back pain; myofascial pain syndrome; myofascial trigger points; meloxicam; updated clinical practice guidelines for the treatment of low back pain; muscular corset.

Contact: Aleksey Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru

For reference: Isaikin AI, Shevtsova GE, Rozhkov DO, et al. Role of a muscle factor in the development of low back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9 (2):95–101.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-95-101>

Миофасциальный болевой синдром (МФБС) – одна из наиболее частых причин обращения к врачам первичного звена и специалистам клиник боли. Большинство людей на протяжении жизни испытывают боль в мышцах после травмы, чрезмерной нагрузки или растяжения. Такая боль обычно хорошо купируется в течение нескольких дней или недель независимо от применяемого лечения. В некоторых случаях мышечная боль сохраняется длительное время после разрешения травмы и распространяется на другие области. Этому способствует сенсibilизация, которая возникает

на фоне хронического болевого расстройства, при этом боль сама по себе становится заболеванием и требует специального медицинского вмешательства [1].

Патогенез

В середине прошлого века сразу несколько исследователей – Гетштейн в Германии, Келли в Австралии, Келлгрэн в Великобритании – независимо друг от друга выдвинули гипотезу о важности мышечного компонента в развитии болевых синдромов различной локализации. При введении

гипертонического раствора в фасции, сухожилия и мышцы у здоровых добровольцев Келлгрэну удалось установить зоны отраженной боли в соседние и отдаленные области. В развитие учения о МФБС большой вклад внесла Дж. Трэвел, которая предложила термин «миофасциальная триггерная точка» (МТТ) и совместно с Д. Симонсом опубликовала двухтомное руководство по миофасциальной боли, обобщающее опыт десятилетних наблюдений и исследований. Руководство носит преимущественно описательный характер и пользуется большой популярностью у врачей.

Термин «миофасциальный» характеризует вовлеченность в формирование болевого синдрома как самих мышц, так и фасций и сухожилий [1]. Значительную путаницу в терминологию внесло подразделение мышечных болей на миофасциальные и мышечно-тонические. Считалось, что основной причиной формирования «рефлекторного мышечно-тонического синдрома» являются патологические изменения в костно-суставном аппарате, и особенно применительно к боли в спине, в фасеточных (межпозвоночных) суставах. Раздражение болевых нервных окончаний приводит к развитию мышечного спазма. В качестве причины возникновения собственно МФБС рассматривали первичное поражение самой мышцы при остром перерастяжении, повторной травматизации в результате избыточной динамической или статической нагрузки, в том числе при длительном неправильном положении тела (антифизиологические позы), воздействии чрезмерно высокой или низкой температуры, стрессовой ситуации и т. д. В настоящее время принят общий термин «миофасциальный болевой синдром». Под ним подразумевают специфическое состояние, которое отличается от других заболеваний, связанных с болевым синдромом мягких тканей, таких как фибромиалгия, тендинит или бурсит.

МФБС описывают при боли различной этиологии, включая радикулопатию, дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава, мигрень, головную боль напряжения, синдром запястного канала, тазовую боль, постгерпетическую невралгию, комплексный регионарный болевой синдром, соматические заболевания и др. [1].

В модели миофасциальной боли, предложенной Дж. Трэвел и Д. Симонсом, центральное место занимает понятие о МТТ. Как показал проведенный в 2000 г. опрос, большинство членов Американского общества по изучению боли полагали, что МФБС может быть особой клинической формой, характеризующейся именно наличием МТТ [1].

Было выдвинуто несколько гипотез возникновения МФБС и МТТ. Считается, что их развитие связано с мышечным перенапряжением. МТТ могут формироваться в результате перегрузки шейных и постуральных мышц, находящихся в состоянии длительного напряжения для поддержания определенного положения тела (позная нагрузка), так называемых статических мышц [2]. Показано, что неинтенсивные, но продолжительные сокращения мышц у офисных работников в течение 30 мин набора текста индуцируют формирование МТТ [3]. Согласно «гипотезе Золушки», механизм развития МТТ объясняется «принципом величины» Хеннемана: при длительной неинтенсивной нагрузке более мелкие мышечные волокна I типа сокращаются первыми, а расслабляются последними [3, 4]. В результате эти волокна постоянно активированы и метаболически перегружены (в том числе наблюдается изменение кальцие-

вых каналов). Они повреждаются в большей степени и считаются ключевым фактором формирования МТТ в отличие от более крупных фазических мышечных волокон, которые задействованы только при динамической нагрузке [5]. Предполагается, что при длительных низкоинтенсивных сокращениях снижается внутримышечная перфузия. В результате развиваются ишемия, гипоксия и недостаточный синтез АТФ в волокнах моторных единиц I типа, что может привести к повышению концентрации ионов водорода, накоплению ионов кальция, последующему сокращению саркомеров. При длительно сохраняющемся сокращении саркомеров наблюдается еще большее уменьшение внутримышечной перфузии с формированием порочного круга, что приводит к образованию и поддержанию МТТ [1].

В соответствии с гипотезой С. Stecco и соавт. [6] смещение смежных слоев сократительного аппарата мышцы вследствие перегрузки или травматизации вызывает повышенное образование гиалуроновой кислоты, которая накапливается в межфасциальных пространствах и увеличивает трение в них, что приводит к уплотнению фасции и нарушению скольжения в мышечных волокнах. Кроме того, трение вызывает нейронную гиперстимуляцию, в результате чего происходит сенситизация механорецепторов и болевых рецепторов, расположенных в утолщенной фасции. Более того, выраженность феномена сенситизации коррелирует с длительностью боли, развитием аллодинии, парестезий, нарушением проприоцепции и произвольных движений.

Ограничениями исследований МТТ являются отсутствие «ослепления» экспертов, недостаточность статистического анализа результатов и точного описания исследования [7].

Некоторые авторы не поддерживают гипотезу о ведущей роли МТТ в формировании МФБС. Предполагается, что развитие МФБС и МТТ имеет вторичный характер по отношению к основному заболеванию. Феномен МТТ, который считают важнейшим компонентом МФБС, рассматривается лишь как область вторичной гипералгезии, связанной с поражением волокон периферических нервов. Согласно этим представлениям, МФБС — сложная форма нейромышечной дисфункции, которая сопровождается поражением мягких тканей и развитием периферической и центральной сенситизации вследствие нейрогенного воспаления и вовлечения структур лимбической системы [8, 9].

Биохимические показатели в активных МТТ нижней части трапециевидной мышцы у пациентов с болью в шее оценивались с помощью микродиализа. При этом в активных МТТ выявлены избыточное образование ионов водорода (снижение уровня рН), повышение концентрации аллогенных и воспалительных веществ (кальцитониноподобного фактора, субстанции P, катехоламинов, провоспалительных цитокинов) по сравнению с латентными МТТ и здоровыми тканями. При использовании электронейромиографии обнаружены различия амплитуды и длительности моторного ответа двигательных единиц, а также асинхронная спонтанная активность в покое в мышцах с МТТ и здоровых тканях [10, 11].

В возникновении МТТ имеет значение нарушение обработки болевой импульсации на центральном уровне с развитием центральной сенситизации. Низкая воспроизводимость клинических исследований, а также невозможность объективизировать их результаты не позволяют получить

более полную информацию о патофизиологии МФБС и особенностях формирования МТТ [10].

Диагностика

Критерии диагноза МФБС: болезненные спазмированные мышцы и мышечные уплотнения, активные триггерные точки с формированием зон отраженной боли. Существенно, что для установления диагноза МФБС необходимо воспроизвести ту боль, на которую жалуется больной, надавив на активную МТТ. Для каждой мышцы существует самостоятельный миофасциальный синдром с определенной картиной отраженной боли. Вовлекаться могут практически все мышцы — как паравертебральные, так и экстравертебральные (например, грушевидная мышца). Вовлеченные мышцы характеризуются ограничением объема движений, при этом не наблюдается атрофии мышц. При благоприятных условиях (отсутствие провоцирующих факторов и нагрузки на мышцы в заинтересованной области от нескольких дней до 2 нед) МТТ могут регрессировать самостоятельно. Однако перемена погоды, стресс и другие негативные воздействия могут провоцировать формирование МФБС, длительность которого иногда достигает 12 мес.

Эксперты Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 2017) предлагают три минимально необходимых (1–3) и шесть дополнительных (4–9) диагностических клинических критериев МФБС [11]:

- 1) наличие пальпируемого «тугого» тяжа в мышце;
- 2) наличие участков повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа;
- 3) воспроизведение отраженной боли при стимуляции участков повышенной чувствительности;
- 4) локальное мышечное сокращение при прерывистой пальпации или перкуссии мышечного тяжа;
- 5) наличие «симптома прыжка»;
- 6) «узнаваемость» пациентом боли при стимуляции активной МТТ;
- 7) предсказуемый паттерн отраженной боли;
- 8) слабость или напряжение вовлеченных мышц;
- 9) боль при сжатии или растяжении вовлеченных мышц.

Считается, что активные МТТ связаны с развитием спонтанных болевых ощущений в окружающих тканях и/или отдаленных анатомических областях. Кроме того, при пальпации активных МТТ пациенты отмечают обострение болевого феномена с появлением болевой гримасы и жестов («симптом прыжка»). Еще одним симптомом, подтверждающим наличие активной МТТ, является локальная реакция вздрагивания (мышечное сокращение). Короткое, отрывистое раздражение напряженного пучка в направлении, перпендикулярном мышечным волокнам, сопровождается быстрым их сокращением, что связывают с развитием периферической сенситизации в результате повышения чувствительности периферических механоноцицепторов. Кроме того, существуют латентные МТТ, не вызывающие спонтанных болевых ощущений, но болезненные при глубокой пальпации. Считается, что как активные, так и латентные МТТ способствуют развитию дисфункции, слабости мышц и ограничению объема движений. [1].

Наиболее частая локализация активных МТТ — нижняя часть трапециевидной мышцы, мышца, поднимающая лопатку, и затылочные мышцы. Кроме того, латентные

МТТ часто выявляют у здоровых людей. Не обнаружено различий в распространенности латентных МТТ в группе пациентов с болью и в группе здоровых добровольцев. МТТ — один из распространенных клинических симптомов, особенно у пациентов с болью в шее, однако данных, подтверждающих или опровергающих роль МТТ в развитии боли в других отделах позвоночника, не получено [12].

Пальпация является «золотым стандартом» диагностического поиска МТТ, но обладает невысокой чувствительностью и специфичностью. Особые затруднения связаны с различной конституцией пациентов, толщиной подкожной жировой клетчатки, глубиной залегания мышц. Эти ограничения затрудняют оценку течения МФБС и эффективности лечения.

Зачастую МФБС сопровождается болевыми ощущениями в спине с иррадиацией в конечности, по ходу склеротомов и миотомов, имитируя корешковое поражение. В то же время мышцы участвуют в формировании естественных физиологических тоннелей для сосудисто-нервных пучков, и при наличии спазма возможно развитие невралных компрессий.

Синдром грушевидной мышцы встречается в 5% случаев люмбаго и является наиболее клинически очерченным миофасциальным синдромом. Его причиной могут быть рефлекторный мышечный спазм при поражении диска, крестцово-подвздошного сочленения, фасеточных и тазобедренных суставов, органов малого таза, перенапряжение (при неправильных позных нагрузках) и микротравматизация мышцы, фиброз. При спазме грушевидной мышцы возможна компрессия седалищного нерва, которая характеризуется болью в ягодичной области, распространяющейся по ходу седалищного нерва, парестезиями в стопе. Боль усиливается после пребывания в положении сидя, при начале ходьбы и глубокой пальпации в проекции грушевидной мышцы. Также отмечают болезненность приведения согнутого бедра и ограничение его внутренней ротации, при которых происходят соответственно растяжение и сокращение заинтересованной мышцы (тест Бонне–Бобровниковой, в англоязычной литературе — flexion, adduction and internal rotation, FADIR). Объем движений в поясничном отделе позвоночника, как правило, не изменяется, в то время как при подъеме выпрямленной ноги отмечается ограничение объема движений. Для установления диагноза, как правило, достаточно клинических данных. Блокады местных анестетиков имеют как диагностическое, так и лечебное значение [13, 14]

Фибромиалгия наблюдается у 2–7,3% населения [9, 10]. В отличие от МФБС фибромиалгия характеризуется широким распространением и симметричным распределением мышечной боли в туловище и конечностях (диффузный алгический синдром), связана с нарушениями сна и настроения, нередко развитием депрессии. По определению американской коллегии ревматологов (ACR), фибромиалгия — двусторонняя хроническая распространенная боль в туловище и конечностях [15]. Диагноз фибромиалгии основывается на наличии многочисленных (не менее 11 из 18) специфических болезненных (чувствительных) точек, характерных клинических феноменов (депрессия, нарушение сна, астения) и исключении других заболеваний. Многие пациенты ежедневно предъявляют одну или несколько из следующих жалоб: мышечная боль различной локализа-

ции, головная боль, головокружение, боль и дискомфорт в области желудка и/или живота, бессонница, астения, парестезии и учащенное сердцебиение [16].

Кроме пальпации, доказанных общепризнанных критериев (таких как биологические маркеры, данные электрофизиологической диагностики, визуализирующих исследований, диагностические блокады и т. д.) для выявления или количественной характеристики МТТ не существует. Коэффициент отношения правдоподобия, показывающий чувствительность и специфичность клинических тестов при МФБС, вообще не определен [17]. МФБС следует рассматривать скорее как диагноз исключения, если не определяются другие доказанные источники боли [18].

В трех исследованиях методом аллотензометрии оценивали порог боли при давлении на мышцы, содержащие МТТ. Хотя в двух исследованиях обнаружен более низкий порог активных МТТ по сравнению с латентными МТТ и здоровыми тканями, полученная разница оказалась статистически незначимой. Только в одном исследовании приводилась оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале при стимуляции МТТ. Интенсивность боли была выше при воздействии на активные МТТ по сравнению с латентными МТТ и здоровыми тканями [10].

С помощью УЗИ и эластографии были обнаружены гипоехогенные участки в толще мышц, содержащих пальпируемую МТТ. Зоны МТТ имеют меньшую амплитуду колебаний от внешней вибрации из-за повышения механической жесткости. Предлагается использовать эту методику для документирования МТТ. Активные МТТ ассоциированы с существенной неоднородностью всей мышцы. Для оценки сосудистого компонента проводили УЗИ в доплеровском режиме. Обнаружено увеличение ретроградных потоков крови в диастолу в активных и латентных МТТ по сравнению со здоровыми участками. Пульсовой индекс был выше в активных МТТ по сравнению с латентными МТТ и здоровыми тканями. Таким образом, можно косвенно судить об увеличении объема крови в сосудах, окружающих активные МТТ [19, 20].

При электромиографии (ЭМГ) выявлена спонтанная электрическая активность в области МТТ, которая не наблюдалась в окружающей ткани. Предполагается, что избыточная электрическая активность обусловлена возрастанием миниатюрных потенциалов концевой пластины и чрезмерным выбросом ацетилхолина. Однако существуют разногласия в трактовке аномальных потенциалов действия концевой пластины и феномена «шума концевой пластины», который может быть банальным артефактом. Хотя ЭМГ используется в научных исследованиях для подтверждения наличия МТТ, в клинической практике данный метод не имеет никаких преимуществ [21].

Лечение

Общие принципы лечения болевого синдрома должны соответствовать его типу. Ввиду различия механизмов развития острой и хронической боли назначаются разные препараты. Так, при острых болевых синдромах ведущую роль играют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), центральные миорелаксанты и опиоидные анальгетики. При хронической боли первоочередное значение приобретают препараты, стимулирующие антиноцицептивную систему – трициклические антидепрессанты,

ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и др. При обострении хронической боли в схему лечения также могут быть включены НПВП и центральные миорелаксанты. Кроме того, в последние годы результаты все большего числа рандомизированных клинических исследований подтверждают эффективность немедикаментозных методов на каждом этапе лечения [22].

Лечение МФБС проводят согласно международным руководствам по лечению неспецифической боли. Недавно вышедшие обновленные рекомендации National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Великобритания, 2016), Американского общества врачей общей практики (American College of Physicians, 2017) и объединительные рекомендации OPTiMa (Канада, 2016).

В новых рекомендациях NICE по лечению люмбагии и люмбоишиалгии у взрослых пациентов предлагается оценивать риск неблагоприятного исхода для определения последующей тактики лечения уже на ранних стадиях заболевания (например, с помощью опросника боли Keele STarT Back). Показано, что формирование правильных представлений пациента о заболевании, ранняя активизация, использование активных стратегий преодоления боли способствуют более быстрому и эффективно восстановлению. В группе высокого риска неблагоприятного прогноза следует дополнительно включать в программу лечения такие методы, как индивидуальные занятия лечебной гимнастикой в комбинации с психологическими методами и мануальной терапией. Проведение нейровизуализационных исследований не рекомендуется даже пациентам с клиническими признаками радикулопатии. Нейровизуализацию выполняют на этапе специализированной помощи и только в том случае, если результаты исследования могут иметь существенное значение для определения тактики лечения. Необходимо исключить специфические причины поясничной боли. Следует разъяснить пациенту природу его заболевания, сообщить о благоприятном прогнозе и рекомендовать сохранение повседневного уровня физической активности. Важно мотивировать пациента возобновить трудовую деятельность. Рекомендовано активное использование групповых упражнений (биомеханических, аэробных, релаксационных или их комбинации) с учетом специфических потребностей, предпочтений и индивидуальных возможностей пациента. Не рекомендуется ношение специальных поясов, корсетов, ортопедических стелек и обуви. Следует также отказаться от методик вытяжения. Различные варианты мануальной терапии могут применяться дополнительно к программе лечебной гимнастики в сочетании с психологическими методиками либо без таковых. Не следует использовать ультразвук, электростимуляцию нервов, терапию интерференционными токами. Предпочтительны психологические методы лечения, в частности когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), в рамках комплексного подхода, который также должен включать лечебную гимнастику и/или мануальную терапию.

Рекомендовано использование пероральных форм НПВП с учетом возможных осложнений и индивидуальных особенностей пациента (например, возраста). Пациентам с поясничной болью НПВП назначают с учетом их клинической эффективности и возможных побочных эффектов. Рекомендуется прием НПВП в минимальной эффективной дозе и по возможности на наиболее короткий срок. Не сле-

дует применять парацетамол в качестве монотерапии боли в поясничной области. Слабые опиоиды (как с парацетамолом, так и без него) назначают для купирования острой боли в поясничной области только при наличии противопоказаний к использованию НПВП, их индивидуальной непереносимости или неэффективности. Наркотические обезболивающие препараты не показаны для лечения хронического болевого синдрома в поясничной области. Не рекомендуется применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклических антидепрессантов для лечения боли в поясничной области. Не показаны для лечения люмбагии (без корешковой симптоматики) и противосудорожные средства.

Комплексный подход, включающий физическую и психологическую реабилитацию с применением КПТ (предпочтительно в рамках групповых занятий, которые бы учитывали индивидуальные особенности и возможности пациентов с болью в поясничной области или люмбагии), используется, если существуют реальные психосоциальные аспекты, препятствующие восстановлению (например, привычной двигательной активности из-за ложных убеждений пациента в отношении причины заболевания); предшествующие методы лечения не дали эффекта.

В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности блокад при неспецифической люмбагии [23].

Обновленные клинические рекомендации American College of Physicians (2017) по неинвазивному лечению острой, подострой и хронической поясничной боли [24] несколько отличаются от европейских рекомендаций. Так, при острой боли следует отдавать предпочтение немедикаментозным методам лечения – поверхностному тепловому воздействию, массажу, акупунктуре, мануальной терапии (данные, имеющие невысокую степень доказательности). При медикаментозном лечении показаны НПВП и миорелаксанты. Лечение хронической поясничной боли также рекомендовано начинать с нелекарственных методов, среди которых – лечебная гимнастика, мультидисциплинарная реабилитация, акупунктура, техники снижения стресса путем осознанной концентрации внимания (данные, имеющие среднюю степень доказательности), йога, упражнения на двигательный контроль, прогрессивная релаксация, биологическая обратная связь с ЭМГ, низкоэнергетический лазер, поведенческая терапия, КПТ, мануальная терапия. При недостаточной эффективности немедикаментозных подходов назначают НПВП (в качестве препаратов первой линии) или трамадол либо дулоксетин (в качестве препаратов второй линии). Применение опиоидов возможно в виде исключения, если потенциальная польза лечения превосходит его риск [24].

В объединенных рекомендациях ОРТМА (Канада, 2016) по неинвазивной терапии поясничной боли на основании анализа и синтеза 13 клинических руководств, изданных в течение последних лет, сформулированы следующие выводы [25]:

1. Всем пациентам с острой или хронической болью в поясничной области следует сообщить о причинах заболевания, благоприятном прогнозе и мерах, предпринимаемых для уменьшения болевого синдрома в домашних условиях.

2. Пациенты с острой болью должны сохранять повседневную двигательную активность. Применение НПВП и/или спинальных манипуляций улучшает состояние.

3. Лечение хронической поясничной боли включает: лечебную гимнастику, НПВП или парацетамол, акупунктуру, мануальную терапию и мультимодальную реабилитацию (в виде комбинации физических и психологических методов лечения).

4. Состояние пациентов с дискогенной радикулопатией может улучшиться при использовании мануальной терапии.

В большинстве руководств по лечению неспецифической боли в спине содержатся следующие рекомендации: образовательные программы для пациентов, ранняя активизация, лечебная гимнастика, методы мануальной терапии, а также НПВП в качестве препаратов первой линии [25].

В систематическом Кохрановском обзоре подтверждена эффективность НПВП для уменьшения боли и степени дезадаптации при хронической поясничной боли. Различий в уменьшении боли при использовании разных групп НПВП не получено [26]. Возможно назначение как селективных, так и неселективных НПВП, которые сравнимы по эффективности, при этом селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 оказывают меньшее негативное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

При лечении скелетно-мышечной боли хорошо зарекомендовал себя мелоксикам (Мовалис®), который обладает сбалансированной селективностью в отношении ЦОГ2, что подтверждено в экспериментальных и клинических исследованиях и объясняет высокий профиль безопасности препарата в отношении ЖКТ. В доклинических исследованиях на классических моделях острого и хронического воспаления установлено, что мелоксикам оказывает выраженное противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Клиническая эффективность мелоксикама изучена более чем в 230 клинических исследованиях у 30 тыс. пациентов. Показана эффективность Мовалиса® у пациентов с острой, подострой и хронической болью в спине, у которых использовались другие НПВП и анальгетики не дало положительного результата [27]. Отмечены эффективность и безопасность мелоксикама при лечении пациентов с острой или хронической миофасциальной болью в спине [28, 29]. При назначении мелоксикама внутрь в дозе 7,5 мг/сут пациентам с остеоартритом и в дозе 15 мг/сут пациентам с хроническими воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит) его эффективность не уступала таковой традиционных НПВП, а осложнения со стороны ЖКТ встречались реже. Данные основных контролируемых исследований свидетельствуют о сходной эффективности, но более высокой безопасности мелоксикама по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном. В отличие от большинства НПВП Мовалис® не подавляет агрегацию тромбоцитов [30]. В экспериментальных работах выявлен хондропротекторный эффект мелоксикама в виде торможения апоптоза хондроцитов и увеличения синтеза матричного компонента [31]. Недавно был открыт эффект мелоксикама в виде дополнительного подавления продукции простагландина (ПГ) E₂ в сочетании с ингибированием микросомальной ПГЕ₂-синтетазы 1, что в свою очередь усиливает противовоспалительный эффект препарата [32].

Среди других методов лечения МФБС обсуждаются миорелаксанты, массаж, различные методики мануальной терапии, включая постизометрическую релаксацию, лечебную гимнастику, различные варианты электростимуляции,

ударно-волновую терапию, охлаждающий спрей, согревающие процедуры, кинезиотейпирование, иглоукалывание, инъекционные методики (введение в триггерные точки местных анестетиков, глюкокортикоидов или пункция «сухой иглой» без введения препаратов), инъекции ботулотоксина и т. п. [1, 7, 33–35].

Однако большинство этих исследований посвящено боли в шее, объективных подтверждений (соответствующих современным требованиям доказательной медицины) эффективности этих методик нет, что обусловлено, в частности, отсутствием четких критериев диагностики МФБС.

Широко распространено мнение, что так называемый мышечный корсет позволяет предотвратить развитие боли в спине и защитить позвоночные структуры от повреждения. Однако при проспективном наблюдении в течение 3 лет 554 молодых пациентов не получено корреляции между состоянием мышц (содержание жира и толщина мышц по данным магнитно-резонансной томографии – МРТ), возникновением боли в спине и степени нетрудоспособности [36]. В систематическом обзоре не выявлено достоверных различий в изменении типа мышечных волокон у здоровых и у пациентов с болью в спине, а большее значение имели пол и возраст [37]. В настоящее время нет убедительных доказательств влияния состояния мышц (оцененных с помощью МРТ и компьютерной томографии) на боль и степень нетрудоспособности [38]. По данным систематического обзора, не найдено атрофии мышц при острой и рецидивирующей поясничной боли, при хронической боли выявлены признаки дистрофии в многораздельных мышцах, в то время как в мышцах-разгибателях поясницы изменений не обнаружено [39]. Кроме того, не доказано влияния жировой дистрофии мышц по данным МРТ на исход болевого син-

дрома у пациентов с дегенерацией дисков и фокальными протрузиями. Отмечается, что уменьшение мышечной массы зависит от возраста. У пациентов с хронической болью в поясничном отделе позвоночника увеличивается содержание жира не только в мышцах, но и в подкожной жировой клетчатке [40].

При сравнении состояния поясничных мышц в группах пациентов с рецидивирующей и с постоянной (хронической) болью не выявлено разницы в атрофии мышечной ткани, но содержание жира было выше у пациентов с хронической болью. Полученные данные отражают скорее влияние гиподинамии у пациентов с хронической болью, а «мышечный корсет» не имеет существенного значения для предотвращения боли [41].

В системном Кохрановском обзоре показана эффективность лечебной гимнастики при болевых синдромах различной локализации и этиологии, а не только при неспецифической поясничной боли [42]. Уменьшение боли наблюдается при тренировке мышц пораженного региона, а также мышц, отдаленных от источника боли. В экспериментальных моделях при блокаде опиоидных рецепторов не отмечено анальгетического эффекта тренировок. Кроме того, выявлены изменения регуляции иммунной системы, уменьшение вегетативной дисфункции, активация каннабиоидных рецепторов и центральное подавление боли [43].

Таким образом, МФБС у пациентов с поясничной болью остается недостаточно изученным. При исследовании патофизиологических основ развития МТТ обнаружены как периферические (локальные реакции воспаления, уплотнения, слабость), так и центральные механизмы их формирования. Необходимы дальнейшие качественные исследования распространенности, локализации МТТ и лечения МФБС у пациентов с люмбагией.

ЛИТЕРАТУРА

- Shah JP, Thaker N, Heimur J. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PM R*. 2015 Jul;7(7):746–61. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.01.024. Epub 2015 Feb 24
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. С. 94–118. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. P. 94–118.]
- Treaster D, Marras WS, Burr D, et al. Myofascial trigger point development from visual and postural stressors during computer work. *J Electromyogr Kinesiol*. 2006 Apr;16(2):115–24. Epub 2005 Sep 16.
- Hagg GM. Static workload and occupational myalgia—a new explanation model. In: Anderson P, Hobard D, Danoff J, editors. *Electromyographical Kinesiology*. Amsterdam: Elsevier; 1991. P. 141–4.
- Shah JP, Gilliams EA. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: An application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. *J Bodyw Mov Ther*. 2008 Oct;12(4):371–84. doi: 10.1016/j.jbmt.2008.06.006. Epub 2008 Aug 13.
- Stecco C, Stern R, Porzionato A, et al. Hyaluronan within fascia in the etiology of myofascial pain. *Surg Radiol Anat*. 2011 Dec;33(10):891–6. doi: 10.1007/s00276-011-0876-9. Epub 2011 Oct 2.
- Dommerholt J, Huijbregts P. Myofascial Trigger Points: Pathophysiology and Evidence-Informed Diagnosis and Management. Sudbury: Jones and Bartlett; 2011.
- Quintner J, Cohen M. Referred pain of peripheral nerve origin: An alternative to the 'myofascial pain' construct. *Clin J Pain*. 1994 Sep;10(3):243–51.
- Butler D. *The Sensitive Nervous System*. Adelaide: Noigroup Publications; 2006. 430 p.
- Lluch E, Nijs J, De Koning M, Van Dyck D. Prevalence, Incidence, Localization, and Pathophysiology of Myofascial Trigger Points in Patients With Spinal Pain: A Systematic Literature Review. *J Manipulative Physiol Ther*. 2015 Oct;38(8):587–600. doi: 10.1016/j.jmpt.2015.08.004.
- IASP. Myofascial pain. 2017. http://www.iasp.ain.org/files/Musculo_skeletal_Pain_Fact_Sheets14/Myofascial_Pain_Final.
- Chiarotto A, Clijsen R, Fernandez-de-Las-Penas C. Prevalence of Myofascial Trigger Points in Spinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Feb;97(2):316–37. doi: 10.1016/j.apmr.2015.09.021
- Jankovic D, Peng P, van Zundert A. Brief review: piriformis syndrome: etiology, diagnosis, and management. *Can J Anaesth*. 2013 Oct;60(10):1003–12. doi: 10.1007/s12630-013-0009-5. Epub 2013 Jul 27.
- Papadopoulos EC, Khan SN. Piriformis syndrome and low back pain: a new classification and review of the literature. *Orthop Clin North Am*. 2004 Jan;35(1):65–71.
- Wolfe F, Smithe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990 Feb;33(2):160–72.
- Табеева ГР. Фибромиалгия: формирование симптомов и принципы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(1):23–7. [Tabeeva GR. Fibromyalgia: development of symptoms and principles of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):23–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-357
- Vining R, Potocki E, Seidman M, Morgenthal AP. An evidence-based diagnostic

- classification system for low back pain. *J Can Chiropr Assoc.* 2013 Sep;57(3):189-204.
18. Petersen T, Laslett M. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 May 12;18(1):188. doi: 10.1186/s12891-017-1549-6
19. Turo D, Otto P, Shah JP, et al. Ultrasonic characterization of the upper trapezius muscle in patients with chronic neck pain. *Ultrason Imaging.* 2013 Apr;35(2):173-87. doi: 10.1177/0161734612472408.
20. Sikdar S, Ortiz R, Gebreab T, et al. Understanding the vascular environment of myofascial trigger points using ultrasonic imaging and computational modeling. Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2010. P. 5302-5.
21. Dommerholt J, Shah JP, Ballantyne JC. Myofascial Pain Syndrome. 4th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 2010.
22. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. С. 84-9. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Bol' v nizhnei chasti spiny: mify i real'nost'* [Loe back pain: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. P. 84-9.]
23. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016.
24. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Apr 4; 166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
25. Wong JJ, Cote P, Sutton DA, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain.* 2017 Feb;21(2):201-216. doi: 10.1002/ejp.931. Epub 2016 Oct 6.
26. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 10;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087
27. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис®) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(2): 68-72. [Parfenov VA, Gerasimova ON Clinical experience with meloxicam (Movalis®) in non-specific back pain and radiculopathy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(2):68-72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-387
28. Новикова ЛБ, Акоюн АП. Миофасциальный болевой синдром. *Лечащий врач.* 2016;(4):16-20. [Novikova LB, Aкоюн АП. Myofascial pain syndrome. *Lechashchii vrach.* 2016;(4):16-20. (In Russ.)].
29. Шостак НА, Клименко АА. Болевой синдром в спине: современные подходы к терапии. *Клиницист.* 2015;(2):36-40. [Shostak NA, Klimentenko AA. Back pain: current approaches to therapy. *Klinitsist.* 2015;(2):36-40. (In Russ.)].
30. Van Hecken A, Schwartz JJ, Depre M, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000 Oct;40(10):1109-20.
31. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation.* 2002 Jun;26(3):139-42.
32. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life.* 2014 Dec;66(12): 803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
33. Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial trigger points. *Med Clin North Am.* 2007 Mar;91(2):229-39.
34. Soares A, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EM. Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;(4):CD007533. doi: 10.1002/14651858.CD007533
35. Cagnie B, Castelein B, Pollie F. Evidence for the Use of Ischemic Compression and Dry Needling in the Management of Trigger Points of the Upper Trapezius in Patients with Neck Pain: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015 Jul;94(7):573-83. doi: 10.1097/PHM.0000000000000266
36. Paalanne N, Niinimäki J, Karppinen J. Assessment of association between low back pain and paraspinal muscle atrophy using opposed-phase magnetic resonance imaging: a population-based study among young adults. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 Nov 1;36(23):1961-8. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181fef890.
37. Cagnie B, Dhooze F, Schumacher C. Fiber Typing of the Erector Spinae and Multifidus Muscles in Healthy Controls and Back Pain Patients: A Systematic Literature Review. *J Manipulative Physiol Ther.* 2015 Nov-Dec; 38(9):653-63. doi: 10.1016/j.jmpt.2015.
38. Suri P, Fry AL, Gellhorn AC. Do Muscle Characteristics on Lumbar Spine Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Predict Future Low Back Pain, Physical Function, or Performance? A Systematic Review. *PM R.* 2015 Dec;7(12):1269-81. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.04.016
39. Goubert D, Oosterwijk JV, Meeus M. Structural Changes of Lumbar Muscles in Non-specific Low Back Pain: A Systematic Review. *Pain Physician.* 2016 Sep-Oct;19(7): E985-E1000.
40. Bhadresha A, Lawrence O, McCarthy MA. Comparison of Magnetic Resonance Imaging Muscle Fat Content in the Lumbar Paraspinal Muscles with Patient-Reported Outcome Measures in Patients with Lumbar Degenerative Disk Disease and Focal Disk Prolapse. *Global Spine J.* 2016 Jun;6(4):401-10. doi: 10.1055/s-0036-1583290. Epub 2016 Apr 28
41. Goubert D, De Pauw R, Meeus M. Lumbar muscle structure and function in chronic versus recurrent low back pain: a cross-sectional study. *Spine J.* 2017 Apr 26. pii: S1529-9430(17)30182-1. doi: 10.1016/j.spinee.2017.04.025. [Epub ahead of print]
42. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 24;4:CD011279. doi: 10.1002/14651858
43. IASP. Myofascial pain. 2017. [http://www.iasp.org/files/FACT SHEET No. 8 Exercise in Management of Musculoskeletal Pain_Final](http://www.iasp.org/files/FACT_SHEET_No_8_Exercise_in_Management_of_Musculoskeletal_Pain_Final).

Поступила 20.04.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Чуканова Е.И., Чуканова А.С.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии

В статье изложены современные представления о патогенетических механизмах ишемии мозга. Обсуждается роль нейротрофинов в процессах нейропластичности. Представлен обзор экспериментальных и клинических исследований нейропептидного препарата церебролизин. Подробно описаны результаты клинического исследования с медико-экономическим анализом, в котором изучали влияние церебролизина на динамику клинических проявлений, прогрессирование и риск возникновения обострений у пациентов с хронической ишемией мозга.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга; нейродегенерация; гематоэнцефалический барьер; окислительный стресс; апоптоз; нейропластичность; нейротрофические факторы; нейропротективные препараты; церебролизин.

Контакты: Елена Игоревна Чуканова; chukanova-elena@yandex.ru

Для ссылки: Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):102–107.

Chronic cerebral ischemia, neuroplasticity, possibilities of therapy

Chukanova E.I., Chukanova A.S.

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

The paper presents current views on the pathogenetic mechanisms of cerebral ischemia. It discusses the role of neurotrophins in the processes of neuroplasticity. Experimental and clinical studies of the neuropeptide drug Cerebrolysin are reviewed. The authors describe in detail the results of the clinical trial and a health economic analysis of the effects of Cerebrolysin on the time course of clinical changes, progression, and risk of exacerbations in patients with chronic cerebral ischemia.

Keywords: *chronic cerebral ischemia; neurodegeneration; blood-brain barrier; oxidative stress; apoptosis; neuroplasticity; neurotrophic factors; neuroprotective drugs; cerebrolysin.*

Contact: *Elena Igorevna Chukanova; chukanova-elena@yandex.ru*

For reference: *Chukanova EI, Chukanova AS. Chronic cerebral ischemia, neuroplasticity, possibilities of therapy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9 (2):102–107.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-102-107>

Церебральные сосудистые заболевания относятся к группе социально значимых вследствие широкого распространения нарушений мозгового кровообращения, постоянного роста заболеваемости, высокого процента летальности и инвалидизации пациентов. Это делает весьма актуальной проблему изучения этих заболеваний [1–3].

Хроническая ишемия мозга (ХИМ), или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), – синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющийся неврологическими и эмоциональными нарушениями, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения [4, 5]. ХИМ – один из наиболее частых клинических синдромов в отечественной неврологии. По данным профилактических осмотров населения, ХИМ выявляется даже у 20–30% лиц трудоспособного возраста.

Патогенез ХИМ

В условиях хронической гипоперфузии мозга, которая является основным патогенетическим звеном ХИМ, механизмы компенсации могут истощаться, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате сначала развиваются функциональные расстройства, а затем – и необратимые морфологические изменения мозга, приводящие к появлению очаговых неврологических симптомов и когнитивных нарушений. В настоящее время в целом сформировано представление о многофакторном механизме развития сосудистой мозговой недостаточности [1, 6]. При ишемии мозга (как острой, так и хронической) развивается каскад биохимических процессов, включающих нарушения мембранной целостности и ионного транспорта, прогрессирующий протеолиз, расстройства функционального необходимого взаимодействия нейромедиаторов, происходит индукция апоптиче-

ских процессов, что в конечном счете ведет к гибели популяций нервных клеток [7, 8].

В последние годы обсуждается вопрос об апоптозе как одном из механизмов развития многих патологических состояний, в том числе ишемического повреждения мозга, нейродегенерации, демиелинизирующих заболеваний. Многочисленные нейробиологические исследования, посвященные механизмам смерти клетки, в частности, при недостаточности мозгового кровообращения значительно расширили понимание основных закономерностей некроза и апоптоза. Было установлено, что оба фундаментальных механизма смерти клеток сопряжены с нарушениями энергетического метаболизма, дисфункцией митохондрий и оксидантным повреждением [9].

Формирование и поддержание структурно-функционального постоянства тканей и органов биологических систем определяются сбалансированностью процессов размножения и гибели клеток. Учитывая значение динамического баланса клеточного пула для обеспечения полноценности функционирования любого органа и организма в целом, можно предположить, что в ходе эволюции выработались универсальные механизмы регулирования клеточной гибели и регенерации. Подробное изучение позволит понять и научиться регулировать сложный процесс гибели клеток, что, несомненно, имеет огромное общемедицинское значение.

Апоптоз — активный процесс реализации программы гибели клетки, он может вызываться поступающими извне сигналами, которые сами по себе не являются токсичными или деструктивными. Апоптоз необходим для существования многоклеточных организмов. Он играет важную роль в эмбриональном развитии, функционировании иммунной системы, а также любой другой системы, являясь составной частью нормального клеточного оборота [10]. Этот вид клеточной гибели имеет определенное значение и для различных патологических процессов, локализованных в нервной системе, например для нейродегенеративных заболеваний, ишемического инсульта [11, 12].

Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани [13]. В конце 70-х гг. прошлого века были сделаны первые попытки раскрыть механизмы последовательного изменения функционального состояния и морфологии ткани мозга на фоне ишемии. Было подтверждено отсутствие прямого тождества между острой фокальной церебральной ишемией, подразумевающей обратимость метаболических изменений в ткани мозга (транзиторная ишемическая атака — ТИА, медленно развивающаяся ДЭП), и формированием инфаркта мозга, т. е. стойкого морфологического дефекта [14]. Эти состояния отличаются не только количественным и временными аспектами ишемии, но и комплексом гемодинамических и метаболических нарушений, возникающих на определенной стадии недостаточности кровообращения мозга и генетической запрограммированности метаболизма мозга.

При гипоперфузии мозга выявляются замедление мозгового кровотока, уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактат-ацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполаризация клеток и клеточных мембран, актива-

ция микроглии, которая начинает вырабатывать нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток [1, 7, 15].

Согласно современным представлениям, репаративные процессы и компенсация нарушенных функций происходят за счет реорганизации различных отделов ЦНС.

Нейропластичность и подходы к терапии

Нейропластичность — способность нервной системы в ответ на эндогенные и экзогенные изменения адаптироваться путем оптимальной структурно-функциональной перестройки, способность нейронов изменять свои функции, химический профиль (количество и типы продуцируемых нейротрансмиттеров) или структуру. Нейропластичность сопровождается изменениями цитоскелета, рецепторно-барьерно-транспортной системы (мембрана, синаптические контакты), системы синтеза биополимеров (цитоплазма), генетической информации (ядро), системы внутриклеточного гомеостаза [16–18].

К основным механизмам пластичности головного мозга относятся: изменение функциональной активности синапсов; изменение количества, протяженности и конфигурации активных зон; изменение числа шипиков дендритов и синапсов на них; формирование новых синапсов, сопряженное с аксональным или дендритным спрутингом; длительное потенцирование или подавление, регулирующее эффективность синаптической передачи; изменение порога возбудимости потенциал-зависимых мембранных каналов; компенсаторные возможности метаболизма на мембранном и молекулярном уровнях [14, 19].

Лечение пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью — сложная медико-социальная проблема [20, 21]. В настоящее время в экспериментальной и клинической медицине особое внимание уделяется поиску средств, способных предупредить возникновение или замедлить прогрессирование уже имеющейся патологии мозга. Основными направлениями ведения пациентов с ХИМ являются предупреждение прогрессирования заболевания, в том числе профилактика повторных инсультов, уменьшение выраженности когнитивных расстройств и неврологического дефицита. В рандомизированных клинических исследованиях установлена возможность предупреждения инсульта посредством коррекции повышенного уровня артериального давления (АД), применения антитромботических средств, нормализации углеводного и липидного обмена. Вместе с тем, исходя из современных представлений о патогенезе ХИМ, возможно включение в комплексную терапию и препаратов других фармакологических групп, в частности повышающих церебральную перфузию, улучшающих метаболизм мозговой ткани, нейропротекторов [22, 23].

В отечественных и зарубежных экспериментальных исследованиях доказано, что использование нейропротекторов способно предотвратить или ослабить повреждение мозга. Такая защита мозга при хронической недостаточности мозгового кровообращения может быть одним из наиболее эффективных методов. Назначение нейропротекторов способствует сдерживанию развития нарушений церебрального метаболизма у больных с повышенным риском ишемии мозга и позволяет предотвратить тяжелое и необратимое повреждение нейронов [21].

Применение церебролизина

Одним из препаратов с доказанным нейропротективным действием является церебролизин. Его мультимодальный нейроспецифический эффект установлен в различных экспериментальных исследованиях, а также в ходе проспективных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических испытаний, проводившихся с учетом требований качественной клинической практики в ряде международных центров; препарат отвечает достаточно жестким требованиям нейропротекции.

Церебролизин — уникальный препарат, созданный на основе естественных нейропептидных и ростовых факторов, выделяемых из головного мозга свиней. Совершенная технология получения, надежный современный контроль безопасности и минимально выраженный процент побочных эффектов, возможность длительного применения у пациентов всех возрастных групп выгодно отличают его от других лекарственных средств. В многочисленных экспериментальных исследованиях с помощью современных иммунологических, биохимических и цитохимических технологий установлены молекулярные механизмы терапевтической активности церебролизина. В доклинических исследованиях обоснованы нейротрофические свойства и способность препарата влиять на когнитивные функции у животных; на новом уровне изучены клеточные и молекулярные механизмы его действия. Помимо традиционных экспериментов на животных, проведены исследования на культурах нейрональных и глиальных клеток, на моделях трансгенных животных с использованием техники иммуноферментного анализа и генной экспрессии. В этих работах конкретизированы механизмы нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина, установлен профиль его специфической активности [22–24].

Многочисленные метаболические эффекты, доказанные нейротрофическое, нейромодуляторное, антигипоксическое и антиоксидантное действие, а также безопасность и хорошая переносимость создали предпосылки для клинического применения церебролизина. Клиническая эффективность церебролизина подтверждена в двойных слепых контролируемых исследованиях, соответствующих правилам качественной клинической практики, которые проведены в клиниках Германии, Австрии, Канады, США, Китая, Японии и других стран. В России клинические исследования и применение церебролизина начаты в 1971 г. Расширяется спектр заболеваний, при которых используется этот препарат: рандомизированные слепые плацебоконтролируемые исследования проводятся у пациентов не только с различными видами деменций, ишемическим инсультом, но и с экстрапирамидными и психоэмоциональными нарушениями, последствиями черепно-мозговой травмы, а также у детей с церебральными дисфункциями [25, 26].

В многочисленных работах изучена эффективность церебролизина у пациентов с инсультом. Только с 1994 по 2002 г. в семи клинических плацебоконтролируемых исследованиях показана клиническая эффективность церебролизина при различных режимах дозирования при ишемическом инсульте. В этих работах установлено, что препарат оказывает статистически значимое влияние на ускоренное восстановление утраченных функций, улучшение познавательных способностей, профессиональных навыков, вербальных коммуникаций, ориентировку, способность к са-

мообслуживанию, социальные контакты, улучшает параметры электроэнцефалограммы.

В 2010 г. на VII Всемирном конгрессе по инсульту были представлены результаты крупнейшего рандомизированного плацебоконтролируемого исследования церебролизина в остром периоде ишемического инсульта (CASTA) [27]. Изучались эффективность и безопасность 10-дневного курса лечения церебролизин, который вводили ежедневно в дозе 30 мл внутривенно (в сравнении с плацебо). В подгруппе пациентов с выраженной степенью неврологического дефицита (>12 баллов по шкале инсульта NIH) показано достоверное преимущество церебролизина перед плацебо. Отмечена его хорошая переносимость в остром периоде ишемического инсульта.

В нашей стране проведены клинические исследования, подтверждающие положительное влияние церебролизина на неврологические проявления при ХИМ. Церебролизин улучшает ассоциативные процессы в мозге, умственную активность, память, внимание, эмоциональный фон, способствует регрессу двигательных и экстрапирамидных расстройств.

Высокотехнологичное производство церебролизина обуславливает его высокую стоимость. Современный подход к лекарственному обеспечению предполагает рациональное использование средств и основан на клинко-экономическом анализе. В связи с этим в последние годы в России были проведены клинко-экономические исследования применения церебролизина. Особое значение клинко-экономические исследования приобретают в связи с проблемами профилактики и лечения широко распространенных заболеваний, приводящих к инвалидизации, утрате трудоспособности и, соответственно, увеличению расходов на медико-социальные и социальные мероприятия и выплаты. Поэтому в первую очередь были проведены медико-экономические исследования эффективности церебролизина у пациентов с ХИМ, а также с ишемическим инсультом. Данные медико-экономических исследований лечения церебролизинем ишемических поражений мозга подтвердили экономическую целесообразность его применения, в частности высокую клиническую эффективность, отсутствие нежелательных эффектов и снижение числа осложнений (развития ТИА и инсульта).

В 2004–2005 гг. проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование результатов лечения ХИМ церебролизинем с определением экономической целесообразности его применения у данного контингента больных [28]. Изучены клиническая эффективность церебролизина и темпы прогрессирования ХИМ и развития осложнений по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. Кроме того, проведена сравнительная оценка экономической эффективности («затраты — эффективность») применения церебролизина по сравнению с таковой в группе контроля.

В контрольную группу вошли 118 пациентов с ХИМ, сопоставимых по основным клиническим параметрам с основной исследуемой группой. Пациенты контрольной группы получали базовую терапию, которая была максимально унифицирована и включала прием аспирина (100 мг/сут), дипиридамола (150 мг/сут), глицина (900 мг/сут) и энапа. Энап назначался в индивидуальной дозе в зависимости от стадии артериальной гипертензии и исходного уровня АД. Снижение

АД осуществляли до 120/70 – 150/80–85 мм рт. ст. с учетом длительности артериальной гипертензии, степени выраженности перфузионных нарушений головного мозга и уровня АД в начале исследования. При недостаточном снижении АД под влиянием энапа к терапии добавляли ариффон в дозе 2,5 мг/сут. При необходимости пациентам назначали статины (крестор – 2,5–5 мг).

Исследуемую группу составили 154 пациента с ХИМ I, II и III стадий, находившиеся на амбулаторном лечении и получавшие аналогичную «базовую терапию» и церебролизин в дозе 5 и 10 мл внутримышечно в течение 15 дней. Пациентов с ХИМ наблюдали в течение года, за это время им было проведено два курса лечения церебролизином – в начале исследования и на 6-й месяц наблюдения. С целью детальной оценки неврологического статуса и возможности последующей обработки данных применяли следующие шкалы: MFI-20 [29], МСА:FMA (Motor Club Assessment: Functional Movement Activities), шкалу Тинетти (Functional Mobility Assessment in Elderly Patients), шкалу тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory) [30], шкалу Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale) [31], краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) [32].

Ввиду разномасштабности и разнонаправленности используемых шкал для удобства изложения и восприятия материала динамику показателей представляли в относительных процентах (процент улучшения или ухудшения соответствующего показателя по отношению к его исходному состоянию). Рассчитывали отношение рисков [33].

У больных с ХИМ применение церебролизина в суточной дозе 5 мл в течение 15 дней достоверно улучшало балльную оценку по шкале Тинетти, способствовало регрессу координаторных нарушений, улучшало когнитивные функции, снижало выраженность астенического синдрома и депрессии. Так, к концу 4-й недели лечения у пациентов с ХИМ I, II и III стадий астенический симптом регрессировал на 45,7; 23,1 и 15,2% соответственно, показатели по шкале тревоги – на 23,1; 11,5 и 3,8%, депрессии – на 10,1; 9,5 и 3,7%; двигательные нарушения у пациентов с ХИМ II и III стадии – на 5,5 и 1,9%. Влияние церебролизина на когнитивные функции зафиксировано у пациентов с ХИМ II стадии начиная с 4-й недели наблюдения: улучшение по КШОПС составило 6,1% через 1 мес, 12,2% – через 3 мес. У пациентов с уже име-

ющейся деменцией (ХИМ III стадии) к 4-й неделе наблюдения улучшение было незначительным – 1,7%.

При использовании церебролизина в дозе 10 мг/сут в течение 15 дней отмечалось нарастание эффективности терапии. К 4-й неделе наблюдения у пациентов с ХИМ I, II и III стадий оценка по шкале тревоги Спилбергера составила $9,5 \pm 2,5$ балла, по шкале депрессии Гамильтона – $2,8 \pm 0,8$ балла, что указывало на отсутствие тревожно-фобических и депрессивных расстройств. По КШОПС с 4-й недели наблюдения у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями оценка улучшилась на 28,3%, а у пациентов с ХИМ III стадии и деменцией легкой степени – на 6,4%. Встречаемость аксиальных рефлексов снизилась на 43,2%, а выраженность лобной атаксии уменьшилась на 18,2%.

После окончания курса лечения церебролизином, к 1,5–2 мес наблюдения, было отмечено повышение его эффективности, которое сохранялось до 3–4-го месяца лечения.

После второго курса терапии церебролизином значительно увеличилось его влияние на оценку по шкалам движения, атаксии, псевдобульбарного и амиостатического синдромов. При лечении церебролизином у пациентов с ХИМ II и III стадий констатирован достоверный регресс показателей по шкале движений (Тинетти) на 11,3 и 9,5% соответственно, аксиальных рефлексов – 16,9 и 23,7%, амиостатических нарушений – на 2,1 и 7,4%. После проведения двух курсов лечения следовой эффект церебролизина сохранялся к 12-му месяцу наблюдения.

Помимо положительного влияния церебролизина на жалобы и выраженность неврологических синдромов, у пациентов исследуемой группы при проведении двух курсов лечения этим нейропротектором в течение года значительно снижались темпы прогрессирования ХИМ, риск развития ТИА и инсульта (табл. 1).

Церебролизин в использованных режимах дозирования хорошо переносился больными, побочные эффекты отмечены всего в 4 (2,6%) наблюдениях.

В данном исследовании проведен также медико-экономический анализ. При расчетах учитывали прямые медицинские затраты: стоимость госпитализации, койко-дни в неврологическом отделении, стоимость консультаций специалистов, стоимость обследований и немедикаментозного лечения. Межбольничные различия в тарифах не учитыва-

Таблица 1. Течение и исходы ХИМ у пациентов, принимавших церебролизин, в конце первого года лечения по сравнению с контролем

Группа пациентов	n	Течение ХИМ		ТИА	Инсульт
		стабильное	прогрессирующее		
ХИМ I стадии					
Церебролизин	21	21 (100,0)	–	–	–
Контроль	21	9 (42,9)	12 (57,1)	3 (14,2)	–
ХИМ II стадии					
Церебролизин	27	23 (85,2)	4 (15,8)	–	1 (3,7)
Контроль	39	16 (41,0)	23 (59,0)	3 (7,7)	5 (12,8)
ХИМ III стадии					
Церебролизин	35	26 (74,3)	9 (25,7)	1 (2,9)	1 (2,9)
Контроль	58	21 (36,2)	37 (63,8)	8 (13,7)	9 (15,5)

Примечание. В скобках – процент пациентов.

Таблица 2. Общие затраты на лечение пациентов с ХИМ I, II и III стадий по сравнению с контролем

Исследуемая группа	Общая стоимость лечения, долл.	Контрольная группа	Общая стоимость лечения, долл.
ХИМ I стадии			
Церебролизин:			
5 мл (n=19)	307,3	n=21	383,4
10 мл (n=21)	339,4		
ХИМ II стадии			
Церебролизин:			
5 мл (n=24)	336,9	n=39	484,8
10 мл (n=27)	417,7		
ХИМ III стадии			
Церебролизин:			
5 мл (n=24)	423,7	n=58	556,3
10 мл (n=27)	460,5		

лись. За основу для расчетов взята стоимость медикаментозного лечения на декабрь 2003 г., которая переведена в доллары США по курсу 1 долл. = 28,8 руб.

Как показал медико-экономический анализ, назначение церебролизина пациентам с разными стадиями ХИМ оказалось выгодным по сравнению с лечением больных группы контроля, получавших базовую терапию, при всех режимах дозирования, несмотря на увеличение затрат на стоимость самого препарата (табл. 2).

Необходимо также отметить, что в данном исследовании не учитывали косвенные затраты, связанные с получением пациентами инвалидности, которые превышают стоимость медицинских (прямых и непрямых) затрат на лечение (особенно у пациентов молодого, трудоспособного возраста). Не учитывалась также стоимость реабилитационного лечения пациента с инсультом, которая может значительно увеличивать затраты.

Таким образом, церебролизин оказывал достоверное влияние на выраженность эмоциональных и неврологических синдромов у пациентов с разными стадиями ХИМ. Назначение церебролизина в дозе 10 мг/сут в течение 15 дней сопровождалось более значимым регрессом неврологических симптомов, не вызывая при этом увеличения числа побочных эффектов. При этом отмечено наличие «следового эффекта». На фоне терапии церебролизином снижались темпы прогрессирования ХИМ. Проведенный медико-экономический анализ показал, что назначение церебролизина (при всех режимах дозирования) выгодно, несмотря на увеличение затрат за счет стоимости самого препарата.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 248 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 248 p.]
- Plum F. Neuroprotection in acute ischemic stroke. *JAMA*. 2001 Apr 4;285(13):1760-1.
- Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised study against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.
- 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 at dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13-7. (In Russ.)].
- Левин ОС. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. М., 2010.
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Современные представления о лечении острого церебрального инсульта. *Consilium medicum*. 2000;(2):60-6. [Gusev EI, Skvortsova VI. Modern concepts on treatment of acute cerebral stroke. *Consilium medicum*. 2000;(2):60-6. (In Russ.)].
- Скворцова ВИ. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». 2001;(2):12-9. [Skvortsova VI. The involvement of apoptosis in the formation of cerebral infarction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Suppl. «Stroke»*. 2001;(2):12-9. (In Russ.)].
- Болевич СБ, Войнов ВА. Молекулярные механизмы в патологии человека. Москва: МИА; 2012. 206 с. [Bolevich SB, Voinov VA. *Molekulyarnye mekhanizmy v patologii cheloveka* [Molecular mechanisms in human pathology]. Moscow: MIA; 2012. 206 p.]
- Yung Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*. 2011 Nov;42(11):3323-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.608257. Epub 2011 Sep 22.
- Alison MR, Sarraf CE. Chapter 1. Apoptosis as a gene-directed program of cell death. *Principles of Medical Biology*. 1998;13:1-55.
- Mattson MP. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000 Nov; 1(2):120-9.
- Ferrer I, Blanco R, Cutillas B, Ambrosio S. Fas and Fas-L expression in Huntinton's disease and Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2000 Oct;26(5):424-33.
- Гомазков ОА. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. Москва; 2003. 200 с. [Gomazkov OA. *Neirokhimiya ishemicheskikh i vozrastnykh patologii mozga* [Neurochemistry of ischemic and age-related brain pathologies]. Moscow; 2003. 200 p.]
- Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека. 2014;(13):14-20. [Chukanova EI, Chukanova AS. Separate mechanisms of pathogenesis of cerebrovascular insufficiency. *Farmateka*. 2014;(13):14-20. (In Russ.)].
- Onore CE, Nordahl CW, Young GS, et al. Levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and P-selectin are decreased in children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2012 Dec 15;72(12):1020-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.05.004. Epub 2012 Jun 19.
- Семченко ВВ, Степанов СС, Боголепов НН. Синаптическая пластичность головного мозга. Омск: Directmedia; 2008. 499 с. [Semchenko VV, Stepanov SS, Bogolepov NN. *Sinapticheskaya plastichnost' golovnogo mozga* [Synaptic plasticity of the brain]. Omsk: Directmedia; 2008. 499 p.]
- Hsieh J, Gage FH. Chromatin remodeling in neural development and plasticity. *Curr Opin Cell Biol*. 2005 Dec;17(6):664-71. Epub 2005 Oct 13.
- Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci*. 2006 Nov;13(9):885-97. Epub 2006 Oct 17.
- Боголепова АН, Чуканова ЕИ. Проблема нейропластичности в неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(8):72-5. [Bogolepova AN, Chukanova EI. The issue of neuroplasticity in neuroscience. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im.*

- S.S. Korsakova. 2010;110(8):72-5. (In Russ.).
20. De Keyser J, Sulter G, Luiten PG. Clinical Trials with neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: are we Doing the right thing? *Trends Neurosci.* 1999 Dec;22(12):535-40.
21. Plum F. Neuroprotection in acute ischemic stroke. *JAMA.* 2001 Apr 4;285(13):1760-1.
22. Гомазков ОА. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульфт». 2002;(7):17-22. [Gomazkov OA. Apoptoz neuronal'nykh struktur i rol' neurotroficheskikh rostovykh faktorov. Biokhimicheskie mekhanizmy effektivnosti peptidnykh preparatov mozga. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Suppl. «Stroke».* 2002;(7):17-22. (In Russ.)].
23. Чуканова ЕИ. Патогенетические и клинические моменты применения Церебролизина. Трудный пациент. 2009;7(6-7):3-7. [Chukanova EI. Pathogenetic and clinical aspects of application of Cerebrolysin. *Trudnyi patsient.* 2009;7(6-7):3-7. (In Russ.)].
24. Tumiński M. Novel approaches to neuroprotection trials in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013 Oct;44(10):2942-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000731. Epub 2013 Sep 10.
25. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke.* 2013 Feb;8(2):95-104. doi: 10.1111/j.17474949.2012.00901.x. Epub 2012 Sep 26.
26. 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.
27. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al; Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke.* 2012 Mar;43(3):630-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537. Epub 2012 Jan 26.
28. Чуканова ЕИ. Влияние церебролизина на прогрессирование и развитие инсульта у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии. 2005;(1):42-5. [Chukanova EI. The influence of Cerebrolysin on the progression and development of stroke in patients with discirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii.* 2005;(1):42-5. (In Russ.)].
29. Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation. Oxford university press; 1992.
30. Белова АН, Шепетова ОН, редакторы. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Москва: Антидор; 2002. 439 с. [Belova AN, Shchetova ON, editors. *Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoi reabilitatsii* [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation]. Moscow: Antidor; 2002. 439 p.]
31. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967 Dec;6(4):278-96.
32. Folstein M, Folstein S, Mchugh R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinical. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98.
33. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. Москва; 1998. 347 с. [Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya: osnovy dokazatel'noi meditsiny* [Clinical epidemiology: basics of evidence-based medicine]. Moscow; 1998. 347 p.]

Поступила 10.04.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

