

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 1 / 2020

**Neurology
& Psychiatry****MEDICAL ALPHABET**
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия

- Инсульт: лечение и реабилитация
- Нейрофизиология, фармакология боли
- Проблемы ангионеврологии
- Нейродегенеративные заболевания:
 - болезнь Паркинсона,
 - болезнь Альцгеймера,
 - рассеянный склероз
- Сомнология
- Головная боль и вегетативные расстройства
- Эпилепсия: диагностика и лечение
- Психиатрические расстройства
- Вопросы наркологии
- Нервно-мышечные болезни
- Дисфункциональные неврологические расстройства
- Нейрохирургия

ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ – НЕ РАЗВЛЕЧЕНИЕ. ПОМОГИТЕ ПАЦИЕНТУ «СОЙТИ С КАРУСЕЛИ»



БЕТАСЕРК® – ПРЕПАРАТ НОМЕР ОДИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ* ВО ВСЕМ МИРЕ**

* Вестибулярного характера

** На основе данных анализа продаж, проведенного IMS Health Analytics Link, MAT 12.2018. Данные доступны по запросу в компании Эбботт.

Бетасерк®. Регистрационный номер: ЛС-000268. Международное непатентованное наименование: бетастистин. **Лекарственная форма:** таблетки, 24 мг. **Фармакологические свойства*:** эффективность бетастистина была продемонстрирована у пациентов с вестибулярным головокружением и синдромом Меньера, что проявлялось уменьшением выраженности и частоты головокружений. **Показания к применению:** синдром Меньера, характеризующийся следующими основными симптомами: головокружение (сопровождающееся тошнотой/рвотой), снижение слуха (тугоухость), шум в ушах. Симптоматическое лечение вестибулярного головокружения (вертиго). **Противопоказания:** феохромоцитомы, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Бетасерк® не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Беременность. Имеющихся данных о применении бетастистина беременными женщинами недостаточно. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение бетастистина во время беременности допускается, если польза от применения для матери превышает потенциальный риск для плода. **Лактация.** Неизвестно выделяется ли бетастистин с грудным молоком. Не следует принимать препарат во время грудного вскармливания. Вопрос о назначении лекарственного препарата матери должен приниматься только после сопоставления пользы грудного вскармливания с потенциальным риском для грудного ребенка. **С осторожностью:** пациенты с бронхиальной астмой, язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки требуют тщательного наблюдения в период лечения. **Способ применения и дозы*:** внутрь, во время еды. Доза препарата для взрослых составляет 48 мг бетастистина в день. Бетасерк® 24 мг следует принимать по 1 таблетке 2 раза в день. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от реакции на лечение. Улучшение иногда наблюдается только через несколько недель лечения. Наилучшие результаты иногда достигаются после нескольких месяцев лечения. Имеются данные о том, что назначение лечения в начале заболевания предотвращает его прогрессирование и/или потерю слуха на более поздних стадиях. **Побочное действие*:** тошнота, диспепсия, головная боль. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка*:** известно несколько случаев передозировки препарата. Рекомендуется симптоматическое лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*:** данные in vitro показали ингибирование метаболизма бетастистина под действием препаратов, которые ингибируют моноаминоксидазу (MAO), включая MAO подтипа B (например, селегилин). Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении бетастистина и ингибиторов MAO (включая MAO-B). Бетастистин является аналогом гистамина, взаимодействие бетастистина с блоками H1-гистаминовых рецепторов теоретически может влиять на эффективность одного из этих лекарственных средств. **Особые указания:** риска на таблетке предназначена для разламывания таблетки с целью облегчения ее проглатывания и не предназначена для деления ее на две равные дозы. **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами:** бетастистин не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, в клинических исследованиях нежелательные реакции, которые могли бы повлиять на такую способность, не выявлены. **Условия отпуска:** по рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 26.12.2018 на основании ИМП от 03.12.2018.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

125171, Москва, Ленинградское ш., д.16а, строение 1,
бизнес-центр «Метрополис»
Тел.: 8(495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru



RU02T6161922 от 04.04.2019

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Наталья Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунцов Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель проекта «Неврология и психиатрия»
С. В. Фомина, medalfavit@inbox.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002. Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «Медицинский алфавит» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

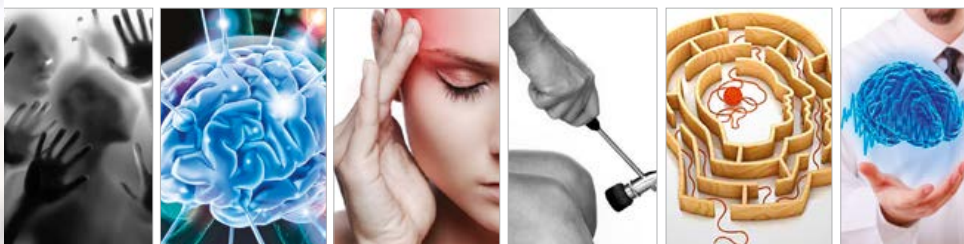
Подписан в печать 20 февраля 2020 года.

Содержание

- 5 Применение миорелаксантов и нейростимуляция тригеминальной системы в терапии хронической ежедневной головной боли**
А. Е. Барулин, О. В. Курушина, Б. М. Калинин
- 10 Микробиота и болезнь Паркинсона (обзор)**
Р. Р. Тютин, А. А. Пилипович, В. Л. Голубев, Ал. Б. Данилов
- 15 Клинико-диагностический подход к пациенту с головокружением**
А. Л. Гусева, С. А. Макаров, Г. М. Дюкова, В. Л. Голубев
- 21 Роль биометаллов в патогенезе и лечении болезни Паркинсона (обзор)**
А. А. Пилипович, В. Л. Голубев, Ал. Б. Данилов, Р. Р. Тютин
- 28 Комбинированная терапия болевых синдромов: обоснование и перспективы потенцирования эффектов**
Г. Ю. Кнорринг, З. К. Алиев
- 31 Структурная эпилепсия у детей: факторы риска, клинико-электроэнцефалографические проявления и терапия**
Ф. А. Мурачуева, Л. Г. Гейбатова
- 36 Глютен-ассоциированная головная боль**
Д. А. Дегтерев, С. В. Быкова, А. И. Парфенов
- 40 Тезисы молодых ученых, представленные к XVI Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» (27 февраля – 29 февраля 2020 г., г. Москва)**
- 62 Подписка**

Contents

- 5 Use of muscle relaxants and neurostimulation of trigeminal system in treatment of chronic daily headache**
A. E. Barulin, O. V. Kurushina, B. M. Kalinchenko
- 10 Microbiota and Parkinson's disease (overview)**
A. A. Pilipovich, V. L. Golubev, Al. B. Danilov, R. R. Tyutina
- 15 Clinical and diagnostic approach to patient with vertigo and dizziness**
A. L. Guseva, S. A. Makarov, G. M. Dyukova, V. L. Golubev
- 21 Role of biometals in pathogenesis treatment of Parkinson's disease (overview)**
A. A. Pilipovich, V. L. Golubev, Al. B. Danilov, R. R. Tyutina
- 28 Combined therapy of pain syndromes: rationale and prospects for potentiation of effects**
G. Yu. Knorring, Z. K. Aliev
- 31 Structural epilepsy in children: risk factors, clinical and electroencephalographic manifestations and therapy**
F. A. Murachueva, L. G. Geybatova
- 36 Gluten related headaches**
D. A. Degterev, S. V. Bykova, A. I. Parfenov
- 40 Theses of young scientists presented to the XVI Interdisciplinary Conference «Wein's readings» (February 27–29, 2020, Moscow)**
- 62 Subscription**



Редакционная коллегия



Научный редактор

Голубев Валерий Леонидович (г. Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Баринев Алексей Николаевич (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, с.н.с. НИО неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», дир. Академии интервенционной медицины

Воробьева Ольга Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Данилов Алексей Борисович (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Дамулин Игорь Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Дюкова Галина Михайловна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Захаров Владимир Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Иванов Михаил Владимирович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева», рук. отделения биологической терапии психических больных

Камчатнов Павел Рудольфович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Козловский Владимир Леонидович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., научный рук. отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»

Лобзин Сергей Владимирович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., действительный член (академик) Петровской академии наук и искусств; зав. кафедрой неврологии имени акад. С.Н. Давиденкова, зам. декана терапевтического факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»; член Всемирной федерации неврологов, вице-президент Ассоциации неврологов г. Санкт-Петербурга

Костенко Елена Владимировна (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник ГАЗУ «Московский НПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины»

Мазо Галина Элевна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., гл. научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»

Макаров Игорь Владимирович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., рук. отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», гл. внештатный детский специалист-психиатр Минздрава в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров

Наприенко Маргарита Валентиновна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры интегративной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Путилина Марина Викторовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Семенова Наталья Владимировна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., гл. научный сотрудник, рук. научно-организационного отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»

Скоромец Александр Анисимович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Торопцова Наталья Владимировна (г. Москва), д.м.н., зав. лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Филатова Елена Глебовна (г. Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Шавловская Ольга Александровна (г. Москва), д.м.н., в.н.с. НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Editorial Board

Science Editor

Golubev V. L., MD, DMSci, professor

Barinov A. N., MD, PhD

Vorobyeva O. V., MD, DMSci, professor

Danilov A. B., MD, DMSci, professor

Damulin I. V., MD, DMSci, professor

Dyukova G. M., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V., MD, DMSci, professor

Zakharov V. V., MD, DMSci, professor

Ivanov M. V., MD, DMSci, professor

Kamchatnov P. R., MD, DMSci, professor

Kozlovskiy V. I., MD, DMSci

Lobzin S. V., MD, DMSci, professor

Kostenko E. V., MD, DMSci

Mazo G. E., MD, DMSci

Makarov I. V., MD, DMSci, professor

Naprienko M. V., MD, DMSci, professor

Putilina M. V., MD, DMSci, professor

Semyonova N. V., MD, DMSci

Skoromets A. A., MD, DMSci, professor, RASci member

Toroptsova N. V., MD, DMSci

Filatova E. G., MD, DMSci, professor

Shavlovskaya O. A., MD, DMSci

Журнал «**Медицинский алфавит**» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М. Применение миорелаксантов и нейростимуляция тригеминальной системы в терапии хронической ежедневной головной боли. *Медицинский алфавит*. 2020;(1):5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-5-9>

For citation: Barulin A. E., Kurushina O. V., Kalinchenko B. M. Use of muscle relaxants and neurostimulation of trigeminal system in treatment of chronic daily headache. *Medical alphabet*. 2020; (1):5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-5-9>

Применение миорелаксантов и нейростимуляция тригеминальной системы в терапии хронической ежедневной головной боли



А. Е. Барулин



О. В. Курушина

А. Е. Барулин, д.м. н, проф. курса неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ¹

О. В. Курушина, д.м.н., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики²

Б. М. Калинин, ассистент курса неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ³

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Use of muscle relaxants and neurostimulation of trigeminal system in treatment of chronic daily headache

A. E. Barulin, O. V. Kurushina, B. M. Kalinchenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме практической медицины – лечению первичной цефалгии. Распространенность хронической головной боли напряжения среди населения европейских стран крайне высока. Первичные головные боли стоят в списке самых частых причин нетрудоспособности во всех странах мира. В то же время существующие методы лечения зачастую неспособны полностью купировать этот алгический синдром. В данной работе авторы провели исследование, посвященное новому подходу в лечении хронической ежедневной головной боли: сочетание немедикаментозного подхода – стимуляции тригеминальной системы с помощью прибора Cefaly и медикаментозного – применения миорелаксанта Калмирекс. На 61 пациенте с хронической ежедневной головной болью показана эффективность предложенного подхода как в купировании болевого синдрома, так и в положительных изменениях психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: первичная цефалгия, миорелаксант, Cefaly.

Summary

The article is devoted to the urgent problem of practical medicine – the treatment of primary cephalgia. The prevalence of chronic tension headache among the population of European countries is extremely high. Primary headaches are on the list of the most common causes of disability in all over the world. At the same time, existing treatment methods are often not able to completely cure this pain syndrome. In this work, the authors conducted a study on a new approach in the treatment of chronic daily headache: a combination of the non-pharmacological approach – stimulation of the trigeminal system using the Cefaly and the medication – the use of Kalmirex myorelaxant.

In 61 patients with chronic daily headache, the effectiveness of the proposed approach was shown both in the relief of pain and in positive changes in the psychoemotional status and quality of life of patients.

Key words: primary cephalgia, myorelaxant, Cefaly.

Актуальность исследования

Хронические головные боли являются довольно распространенным видом неврологической патологии в различных странах, их частота достигает от 4 до 10 % среди населения [1, 2]. Клинико-эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют, что в специализированных неврологических центрах хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ) встречается у большого количества пациентов и может достигать от 35 до 85 % [2, 3, 4]. Помимо пандемического распространения, ХЕГБ до сих пор представляет большие трудности в ди-

агностическом и лечебном плане [2, 4]. В современной литературе представлены различные структурные особенности ХЕГБ, что значительно усложняет дифференциально-диагностический ряд [6]. Таким образом, причиной формирования ХЕГБ могут быть хронические головные боли напряжения (ГБН), трансформированная мигрень, головная боль с абзусным компонентом или головная боль смешанного генеза [6]. Пациенты с ХЕГБ, имеющие интенсивные ежедневные приступы головной боли, зачастую устойчивы к стандартному лечению,

что может привести к отягощению анамнеза тревожными и депрессивными расстройствами [1, 2, 4]. Все эти факторы в совокупности значительно снижают качество жизни и работоспособность пациента и влекут за собой значительные материальные затраты как со стороны больного, так и со стороны здравоохранения [2, 7].

В лечении ХЕГБ использование только фармакологических препаратов в большинстве случаев недостаточно эффективно [8]. На сегодняшний день согласно рекомендациям ведущих цефалгологов наиболее

рациональной терапией пациентов с ХЕГБ является сочетание применения фармакотерапии и немедикаментозного лечения [5, 9, 10]. При назначении лечения каждый пациент требует индивидуального подхода и должен быть оценен с точки зрения возможного риска формирования абзусного компонента. Важную роль в профилактическом лечении ХЕГБ играют не только курсы антидепрессантов, противоэпилептических средств, бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, но и проведение мероприятий немедикаментозного ряда, таких как физиотерапия, транскраниальная электростимуляция, когнитивно-поведенческая терапия [2, 5, 11, 12]. На сегодняшний день в современных литературных источниках имеется небольшое количество российских исследований по ведению пациентов с ХЕГБ с применением персонализированного лечения и профилактики данной нозологии [6, 10, 11]. Исследование рациональных методов лечения пациентов с ХЕГБ является актуальной и социально значимой проблемой [6, 7, 13, 14].

Применение препаратов из группы миорелаксантов в сочетании с локальной нейростимуляцией тройничного нерва при ХЕГБ может обеспечить воздействие на ведущие патогенетические механизмы, что позволит снизить частоту и интенсивность болевых симптомов.

Цель исследования

Оценить эффективность применения сочетания препарата толперизон (Калмирекс) и локальной нейростимуляции тройничного нерва прибором CEFALY в комплексном лечении пациентов с ХЕГБ в сравнении со стандартным лечением.

Материалы и методы

В исследование приняли участие 61 пациент неврологических отделений ГБУЗ «ВОКБ № 1» и клиники № 1 ВолгГМУ. Возраст больных варьировал от 25 до 55 лет (средний возраст $39,90 \pm 3,34$). В исследование включены лица с хронической ежедневной головной болью, диагноз выставлен на основании

дифференциально-диагностических критериев. У всех пациентов частота головной боли наблюдалась 15 дней и более в месяц на протяжении более 3 месяцев. На первом этапе всем пациентам проводились оценка неоптимальной статистики, вертеброневрологический, кинезиологический и неврологический осмотры. При помощи методов нейровизуализации исключены органические поражения нервной системы. Оценка выраженности боли проводилась с помощью визуально аналоговой шкалы (ВАШ), индекса мышечного напряжения по Хабирову, определялись распространенность и локализация болевой зоны. Влияние головной боли на повседневную жизнедеятельность пациентов оценивалось посредством опросника «Индекс HIT-6». Для выявления тревожно-депрессивных явлений применялись шкала ситуативной и личностной тревожности Спилбергера и опросник депрессии Бека. Изменение частоты и длительности приступов головной боли фиксировались пациентом в дневнике головной боли. Статодинамические изменения опорно-двигательного аппарата выявлены методом визуально-оптической диагностики (патент № 2012618316) [А. Е. Барулин, 2012].

Критерии невключения в исследование: органические поражения центральной и периферической нервной системы, психиатрическая патология, черепно-мозговые травмы и поражения позвоночника в анамнезе, соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Методом конвертов все пациенты были распределены на основную (30 человек) и контрольную (31 человек) группы. Проводимое лечение в основной группе включало назначение антидепрессанта (эсциталопрам) согласно федеральным клиническим рекомендациям по лечению хронической головной боли [15] в комбинации с таблетками толперизона (Калмирекс) 150 мг два раза в сутки 30 дней. В качестве немедикаментозного воздействия выполнялась нейростимуляция верхней ветви тройничного нерва при помощи прибора Cefaly № 10. В конт-

рольной группе пациенты принимали таблетки Эсциталопрама согласно клиническим рекомендациям 30 дней. Все группы сопоставимы по возрастному, гендерному составу.

Исходные показатели обследованных

Степень выраженности болевого синдрома по ВАШ составила $6,9 \pm 0,3$ балла в основной группе и $6,5 \pm 0,3$ балла в группе контроля. Индекс мышечного напряжения (ИМН) по Хабирову в основной группе равен $10,8 \pm 0,3$ у.е., в контрольной – $10,1 \pm 0,4$ у.е. Показатель Index HIT (влияние головной боли на повседневную деятельность) в основной группе равен $63,9 \pm 0,8$ балла, в группе контроля $58,45 \pm 0,90$ балла. Опросник Бека на признаки депрессивных явлений продемонстрировал следующие результаты: в группе с применением препарата Калмирекс + Cefaly выявлен легкий уровень депрессии ($10,1 \pm 0,1$), в группе контроля также отмечались легкие признаки депрессии ($9,8 \pm 0,2$). Уровень ситуативной тревожности по Спилбергеру составил $55,0 \pm 1,2$ балла в основной группе и $52,4 \pm 1,2$ – в контрольной. Локализация болевых явлений сочеталась с мышечно-тоническим синдромом, отмечалось значительное напряжение перикраниальной мускулатуры. При оценке биомеханики опорно-двигательного аппарата и, в частности, краниального и цервикального отделов значительные отклонения отмечались в виде отклонения центра тяжести и параллельности границ регионов.

При помощи визуально-оптической диагностики выявлены следующие углы отклонения: общего центра тяжести во фронтальной плоскости в основной группе составило $6,1 \pm 0,2$, в группе с традиционной фармакотерапией отклонение угла оси – $5,6 \pm 0,2$. Также определялись выраженные отклонения параллельности границ регионов у обследуемых на уровне биакромиальной линии в основной группе на $7,6 \pm 0,2$, в группе контроля – $7,9 \pm 0,1$. Уровень отклонения ключично-акромиальной линии составил $6,1 \pm 0,3$ и $6,1 \pm 0,2$ в основной и контрольной группах соответственно.

Всем пациентам выдавался дневник головной боли для оценки частоты и длительности приступов ХЕГБ. Участникам исследования основной группы на протяжении 10 дней проводились 20-минутные сеансы нейростимуляции первой ветви тройничного нерва.

Результаты и обсуждение

Изменения показателей болевого синдрома по ВАШ в основной и контрольной группах представлены на рис. 1. На диаграмме отмечается динамика снижения болевого синдрома в основной группе на фоне терапии с Калмирексом, данный показатель незначительно опережает группу контроля. На этапе завершения исследования интенсивность болевого синдрома в основной группе составляла $3,0 \pm 0,3$ балла в сравнении с контрольной – $3,3 \pm 0,3$ балла.

Важно отметить, что более выраженное снижение болевых явлений отмечалось в первые 2 недели терапии, впоследствии результаты показателей болевой активности выравнивались. Изменения интенсивности болей в основной группе связаны с действием миорелаксантов и нейростимулирующим воздействием на тройничный нерв; вероятней всего, это связано со снижением уровня перекрестной сенситизации от тригеминальной системы и проприорецепторов перикраниальной мускулатуры.

Снижение уровня мышечного напряжения по Хабирову имело более выраженную динамику в основной группе в сравнении с контрольной. На фоне проведенного лечения в группе с использованием препарата Калмирекс ИМН снизился до $5,75 \pm 0,3$ у.е., в то время как в основной группе отмечалось незначительное восстановление в пределах $8,5 \pm 0,3$ у.е. (рис. 2). Среди пациентов, принимающих миорелаксant, выявлено уменьшение мышечнотонических реакций в сочетании с регрессом локального гипертонуса перикраниальной и цервикальной мускулатуры. В группе контроля отмечались недостоверные улучшения по восстановлению мышечного тонуса, что на начальных этапах сдерживало клинические симптомы

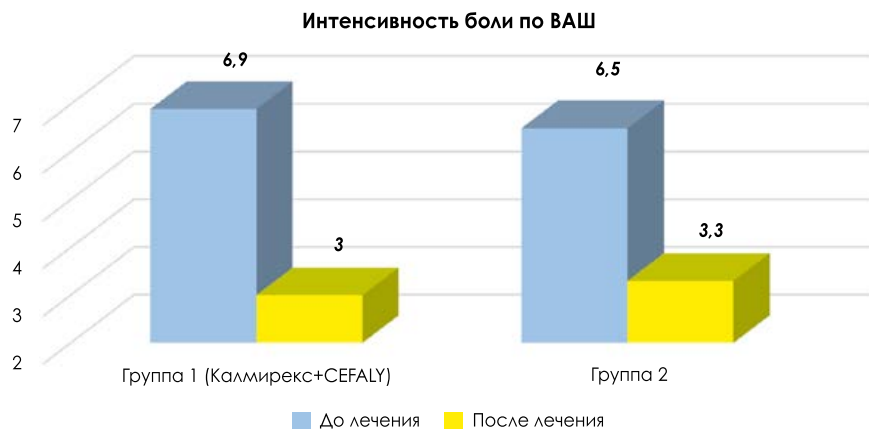


Рисунок 1. Изменения показателей интенсивности головной боли по ВАШ.



Рисунок 2. Показатель ИМН по Хабирову.

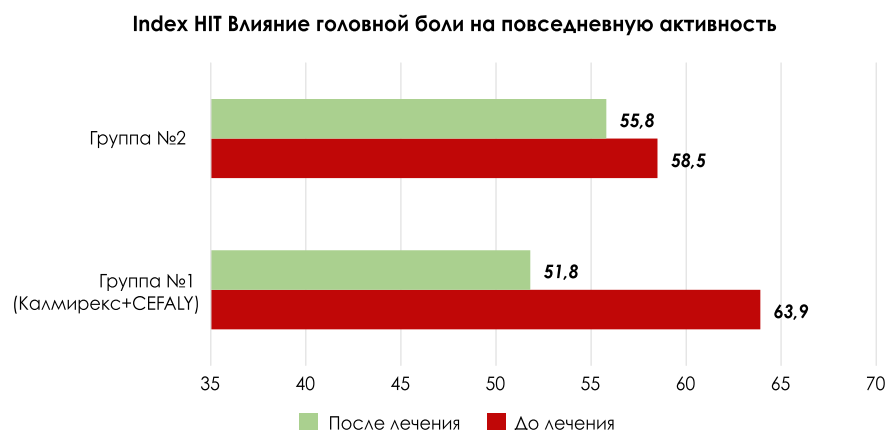


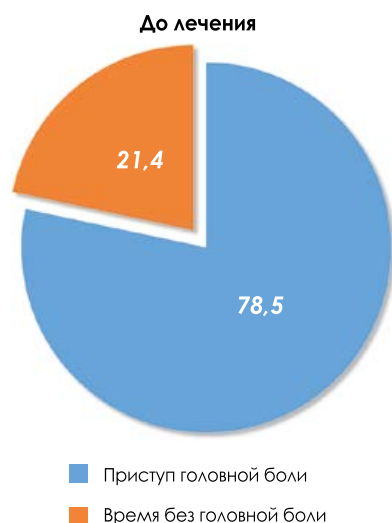
Рисунок 3. Показатель влияния головной боли на повседневную активность.

головной боли и не позволяло достичь адекватной анальгетической задачи.

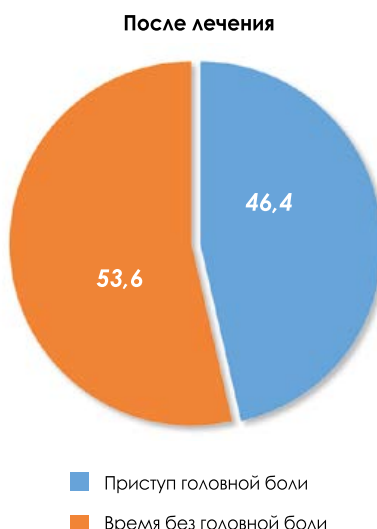
В ходе лечения в основной группе отмечалось выраженное статистически значимое снижение показателя влияния головной боли на повседневную активность, в группе контроля изменения индекса имели менее вы-

раженную динамику (рис. 4). Первоначально Index HIT в основной группе составлял $63,90 \pm 0,80$, в группе контроля – $58,45 \pm 0,90$ балла. После проведенной терапии в основной группе показатель восстановился до $51,80 \pm 0,90$ балла в сравнении с группой контроля, где он составил $55,80 \pm 0,90$ балла.

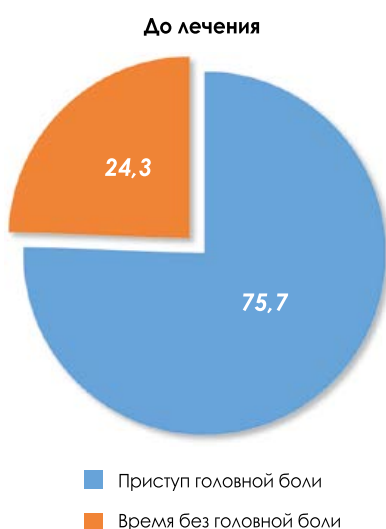
Средний объем явлений головной боли за 14 дней в группе Калмирекс + CEFALY



Средний объем явлений головной боли за 14 дней в группе Калмирекс + CEFALY



Средний объем явлений головной боли за 14 дней в группе контроля



Средний объем явлений головной боли за 14 дней в группе контроля

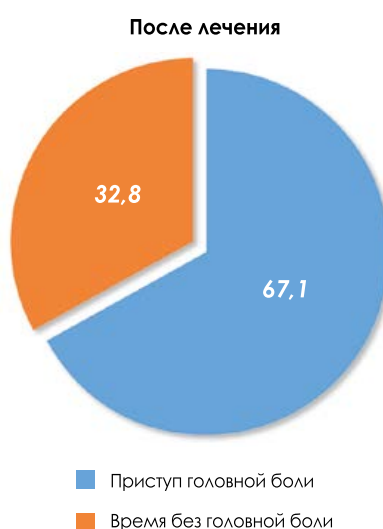


Рисунок 4. Средний объем явлений головной боли за 14 дней.

Отмечены статистически значимые изменения в группе с применением препарата Калмирекс и Cefaly, уже на первой неделе отмечается снижение частоты и интенсивности приступов головной боли, также выявлено снижение напряжения перикраниальной и цервикальной мускулатуры. Среди пациентов с парастетическими явлениями отмечается значительное снижение симптоматики после применения Cefaly. Средний объем явлений в контрольной группе представлен на диаграмме (рис. 4).

После исследования изменения статодинамических показателей имелись достоверные значения только в основной группе (рис. 5). В группе контроля не удалось обнаружить достоверного улучшения биомеханических показателей общей статики и постурального баланса. В начале исследования пациенты из основной группы отмечали более выраженное снижение алгических явлений по ВАШ, что соответствовало эффективному восстановлению статодинамических показателей и снижению

частоты и интенсивности приступов головной боли. На рисунке представлены динамика изменения биомеханических показателей отклонения центра тяжести во фронтальной оси, нарушение параллельности границ регионов, отмечаются выраженные различия между основной и контрольной группами. Данные результаты получены за счет применения миорелаксанта с центральным механизмом действия, что в значительной степени усиливало уровень анальгетической активности в комплексном лечении ХЕГБ.

Применение прибора Cefaly способствует эффективной и ускоренной элиминации приступов при ХЕГБ, данный немедикаментозный метод хорошо дополняет комплексное лечение и помогает воссоздать благоприятное профилактическое направление.

Использование препарата Калмирекс в комплексной терапии ХЕГБ способствует более интенсивному регрессу болевых явлений миофасциальных, мышечно-тонических синдромов, что немало важно при вовлечении в патогенез заболевания вторичного спазма перикраниальной и цервикальной мускулатуры.

За время проведения исследования среди пациентов нежелательных явлений и аллергических реакций со стороны препарата Калмирекс или прибора Cefaly зарегистрировано не было. В ходе клинического исследования была подтверждена целесообразность использования прибора Cefaly для нейростимуляции тригеминальной системы с целью профилактики и лечения головной боли, а также выявлена эффективность применения Калмирекса при ХЕГБ.

Список литературы

1. Тарасова С. В., Амелин А. В., Скоромец А. А. Распространенность и выявляемость первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли // Казанский медицинский журнал. 2008. Т. 89. № 4. С. 427–431.
2. Екушева Е. В. Современные подходы к терапии хронической ежедневной головной боли // Сибирское медицинское обозрение. 2017. № 1 (103). С. 93–98.
3. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008; 71: 559–566.

4. Silberstein S.D. Chronic daily headache // JAOA. — 2005. — Vol. 105, N4 (Suppl.). — P. 23.

5. Мирошникова В.В. Транскраниальная электростимуляция в комплексном лечении хронической ежедневной головной боли // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ин-т повышения квалификации федер. упр. «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ. Москва, 2004.

6. Кузнецова Е., Якупов Э., Хисамиева Д. Максипир при хронических ежедневных головных болях (клинико-нейрофизиологическое исследование) // Врач. 2011. № 5. С. 62–66.

7. Барулин А.Е., Курушина О.В. Функциональные аспекты комплексной диагностики хронических болевых синдромов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009. № 4. С. 332–335.

8. Gaul C, Visscher CM, Bhola R, Sorbi MJ, Galli F, Rasmussen AV, Jensen R. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *Journal of Headache and Pain*. 2011; 12: 511–519.

9. Шагбазян А.Э., Сергеев А.В., Евдокимова Е.М., Курбанбагамаева Р.Р., Табеева Г.Р. Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью (обзор) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8. № 3. С. 76–81.

10. Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Осипова В.В., Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Головачева А.А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 2. С. 4–9.

11. Алуханян Л.О., Дмитриев М.Н., Дмитриева Н.С., Ефимов А.П., Кононенко С.А., Курушина О.В., Барулин А.Е., Лихачев С.А., Качинский А.Н., Алексеев В.В., Борисенко А.В., Клишевская Н.Н., Махамбетчин М.М., Абдигалиева Г.Ж., Токпаева Р.К., Шаймерденова А.Ж., Спасова А.П., Третьякова О.Г. Диагностика, измерение и распространенность боли // Российский журнал боли. 2011. № 2 (31). С. 21–26.

12. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е., Хондарян Г.Ш., Шипилова Е.М. Хроническая ежедневная головная боль у детей и подростков // Вопросы практической педиатрии. 2014. Т. 9. № 1. С. 49–55.

13. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М. Эффективность сочетанного применения миорелаксантов и топических форм нпвп в противоболевой терапии цервикалгии и цервикобрахиалгии // Медицинский алфавит. 2019. Т. 1. № 2 (377). С. 6–10.

14. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, Steiner TJ. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured health care for headache is urgently needed. *European Journal of Neurology*. 2014; 21 (5): 758–765.

15. Клинические рекомендации по лечению хронической головной боли: [cr.rosmindzdrav.ru/#!/rubricator/adults](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-5-9).

Отклонение общего центра тяжести во фронтальной оси

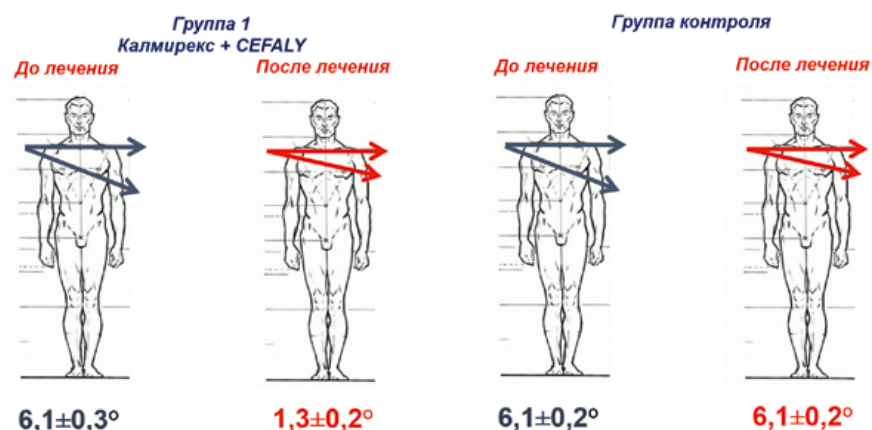
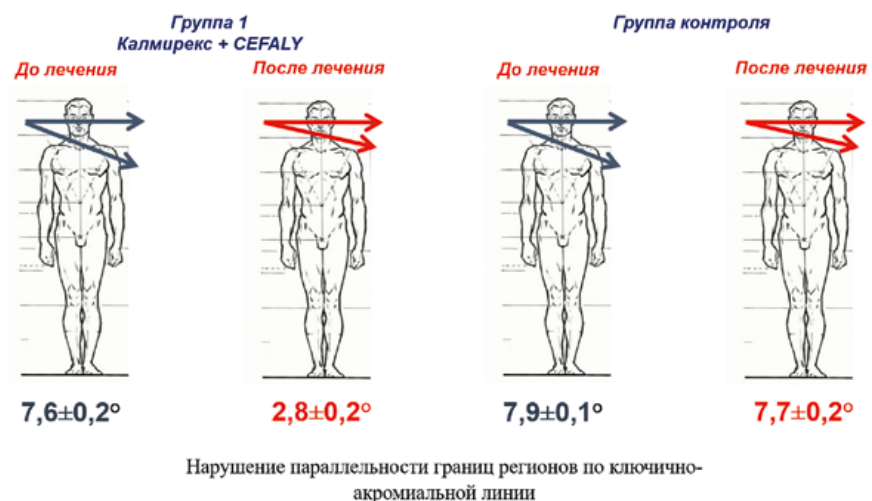
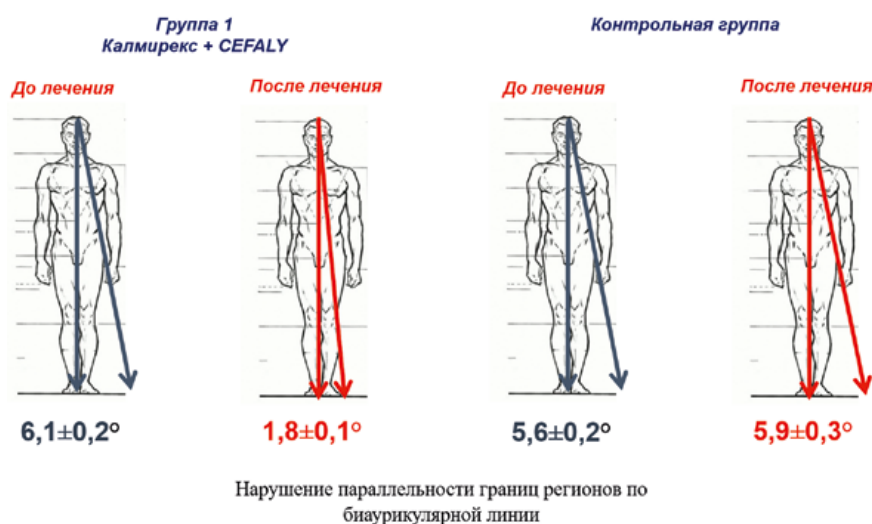


Рисунок 5. Динамика биомеханических показателей в основной и контрольной группах.

Для цитирования: Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М. Применение миорелаксантов и нейростимуляция тригеминальной системы в терапии хронической ежедневной головной боли. *Медицинский алфавит*. 2020; (1):5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-5-9>

For citation: Barulin A.E., Kurushina O.V., Kalinchenko B.M. Use of muscle relaxants and neurostimulation of trigeminal system in treatment of chronic daily headache. *Medical alphabet*. 2020; (1):5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-5-9>



Р.Р. Тютинина



А.А. Пилипович



В.Л. Голубев



А.Б. Данилов

Микробиота и болезнь Паркинсона (обзор)

Р.Р. Тютинина, аспирант

А.А. Пилипович, к.м.н., доцент

В.Л. Голубев, д.м.н., проф., кафедры

А.Б. Данилов, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Кафедра нервных болезней Института профессионального образования
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России,
г. Москва

Microbiota and Parkinson's disease (overview)

A.A. Pilipovich, V.L. Golubev, A.B. Danilov, R.R. Tyutina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется как моторными (гипокинезия, тремор покоя, ригидность, постуральная неустойчивость), так и немоторными симптомами. Известно, что некоторые немоторные проявления, такие как нарушения обоняния, сна, депрессия, желудочно-кишечная дисфункция и другие, могут предшествовать моторным симптомам. Восполнение дефицита дофамина, который, как известно, развивается при БП вследствие гибели дофаминергических нейронов черной субстанции, дает возможность влиять на большинство двигательных и некоторые немоторные симптомы паркинсонизма, однако многие немоторные проявления остаются резистентными к данной терапии. Кроме того, она оказывает лишь симптоматический эффект, а патогенетическое лечение БП на сегодняшний день недоступно, что прежде всего связано с недостаточными знаниями об этиологии и механизмах развития заболевания. В частности, уже установлено, что альфа-синуклеин (патоморфологический маркер БП), начинает откладываться в стенке кишечника, в энтерической нервной системе (ЭНС) задолго до его появления в нейронах черной субстанции. Понимание механизма взаимодействия по оси «кишечник – головной мозг», роли дисфункции кишечной стенки в возникновении и развитии БП может привести к разработке новых направлений в терапии этого заболевания. Сегодня в мире широко изучается роль микробиоты, в частности кишечной микробиоты, в функционировании человеческого организма, различных его систем, в том числе и нервной системы. Рассматривается влияние ее дисбаланса на активацию воспалительных реакций в ЭНС и возможность последующего развития БП. В этом обзоре приводится ряд доказательств, подтверждающих гипотезу, что БП может быть инициирована в кишечнике. Кроме того, рассмотрены возможности влияния на течение БП с помощью пре-, про-, син- и метабитиков.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, желудочно-кишечная дисфункция, альфа-синуклеин, энтерическая нервная система, микробиота.

Summary

Parkinson's disease (PD) is characterized by both motor (hypokinesia, resting tremor, rigidity, postural instability) and non-motor symptoms. It is known that some non-motor manifestations, such as disturbances in smell, sleep, depression, gastrointestinal dysfunction, and others, may precede motor symptoms. Replenishment of dopamine deficiency, which, as known, develops in PD due to the death of dopaminergic neurons of the substantia nigra, makes it possible to influence most motor and some non-motor symptoms of parkinsonism, however many non-motor manifestations remain resistant to this therapy. In addition, it has only a symptomatic effect, and the pathogenetic treatment of PD is currently unavailable, which is primarily due to insufficient knowledge about the etiology and mechanisms of the development of the disease. In particular, it has already been established that alpha synuclein (a pathomorphological marker of PD) begins to be deposited in the intestinal wall, in the enteric nervous system (ENS) long before it appears in neurons of the substantia nigra. Understanding the mechanism of interaction along the axis "intestine – brain", the role of intestinal wall dysfunction in the onset and development of PD can lead to the development of new directions in the treatment of this disease. Today, the role of microbiota, in particular the intestinal microbiota, in the functioning of the human body, its various systems, including the nervous system, is widely studied in the world. The influence of its imbalance on the activation of inflammatory reactions in the ENS and the possibility of the subsequent development of PD are considered. This review provides some evidence supporting the hypothesis that PD can be initiated in the gut. In addition, the possibilities of influencing the course of BP using pre-, pro-, syn- and metabiotics are considered.

Key words: Parkinson's disease, gastrointestinal dysfunction, alpha-synuclein, enteric nervous system, microbiota.

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера, характерной чертой которого считается отложение альфа-синуклеина и повреждение дофаминергических нейронов черной субстанции, приводящее к развитию основных моторных симптомов паркинсонизма. На сегодняшний день БП уже не считается исключительно двигательным расстройством, и давно

признано, что симптомы заболевания выходят далеко за рамки моторной дисфункции. Практически у всех пациентов с БП развиваются немоторные проявления, включающие когнитивные нарушения, гипосмию, боль, депрессию, тревогу и усталость, психотические симптомы, различные вегетативные нарушения, из которых дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) рано или поздно развивается у большинства больных [1,

2, 3, 4]. Некоторые из этих симптомов могут предшествовать моторным проявлениям за несколько лет [5, 6, 7], и их появление у здоровых людей рассматривается как повышенный риск развития БП [5, 8].

В связи с этим в последние годы в исследованиях по развитию БП особое внимание уделяется ЖКТ и ассоциированной с ним энтерической нервной системе (ЭНС) [9, 10, 11, 12]. ЭНС представлена интегративной сетью

нейронов в стенке гастроинтестинального тракта и играет основную роль в кишечно-мозговых взаимодействиях. Также известно, что на взаимодействия «кишечник – головной мозг» оказывает существенное влияние микробиота кишечника [13, 14, 15].

Было обнаружено, что уже на ранних, домоторных стадиях БП нейроны ЭНС, так же, как и нейроны обонятельных луковиц, содержат агрегированный и фосфорилированный альфа-синуклеин [16, 17, 18]. В связи с чем предполагается, что ЭНС и обонятельные луковицы могут являться воротами во внешнюю среду, под воздействием которой в них может начаться отложение альфа-синуклеина. Вероятно, в нейронах ЭНС и (или) обонятельных луковицах токсин или патоген вызывает иммунно-воспалительные реакции, которые запускают патологический процесс накопления альфа-синуклеина и способствуют его распространению через блуждающий нерв и обонятельный тракт в головной мозг, к черной субстанции и другим образованиям ЦНС (см. рис.) [19, 20, 21, 22]. Также предполагается, что воспалительные процессы в кишечнике могут воздействовать на определенные части мозга посредством повреждения структуры гематоэнцефалического барьера [23].

Леводопа до сих пор является «золотым стандартом» в лечении БП, она улучшает основные двигательные симптомы и ряд немоторных проявлений БП за счет усиления синтеза дофамина в терминалях оставшихся в живых дофаминергических клеток. Однако данная терапия является по сути симптоматической, она не останавливает гибели нейронов, не влияет на существенную часть немоторных расстройств и, кроме того, вызывает ряд побочных эффектов, таких как истощение эффекта дозы леводопы, возникновение дискинезий и флюктуаций, [24, 25]. Влияние леводопы на дисфункцию ЖКТ также далеко не однозначно, дофаминергические препараты могут способствовать возникновению запоров, с другой стороны, дисфункция ЖКТ приводит к нарушению всасывания лекарственных препаратов, ухудшает симптоматику БП и способствует развитию флюктуаций [26]. Понимание

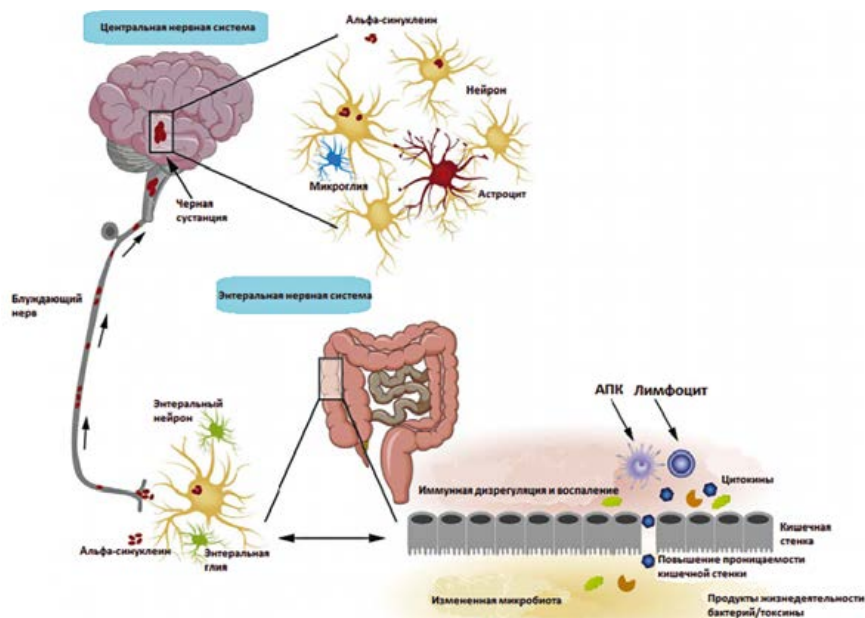


Рисунок. Болезнь Паркинсона, кишечник и микробиота [54]. Наглядно показано, как вследствие развития воспаления в кишечной стенке происходит отложение альфа-синуклеина в ЭНС и его распространение по блуждающему нерву в ЦНС.

механизмов кишечно-мозговых взаимодействий при БП позволит разработать новые терапевтические стратегии, влияющие на патогенез БП.

Как было сказано выше, немоторные симптомы при БП развиваются за несколько лет – десятилетий до моторных проявлений. Например, запоры могут возникать за 20 лет до постановки диагноза БП [27], что согласуется с данными об отложении альфа-синуклеина и образовании телец Леви в ЭНС в продромальных случаях БП [28]. Предполагается, что синуклеин способен распространяться прионоподобным образом и по блуждающему нерву от ЭНС он перемещается к ЦНС. Данная теория подтверждается в крупных эпидемиологических исследованиях, показывающих защитный эффект стволовой ваготомии в развитии БП [29, 30]. Учитывая приведенные выше данные о раннем развитии дисфункции ЖКТ и морфологической патологии в стенках кишечника, обнаруживаемые на продромальных стадиях БП, можно предполагать, что кишечник является местом начала БП и микробиота кишечника играет тут не последнюю роль.

В последнее десятилетие для клинических исследований стали более доступны генетические методы оценки микробиоты, в частности секвенирование 16S рРНК бактерий [31]. Этот

метод дает возможность объективно оценить состав почти всех бактериальных групп в выборке (без выбора определенных микроорганизмов заранее) с помощью определения первичной структуры молекулы РНК. 16S рРНК – один из трех основных типов рРНК, образующих основу рибосом прокариот (находятся в их малой субъединице 30S). Этот тип рРНК удобнее всего анализировать, и в настоящее время изучена его последовательность для более 400 видов живых организмов. Тело человека содержит в 10 раз больше микробных клеток, чем собственных, и большинство из них – бактерии [32]. Неудивительно, что изменение их состава влияет на функционирование человеческого организма.

В частности, изменения в составе кишечного микробиома были описаны при различных нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БП [33]. С помощью животных моделей и пациентов с БП собрано множество доказательств потенциальной роли кишечной микробиоты в патофизиологии БП [34, 35]. На модели БП у грызунов показано, что кишечная микробиота регулирует возникновение синуклеинопатии, нейровоспаления и двигательных нарушений. У пациентов с БП обнаружено изменение фекального микробиома в сторону повышения

численности энтеробактерий [36], которое положительно коррелировало с постуральными нарушениями и нарушениями походки. Кроме того, в этой работе у пациентов с БП были зафиксированы факт снижения численности *Prevotellaceae* и связь этого изменения с ЖКТ-симптоматикой. *Prevotella* – это симбиотический микроб толстой кишки, который может не только влиять на широкий спектр мукополисахаридов и гликопротеиды муцина, но и на выработку нейроактивных короткоцепочечных жирных кислот, синтез тиамина и фолата, на состав других бактерий и выработку гормона грелина, на иммунную систему. В целом полученные данные свидетельствуют о связи изменения микробиома кишечника с двигательным фенотипом и о возможности рассмотрения измененного состава микробиоты при БП в качестве раннего биомаркера заболевания.

Определение биомаркеров, работающих на продромальных стадиях заболевания, является одним из важных направлений в борьбе с БП. Выяснение специфического состава микробиоты при БП и патофизиологического значения изменений этого состава, возможно, даст нам такой маркер. В последние несколько лет накапливаются данные об особенностях кишечного микробиома при БП, в некоторых работах показано увеличение *Verrucomicrobiaceae* и *Akkermansia*, уменьшение *Prevotellaceae* [37]. Единого мнения о специфических изменениях в составе микробиома при БП и их патофизиологических последствиях на сегодняшний день не сформировано из-за противоречивых результатов и различий в методологии, требуется проведение новых исследований с более четкими и стандартизированными протоколами.

Другим направлением многочисленных исследований, связанных с микробиотой кишечника и БП, является разработка терапевтических методик, направленных на нормализацию микробиоты и выяснение эффективности в плане коррекции симптомов паркинсонизма. С этой целью у таких пациентов все более широко применяются биологически активные препараты:

- **пробиотики** – функциональный пищевой ингредиент в виде полезных для человека непатогенных и нетоксикогенных живых микроорганизмов, обеспечивающий при систематическом употреблении в пищу в виде препаратов или в составе пищевых продуктов благоприятное воздействие на организм человека в результате нормализации состава и (или) повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника (согласно ГОСТ Р 52349–2005); к основным пробиотическим микроорганизмам относят *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus thermophilus*, бактерии рода *Lactococcus* (ГОСТ Р 56139–2014);
- **пребиотики** – компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах ЖКТ, а ферментируются микрофлорой толстого кишечника человека и стимулируют ее рост и жизнедеятельность, особенно бифидобактерий и лактобацилл (ди- и трисахариды; олиго- и полисахариды; многоатомные спирты; аминокислоты и пептиды; ферменты; органические низкомолекулярные и ненасыщенные высшие жирные кислоты; антиоксиданты; полезные растительные и микробные экстракты и пр.). Обнаружено, что в геноме бифидобактерий содержатся гены, которые специализируются на ферментации и метаболизме пребиотиков (олигосахаридов) [36];
- **синбиотики** – физиологически функциональные пищевые ингредиенты, включающие в себя комбинацию пребиотиков и пробиотиков (пробиотических бактерий вместе со стимулирующим их размножение субстратом), которая обладает свойством взаимного усиливающего положительного воздействия на физиологические функции и процессы;
- **метабиотики** – полезные метаболитические продукты пробиотических бактерий, которые способствуют росту полезной и подавлению вредной микрофлоры.

Первое клиническое исследование было проведено в 2011 году и показало, что у пациентов с БП и хроническим запором, которым в течение 5 недель давали ферментированное молоко, содержащее *Lactobacillus casei shirota*, улучшалась консистенция стула и уменьшались вздутие и боли в животе [38]. Исследование 2016 года показало, что немолочные продукты в форме таблеток также способны уменьшать боль и вздутие живота у пациентов с БП: в исследовании использовались пробиотики (таблетка, содержащая 60 мг молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium infantis*), принимаемые в течение 3 месяцев [39]. В недавнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании изучались эффекты пробиотического продукта в форме капсул, содержащих *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus onus*.

Исследовались клинические и биохимические профили (включая метаболитические параметры) при БП [40]. Прием пробиотика в течение 12 недель привел к положительной динамике при оценке по шкале MDS-UPDRS (унифицированная рейтинговая шкала БП), оценке метаболитических параметров С-реактивного белка (hs-CRP), глутатиона в крови (GSH), малонового диальдегида (MDA) и инсулина. Кроме того, это исследование продемонстрировало, что потребление пробиотиков снижает уровень инсулина и резистентность к нему и повышает чувствительность к инсулину по сравнению с плацебо. Одним из основных ограничений этого исследования является отсутствие анализа фекальных бактерий до и на фоне приема пробиотика.

Пребиотические волокна оказывают благотворное влияние на иммунную функцию, моторику кишечника и запоры, что важно для предотвращения воспаления в ЭНС и симптомов, связанных с ЖКТ при БП. Показано, что пребиотики повышают уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в зубчатой извилине гиппокампа у крыс [41]. BDNF имеет огромное значение для защиты нейронов, их выживания и нейропластичности [42]. Таким об-

разом, пребиотические добавки могут иметь некоторое нейропротекторное влияние. Кроме того, с помощью пребиотических волокон можно повлиять на фекальное микробное сообщество, которое при БП показывает низкую распространенность бактерий, продуцирующих бутират SCFA (короткоцепочечные жирные кислоты) [43, 44]. Эта масляная кислота особенно важна для здоровья кишечника, она является основным источником энергии клеток, оказывает противораковое и противовоспалительное действие.

Синбиотики оказывают благотворное влияние на иммунную функцию, дисбактериоз и функцию кишечника, которые имеют отношение к БП. Так, клиническое исследование показало, что пробиотик *Lactobacillus salivarius* способен уменьшать маркеры воспаления у здоровых людей, а его сочетание с пребиотиками оказывает еще более выраженный эффект [45].

В 2016 году было проведено (NCT02459717) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с БП и запором, диагностированным согласно Римским критериям III пересмотра, в котором тестировалось 4-недельное ежедневное потребление кисломолочного продукта, содержащего несколько пробиотических штаммов и волокна пребиотика. Первичной конечной точкой эффективности было увеличение числа полных движений кишечника (CBMs) в неделю, и результаты показали ослабление запора у пациентов с БП сравнительно с плацебо [39]. Известно, что запор сильно снижает качество жизни пациентов с БП [46], поэтому новые эффективные варианты лечения являются ценной клинической находкой.

Однако необходимо отметить, что в нескольких клинических работах сообщается о связи между потреблением молочных продуктов и повышенным риском БП [47, 48]. Потенциальные побочные эффекты, связанные с длительным употреблением кисломолочных продуктов в сочетании с пробиотиками, до сих пор не известны. Кроме того, мы не знаем, может ли облегчение запора в связи с применением пробиотиков замедлять прогрессирование БП, и если да, то в какой степени. Двухлетнее исследование,

в котором изучалась взаимосвязь дисбактериоза кишечника с прогрессированием БП [49], показало, что общее количество интестинальных бактерий снижается по мере прогрессирования заболевания (брался 2-летний период) (рассматривались *Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis*). Причем низкие показатели *Bifidobacterium* и *Bacteroides fragilis* в начале исследования были связаны с ухудшением показателей шкалы UPDRS I, а также с ухудшением в отношении галлюцинаций и (или) бредовых состояний через 2 года. Аналогичным образом низкие показатели *B. fragilis* в начале исследования были связаны с ухудшением мотивации (инициативы) через 2 года. Авторы делают вывод, что временные профили снижения количества бактерий, вероятно, отличаются в зависимости от вида бактерий, а также в зависимости от прогрессирования нейродегенерации, и что эти данные могут быть использованы для прогноза скорости прогрессирования БП.

В последние годы были разработаны и включены в медицинскую практику биологически активные пищевые добавки, в состав которых включены низкомолекулярные соединения клеточных компонентов пробиотических бактерий, их метаболиты и регуляторные соединения. Они получили название «метабиотики» (метаболитные пробиотики, постбиотики, биологические лекарства, фармабиотики). Эти препараты являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов, и (или) их метаболитов, и (или) сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой. Метабиотики способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные и (или) поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической микробиоты организма-хозяина. Преимуществами метабиотиков в сравнении с пробиотиками на основе живых организмов являются известная химическая структура, четкие мишени приложения, возможность дозирования и контроля безопасности, более длительный период сохранности. Кроме того, метабиотики лучше абсорбируются, метаболизируются, распределя-

ются по организму, тканям и органам, а также быстрее и в большей степени элиминируются из организма [50]. Эффективность метабиотиков в лечении дисбиоза кишечной микрофлоры при БП еще предстоит изучить.

Накопленные данные подтверждают вклад взаимодействия кишечника и мозга [51] и роль дисбиоза [52] в развитие БП. Здоровая кишечная микробиота может потенциально снизить риск развития некоторых заболеваний человека, в частности БП [53]. Отложение альфа-синуклеина при БП может начинаться в ЭНС и распространяться в ЦНС путем транс-синаптической передачи от клетки к клетке. Индукция провоспалительной среды в условиях дисбактериоза может также направлять сигналы в головной мозг системно и через дисфункциональный гематоэнцефалический барьер [54]. Следовательно, дисбаланс в иммунной системе хозяина может быть ответственен, по крайней мере, частично за моторные и немоторные симптомы БП. Это новое понимание патогенеза БП стимулирует поиск новых ранних биомаркеров и новых стратегий лечения и профилактики данного заболевания. Среди вариантов коррекции дисбиоза кишечника были исследованы пробиотики, пребиотики и синбиотики. Изучалось их влияние на дисфункцию ЖКТ, всасывание леводопы, побочные эффекты противопаркинсонических лекарств, а также на возникновение и прогрессирование нейродегенеративного процесса. Данные как доклинических, так и клинических исследований показывают, что микробиота кишечника может прямо или косвенно изменять нейробиологию мозга с помощью различных механизмов, включая нервные, иммунные и эндокринные процессы. Для достижения оптимального результата в лечении нейродегенеративных заболеваний, включая БП, требуется комбинированная индивидуально подобранная терапия, которая должна начинаться на максимально ранней стадии нейродегенеративного процесса.

Список литературы

1. Fasano A., Visanji N.P., Liu L.W.C., Lang A.E., Pfeiffer R.F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 625–639.

2. Jost W. H. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J. Neurol. Sci.* 2010; 289: 69–73.
3. Pfeiffer R. F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 2011; 17: 10–15.
4. Savica R., Carlin J. M., Grossardt B. R., Bower J. H., Ahlskog J. E., Maraganore D. M., Bharucha A. E., Rocca W. A. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology.* 2009; 73: 1752–1758.
5. Abbott R. D., Petrovitch H., White L. R., Masaki K. H., Tanner C. M., Curb J. D., Grandinetti A., Blanchette P. L., Popper J. S., Ross G. W. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2001; 57: 456–462.
6. Chen H., Zhao E. J., Zhang W., Lu Y., Liu R., Huang X., Ciesielski-Jones A. J., Justice M. A., Cousins D. S., Peddada S. Meta-analyses on prevalence of selected Parkinson's nonmotor symptoms before and after diagnosis. *Transl. Neurodegener.* 2015; 4: 1.
7. Gao X., Chen H., Schwarzschild M. A., Ascherio A. A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 174: 546–551.
8. Ponsen M. M., Stoffers D., Twisk J. W. R., Wolfers E. C., Berendse H. W. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2009; 24: 1060–1065.
9. Clairembault T., Leclaire-Vinsonneau L., Neunlist M., Derkinderen P. Enteric glial cells: new players in Parkinson's disease? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2015; 30: 494–498.
10. Kiebert K., Wunderle K. B. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2013; 28: 8–13.
11. Mulak A., Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 10609–10620.
12. Pan-Montojo F., Anichtchik O., Deney Y., Knels L., Pursche S., Jung R., Jackson S., Gille G., Spillantini M. G., Reichmann H., Funk R. H. W. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS ONE.* 2010; 5.
13. Borre Y. E., Moloney R. D., Clarke G., Dinan T. G., Cryan J. F. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 817: 373–403.
14. Grenham S., Clarke G., Cryan J. F., Dinan T. G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.* 2011; 2: 94.
15. Rhee S. H., Pothoulakis C., Mayer E. A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6: 306–314.
16. Braak H., De Vos R. A. I., Bohl J., Del Tredici K. Gastric-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci. Lett.* 2006; 396: 67–72.
17. Shannon K. M., Keshavarzian A., Dodiya H. B., Jakate S., Kordower J. H. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's Disease? Evidence from 3 cases. *Mov. Disord.* 2012; 27: 716–719.
18. Shannon K. M., Keshavarzian A., Mutlu E., Dodiya H. B., Daian D., Jaglin J. A., Kordower J. H. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2012; 27: 709–715.
19. Braak H., Rüb U., Gai W. P., Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J. Neural Transm.* 2003; 110: 517–536.
20. Hawkes C. H., Del Tredici K., Braak H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1170: 615–622.
21. Hawkes C. H., Del Tredici K., Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 2010; 16: 79–84.
22. Klingelhoefer L., Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease – the gut-brain axis and environmental factors. *Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11: 625–636.
23. Guan J., Pavlovic D., Dalkie N., Waldvogel H. J., O'Carroll S. J., Green C. R., Nicholson L. F. B. Vascular degeneration in Parkinson's disease. *Brain Pathol. Zur. Switz.* 2013; 23: 154–164.
24. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor-fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain J. Neurol.* 2000; 123 (Pt 11): 2297–2305.
25. Lee H. M., Koh S.-B. Many faces of Parkinson's disease: non-motor symptoms of Parkinson's disease. *J. Mov. Disord.* 2015; 8: 92–97.
26. Poewe W., Antonini A., Zijlman J. C., Burkhart P. R., Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin. Interv. Aging.* 2010; 5: 229–238.
27. Postuma RB, Gagnon J-F, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord.* 2013; 28: 597–604.
28. Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P. Pathological-synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol.* 2016; 79: 940–949.
29. Svensson E, Horv'ath-Puh'o E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, Sørensen HT. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2015; 78: 522–529.
30. Liu B, Fang F, Pedersen NL, Tillander A, Ludvigsson JF, Ekblom A, Svenningsson P, Chen H, Karin W. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology* 88, 2017, 1996–2002.
31. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EMM. Techniques used to characterize the gut microbiota: A guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9: 312–322.
32. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464 (7285): 59–65.
33. Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of colonic bacterial composition in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases. *Nutrients.* 2018; 10: 708.
34. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Witting-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell.* 2016; 67: 1469–1480.
35. Chen SG, Stribinskis V, Rane MJ, Demuth DR, Gzali E, Roberts AM, Jagadapillai R, Liu R, Choe K, Shivakumar B, Son F, Jin S, Kerber R, Adame A, Masliah E, Friedland RP. Exposure to the functional bacterial amyloid protein curli enhances alpha-synuclein aggregation in aged Fischer 344 rats and *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep.* 2016; 6: 34477.
36. Filip Scheperjans, Velma Aho, Pedro A. B. Pereira, Kaisa Koskinen, et al. Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype. *Movement Disorders.* 2015; Vol. 30, No. 3: 350–358.
37. Jeffrey M. Boertien, Pedro A. B. Pereira, Velma T. E. Aho, Filip Scheperjans. Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Parkinson's Disease.* 2019.
38. Cassani E., Privitera G., Pezzoli G., Pusani C., Madio C., Iorio L., Barichella M. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2011; 117–121.
39. Barichella M., Pacchetti C., Bolli C., Cassani E., Iorio L., Pusani C., Pinelli G., Privitera G., Cesari L., Faierman S. A., et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology.* 2016; 87: 1274–1280.
40. Tamtaji O. R., Taghizadeh M., Daneshvar Kakhaki R., Kouchaki E., Bahmani F., Borzabadi S., Oryan S., Mafi A., Asemi Z. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* 2019; 38: 1031–1035.
41. Savignac H. M., Corona G., Mills H., Chen L., Spencer J. P., Tzortzis G., Burnet P. W. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem. Int.* 2013; 63: 756–764.
42. Numakawa T., Suzuki S., Kumamaru E., Adachi N., Richards M., Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol. Histo-pathol.* 2010; 25: 237–258.
43. Keshavarzian A., Green S. J., Engen P. A., Voigt R. M., Naqib A., Forsyth C. B., Mutlu E., Shannon K. M. Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2015; 30: 1351–1360.
44. Unger M. M., Spiegel J., Dillmann K. U., Grundmann D., Philippot H., Burmann J., Fassbender K., Schwierz A., Schafer K. H. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat. D.* 2016; 32: 66–72.
45. Rajkumar H., Kumar M., Das N., Kumar S. N., Challa H. R., Nagpal R. Effect of Probiotic Lactobacillus salivarius UBL S22 and Prebiotic Fructo-oligosaccharide on Serum Lipids, Inflammatory Markers, Insulin Sensitivity, and Gut Bacteria in Healthy Young Volunteers: A Randomized Controlled Single-Blind Pilot Study. *J. Cardiovasc. Pharm.* 2015; 20: 289–298.
46. Yu Q. J., Yu S. Y., Zuo L. J., Lian T. H., Hu Y., Wang R. D., Piao Y. S., Guo P., Liu L., Jin Z., et al. Parkinson disease with constipation: Clinical features and relevant factors. *Sci. Rep. UK.* 2018; 8: 567.
47. Chen H. L., O'Reilly E., McCullough M. L., Rodriguez C., Schwarzschild M. A., Calle E. E., Thun M. J., Ascherio A. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2007; 165: 998–1006.
48. Hughes K. C., Gao X., Kim I. Y., Wang M. L., Weisskopf M. G., Schwarzschild M. A., Ascherio A. Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2017; 89: 46–52.
49. Minato T., Maeda T., Fujisawa Y., Tsuji H., Nomoto K., Ohno K., Hirayama M. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. *PLoS ONE.* 2017; 12.
50. Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б., Ардастка М. А., Синица А. В., Захарченко М. М. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; Выпуск 151, № 3.
51. Santos S. F., de Oliveira H. L., Yamada E. S., Neves B. C., Pereira A. The Gut and Parkinson's Disease – A Bidirectional Pathway. *Front. Neurol.* 2019; 10.
52. Sun M. F., Shen Y. Q. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Res. Rev.* 2018; 45: 53–61.
53. Kho Z. Y., Lal S. K. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1835.
54. Perez-Pardo P., Kliest T., Dodiya H. B., Broersen L. M., Garssen J., Keshavarzian A., Kraneveld A. D. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Eur. J. Pharm.* 2017; 817: 86–95.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тютин Р. Р., Пилипович А. А., Голубев В. Л., Данилов А. Б. Микробиота и болезнь Паркинсона (обзор). Медицинский алфавит. 2020; (1): 10–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-10-14>

For citation: Tyutina R. R., Pilipovich A. A., Golubev V. L., Danilov A. B. Microbiota and Parkinson's disease (overview). Medical alphabet. 2020; (1): 10–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-10-14>



Клинико-диагностический подход к пациенту с головокружением

А. Л. Гусева, к.м.н., доцент¹

С. А. Макаров, ассистент кафедры²

Г. М. Дюкова, д.м.н., проф.³

В. Л. Голубев, д.м.н., проф. кафедры²



А. Л. Гусева



С. А. Макаров



Г. М. Дюкова



В. Л. Голубев

¹Кафедра оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (РНИМУ) Минздрава России, г. Москва

²Кафедра нервных болезней института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Clinical and diagnostic approach to patient with vertigo and dizziness

A. L. Guseva, S. A. Makarov, G. M. Dyukova, V. L. Golubev

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Moscow, Russia

Резюме

Диагностика головокружения остается нетривиальной задачей в практике врача любой специальности. В статье приведен диагностический алгоритм при обследовании пациента с головокружением. Проводится разбор основных симптомов, входящих в субъективное ощущение головокружения пациентом: вращательного (системного) головокружения – вертиго, предобморочного состояния, неустойчивости и шаткости при ходьбе и неспецифического (несистемного) головокружения. Анализируются возможные заболевания, сопровождающиеся каждым из симптомов, а также методики их подтверждения при помощи клинической и инструментальной диагностики. Обсуждаются особенности жалоб при периферических вестибулопатиях (доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении, болезни Меньера, вестибулярном нейроните, двусторонней вестибулопатии и др.), центральных вестибулопатиях (инсульт и др.) и функциональном головокружении, а также основные принципы терапии этих заболеваний.

Ключевые слова: головокружение, нарушение равновесия, предобморочное состояние, функциональное головокружение, беттагистин.

Summary

Diagnosis of vertigo and dizziness is a difficult challenge in various fields of medicine practice. In the article the diagnostic algorithm for the patient with dizziness and vertigo is presented. The main signs and symptoms (vertigo, nonspecific dizziness, disequilibrium, and presyncope), which are included in the subjective feeling of dizziness are analyzed. Possible diseases, accompanied with these symptoms, their clinical and instrumental evaluation are discussed. Special aspects of the complaints in peripheral vestibular disorders (benign paroxysmal positional vertigo, Meniere's disease, vestibular neuritis, bilateral; vestibulopathy, etc.), central vestibular disorders (stroke, etc.), functional dizziness are overviewed and main principals of their treatment are presented.

Key words: vertigo, dizziness, disequilibrium, presyncope, functional dizziness, betahistine.

Диагностика головокружения остается нетривиальной задачей в практике врача любой специальности. Под жалобами на головокружение может скрываться множество состояний пациента, являющихся симптомами различных заболеваний. Эпидемиологические исследования, проведенные в клиниках различного профиля в разных странах, обнаруживают примерно следующее распределение головокружения: 40 % приходится на периферические вестибулопатии (доброкачественное пароксизмальное пози-

ционное головокружение [ДППГ], болезнь Меньера, вестибулярный нейронит и др.), 10–15 % – на поражение ЦНС (ОНМК, мигрень и др.), 15–20 % – на психические и поведенческие расстройства, 20–25 % составляют заболевания других органов и систем, а 10 % остаются недиагностированными [1–4]. Среди пожилых пациентов доля головокружения, связанного с центральными вестибулярными поражениями, возрастает до 20 %, в первую очередь за счет пациентов, перенесших инсульт [5].

Жалуясь на головокружение, пациент может иметь в виду различные неприятные ощущения, которые условно можно разделить на подтипы: 1) вращательное (системное) головокружение; 2) неспецифическое (несистемное) головокружение, проявляющееся нечеткостью зрения, дискомфортом при поворотах головы, ощущением дереализации; 3) неустойчивость и шаткость при ходьбе, 4) предобморочное состояние. В амбулаторной практике описание пациентом субъективных ощущений, испытываемых при головокружении,

является важнейшим фактором для выявления его этиологии. Расспрос о характере головокружения должен включать открытые вопросы, на которые пациенту приходится давать развернутые ответы. Хорошо зарекомендовал себя прием с просьбой описать беспокоящие пациента симптомы, не используя слово «головокружение». В некоторых случаях врач может предложить варианты возможных симптомов, например: «у вас потемнело в глазах, и вы почти потеряли сознание?», «можете ли вы во время головокружения четко видеть окружающие предметы при движении?», «отмечали ли вы движение или покачивание предметов перед глазами во время головокружения?» Из дополнительных обязательными являются вопросы о характере и типе течения заболевания, факторах, вызывающих (триггерах) и усиливающих (аггавирующих) головокружение, сопутствующих симптомах. Следует учитывать возраст пациента, сопутствующие заболевания и принимаемые им медицинские препараты [6].

Клиническое обследование, включающее отоневрологические тесты, как правило, подтверждает предварительный диагноз, поставленный на основе сбора жалоб и анамнеза. Наиболее информативными тестами, по мнению ряда исследователей, являются позиционные тесты, тест на ортостатическую гипотензию, оценка изменений пульса, исследование походки, тесты на выявление явного и скрытого нистагма, а также тест Хальмаги [7, 8]. В случае недостаточности этих тестов может потребоваться инструментальное исследование с применением МРТ, УЗИ сосудов головы, видеонисагмографии, калорической пробы, видеоимпульсного теста или вращательной пробы [9, 10].

В статье представлены особенности диагностической тактики у пациентов с преимущественными жалобами на четыре наиболее частых типа головокружения: вращательное (системное) головокружение; несистемное головокружение; неустойчивость при ходьбе; предобморочное состояние.

Вращательное или системное головокружение

В англоязычной литературе такой тип принято называть вертиго (vertigo), в то время как в русской язычной литературе этот термин распространен значительно меньше. Под вертиго понимают иллюзорное ощущение движения окружающих предметов перед глазами пациента или самого пациента относительно окружающего пространства. Помимо привычной характеристики вращения пациент может рассказывать о подергивании картинки перед глазами и невозможности четко видеть предметы, расфокусировке зрения и даже о двоении. Такое яркое характерное ощущение мнимого движения является результатом наличия у пациента нистагма, медленная фаза которого в результате непроизвольного сочетанного движения глаз обеспечивает ощущение смещения окружающих предметов, на которых фокусируется взгляд, при этом быстрая фаза из-за ее скорости просто не успевает оставить осознанный зрительный образ. В абсолютном большинстве случаев наличие вращательного головокружения свидетельствует об остро возникшей межлабиринтной асимметрии. Это может случиться в результате: 1) одностороннего периферического поражения лабиринта (вестибулярный нейронит, лабиринтит, болезнь Меньера); 2) вестибулярного нерва (перелом пирамиды височной кости); 3) остро возникшей патологии центральных вестибулярных ядер ствола или вестибулярных центров мозжечка (ОНМК). Во врачебном сообществе сформировалось не совсем верное приравнивание любого вращательного головокружения к проявлениям периферической вестибулопатии, в то же время недостаточное указание пациента на вращательный характер головокружения совершенно не исключает исключительно лабиринтной патологии [11]. И наоборот, некоторые пациенты с пресинкопальными состояниями вазовагального и кардиологического генеза описывают свои симптомы в виде ощущения вращательного головокружения [12].

В диагностике причин головокружения очень важны такие характе-

ристики, как изменения его течения во времени, наличие триггеров и аггавирующих факторов. По данным V.A. Stanton *et al.* [13], если врачи их не учитывали, а опирались на субъективные ощущения пациента при головокружении, количество ошибок в постановке диагноза значительно возрастало.

Вращательное головокружение в большинстве случаев сохраняется не больше недели, максимум двух, постепенно теряя интенсивность. Это связано с тем, что даже если функция лабиринта или вестибулярного нерва стойко утрачена, межлабиринтная асимметрия в покое нивелируется механизмами центральной компенсации [14]. В случае если больной жалуется на постоянное головокружение, необходимо уточнить, что он имеет в виду, так как иногда под этим понимаются часто рецидивирующие приступы головокружения с бессимптомными промежутками, что может наблюдаться и при периферической патологии, например при ДППГ или болезни Меньера.

При оценке *характера симптомов* удобнее всего следовать рекомендациям Общества Барани [6, 15], которое предлагает выделять три типа синдрома по течению головокружения: острый синдром, проявляющийся остро возникшим выраженным приступом длительно сохраняющегося головокружения, характерный для таких заболеваний, как вестибулярный нейронит и инсульт; рецидивирующий (приступообразный) синдром, проявляющийся приступами головокружения, чередующимися со «светлыми» промежутками, во время которых головокружение отсутствует или значительно уменьшается, что характерно для болезни Меньера, вестибулярной мигрени, ДППГ; хронический синдром, проявляющийся постоянными симптомами головокружения той или иной степени выраженности, что может наблюдаться при функциональном (психогенном) головокружении, патологии мозжечка и декомпенсированной односторонней лабиринтопатии.

В ряде случаев наличие и особенности *провоцирующих головокружение факторов – триггеров* могут иметь первостепенное значение в диагностике, определяя необходимые

для окончательного подтверждения диагноза инструментальные обследования. Так, возникновение приступа головокружения при изменении положения головы и тела может указывать на ДППГ или ортостатическую гипотензию. Для проведения дифференциального диагноза между этими состояниями необходимо оценить возникновение приступов головокружения при вставании пациента из положения лежа. Выявив снижение артериального давления при вставании, следует думать об ортостатической гипотензии. Уточнив у пациента данную особенность головокружения, особое внимание при обследовании следует уделить позиционным тестам (тесту Dix-Hallpike и roll-тесту) [16]. Ассоциация приступов головокружения с повышением громкости звуков, а также повышением давления в среднем ухе или внутричерепным давлением при кашле, чихании, натуживании может указывать на фистулу полукружного канала, что возможно при хроническом среднем отите и синдроме Минора и требует назначения КТ височных костей и вызванных вестибулярных миогенных потенциалов [17]. Указание пациентом на временную связь возникновения приступов с нарушением режима дня, эмоциональным перенапряжением или употреблением в пищу некоторых продуктов может требовать дифференциальной диагностики между болезнью Меньера и вестибулярной мигренью, при этом повышается значимость сопутствующих головокружению симптомов (головной боли или нарушения слуха) [18].

Агграврующие факторы головокружения отличаются от триггеров тем, что они усиливают уже имеющееся головокружение, а не провоцируют его возникновение при изначальном отсутствии симптомов. Для вращательного головокружения к таким факторам относится любое движение, связанное с поворотом головы. В связи с этим пациенты во время периферического вращательного головокружения (приступ болезни Меньера, ранняя стадия вестибулярного нейронита) стремятся лечь, зафиксировав голову, и не двигаться до ослабления симптомов. Если пациент не отмеча-

ет ухудшения симптомов при движении головы, можно думать о наличии у него другого типа головокружения, а не вертиго.

Помимо основной жалобы на головокружение, у пациента могут выявляться *сопутствующие симптомы*, характер которых должен уточняться, а также подтверждаться при последующем клиническом обследовании.

Поскольку при жалобах на вращательное головокружение подразумевается наличие *нистагма*, должна быть проведена оценка наличия нистагменных реакций как при фиксации взора, так и при отсутствии фиксации, то есть в очках Френзеля. Выявление нистагма соответственно закону Александра будет подтверждать периферический генез головокружения, в то время как несодружественные движения глаз, вертикальный, косой, исключительно ротаторный нистагм, а также другие патологические разновидности нистагма будут указывать на его центральный генез. С целью повышения диагностической значимости для исследования нистагма могут быть использованы видеонистагмоскопия или видеонистагмография [19, 20]. При некоторых заболеваниях нистагм может быть объективно зафиксирован только при провокационных тестах. Например, нистагм при ДППГ возникает в процессе выполнения позиционных тестов, при синдроме Минора – при пробе Вальсальвы и (или) предъявлении громких звуков (симптом Тулио), при ограниченном лабиринтите и хроническом гнойном среднем отите – при прессорной пробе.

Сопутствующие жалобы на *снижение слуха и шум в ушах* также могут иметь большое значение для постановки диагноза. Флюктуирующие слуховые симптомы (снижение слуха, шум в ушах) могут быть подтверждены простым в исполнении тестом оценки разговорной и шепотной речи и камертонами тестами. В последующем такой пациент должен быть направлен на тональную пороговую аудиометрию, по данным которой выявление низко- и среднечастотной сенсоневральной тугоухости является одним из диагностических критериев достоверной болезни Меньера [21].

Сопутствующая *головная боль* может указывать на вестибулярную мигрень как причину головокружения. В соответствии с клиническими критериями вестибулярной мигрени головная боль мигренозного характера, фото- или фонофобия должны сопутствовать головокружению в половине случаев. Помимо этого, головная боль и головокружение могут возникать у пациента как отдельные симптомы, не совпадающие по времени [22, 23].

Особое внимание при обследовании пациента с головокружением следует уделять *симптомам поражения ЦНС*, которые являются «красными флагами» центральной вестибулопатии. Выраженная атаксия при ходьбе, значительные координаторные нарушения, непрекращающаяся рвота, двоение, потеря зрения, дизартрия, онемение лица и тела, слабость в конечностях требуют тщательного неврологического осмотра, а при необходимости назначения методов нейровизуализации для выявления очага поражения в ЦНС. Особое внимание следует уделять признакам поражения черепных нервов, синдрому Горнера, двигательным и чувствительным расстройствам, а также патологическим рефлексам [24]. Тем не менее отсутствие неврологических симптомов поражения ЦНС и данных за очаговое поражение при МРТ-исследовании не полностью исключает поражение ЦНС, особенно в первые 72 часа ОНМК. В таких случаях необходимо руководствоваться батареей клинических тестов, включающих оценку характера нистагма, тест Хальмаги и тест с попеременным прикрытием глаз (cross cover test) на выявление косой девиации по вертикали [25].

Препаратом выбора при лечении периферических и центральных вестибулярных расстройств является бетагистин дигидрохлорид (Бетасерк). Фармакологические эффекты препарата обусловлены его взаимодействием в качестве агониста с Н1-рецепторами сосудистой полоски внутреннего уха [26] и в качестве антагониста с Н3-рецепторами вестибулярных ядер ствола мозга [27]. Кроме этого, бетагистин может проникать через гематоэнцефалический

барьер, взаимодействовать с нейронами, обладающими гистаминовыми рецепторами и представленными в вентромедиальном ядре гипоталамуса, таламусе и мозговой коре, а также значимо увеличивать церебральный кровоток [28]. Также было выявлено положительное воздействие бетажистина на вестибулярную компенсацию при односторонней острой вестибулопатии у экспериментальных животных за счет увеличения высвобождения гистамина в вестибулярных и туберомамиллярном ядрах и стимуляции нейропластичности [29].

Оптимальная суточная дозировка Бетасерка составляет 48 мг: по 24 мг дважды в день, длительность приема зависит от типа вестибулопатии. Так, при центральных вестибулопатиях, болезни Меньера и в период компенсации вестибулярного нейронита курс может составлять до 6 месяцев, в то время как при ДППГ бетажистин назначается на время проведения репозиционных маневров и в течение недели после этого при сохранении резидуального головокружения [30].

За последние годы проведено большое количество рандомизированных сравнительных исследований, посвященных его применению у пациентов с головокружением как центрального, так и периферического генеза. Их результаты подтверждают положительный эффект стандартной терапии бетажистином, отсутствие взаимодействия с другими препаратами, высокий профиль безопасности и хорошую переносимость [31–34].

Пресинкопальные состояния (пресинкопе) представляют собой продромальные явления перед обмороком (синкопе) или предобморочное состояние. Пресинкопе встречается гораздо чаще, чем сам обморок, обычно длится от нескольких секунд до нескольких минут и в классическом варианте описывается пациентом как состояние, близкое к потере сознания. Однако когда симптомы не столь выражены, описание будет не таким ясным. Пациент может сообщать о дурноте, слабости, потливости, тошноте, чувстве жара, нечеткости зрения, иногда переходящей в слепоту. Окружающие могут отмечать выраженную блед-

ность пациента, а сам предобморочное состояние обычно возникает в положении стоя или сидя, крайне редко – лежа [35]. В случае если подобные симптомы возникают лежа, в первую очередь надо исключить нарушения сердечного ритма и проводимости, а не гипотензию. Нередко у таких пациентов среди сопутствующих заболеваний имеются заболевания сердца, включая аритмии (тахии- или брадиаритмию), ИБС, застойную сердечную недостаточность [36]. Нередко пациент дополнительно сообщает об ощущении сильного сердцебиения, дискомфорта в груди, тяжести при дыхании, однако последнее может быть характерно как для предобморочного состояния, так и тревожного состояния. Определение причин и обследование пациента с симптомами пресинкопального состояния такое же, как при синкопе. По статистике, самыми частыми причинами предобморочного состояния являются ортостатическая гипотензия, аритмия и вазовагальные реакции [37].

Неустойчивость и шаткость при ходьбе проявляются ощущением неуверенности и неустойчивости, возникающим, прежде всего, при движении. Этот симптом является частым спутником хронического головокружения, оказывая значительное негативное влияние на качество жизни, особенно у пожилых пациентов [38, 39].

Неустойчивость при ходьбе может быть результатом разных заболеваний, как соматических (заболевания суставов, скелетных мышц и связок, нарушения зрения, состояния после переломов костей ног и пр.), так и неврологических (периферические нейропатии, поражения мозжечка, ортостатическая гипотензия при дегенеративных заболеваниях ЦНС и пр.) [40–42].

Жалобы на постоянную неустойчивость при ходьбе характерны для двусторонней вестибулопатии и некомпенсированной односторонней периферической вестибулопатии. При некомпенсированной форме односторонней вестибулопатии, например вестибулярного нейронита, неустойчивость непостоянная и особенно беспокоит пациента при плохой освещенности и выполнении сложных

движений [43]. Периферический вестибулярный дефицит в таком случае, помимо клинических тестов (тест Хальмаги, тест нистагма), должен подтверждаться такими инструментальными методиками, как видеоимпульсный тест, калорическая проба или вращательная проба [43, 44].

Неспецифическое несистемное головокружение

Такой тип головокружения пациент практически всегда затрудняется описать в деталях. Обычно он настаивает на короткой фразе «кружится голова», что вынуждает врача предлагать разные варианты возможных ощущений от вращения до потери сознания.

Нередко причиной таких неспецифических симптомов оказываются психические расстройства. Этот вариант хронического головокружения, не имеющий в основе органической причины, в разных отоневрологических школах получал различные названия. Среди терминов, характеризующих это состояние, в литературе встречаются понятия психогенного головокружения, постурального фобического головокружения, функционального головокружения, хронического субъективного головокружения и пр., авторы которых указывают доминирующие триггеры для развития каждого из синдромов [10]. В 2017 году вышел консенсусный документ Общества Барани, сделавшего попытку объединить эти состояния под термином «персистирующее постурально-перцептивное головокружение» (ПППГ) и разработать максимально четкие критерии для постановки этого диагноза [9]. Немаловажным пунктом разработанных критериев является необходимая для постановки диагноза ПППГ длительность течения симптомов неспецифического головокружения – не менее 3 месяцев. Таким образом, пациенты, имеющие в течение недостаточно длительного времени все симптомы ПППГ, остаются без диагноза. В связи с этим в нашей клинической практике при наблюдении пациента с развивающимся субъективным хроническим головокружением мы ставим предварительный диагноз функционального головокружения, подчеркивая

его доброкачественный и обратимый характер [10]. ПППГ также было включено в предварительную версию МКБ-11 [45]. По данным К. Kroenke *et al.* [7], примерно у четверти таких пациентов с субъективным хроническим головокружением диагностируется выраженная депрессия, у четверти – генерализованное тревожное или паническое расстройство, а у остальных – соматоформное расстройство, алкогольная зависимость и (или) личностное расстройство. По данным С. Lahmann *et al.* [46], среди пациентов с ПППД преобладают панические, фобические, соматоформные и аффективные расстройства, а в 42,5 % случаев психические расстройства сочетаются с вестибулопатией центрального и периферического генеза, утяжеляя их течение. Лечение головокружения этой этиологии включает психотерапевтические техники, вестибулярную реабилитацию и назначение антидепрессантов группы СИОЗС и СИОЗСН, причем в ряде случаев наиболее эффективными оказываются различные сочетания этих подходов [10, 45].

Несистемное головокружение может быть ассоциировано с гипервентиляцией, испытываемой пациентом в легкой стрессовой ситуации. Головокружение при гипервентиляции часто возникает на фоне тревожности или депрессии, при этом клинически развивается медленно (в течение 20 минут и более) и также медленно проходит. Пациент может не отмечать и не жаловаться на нехватку воздуха и чувство удушья, характерные для панических атак, так как гипервентиляция обычно слабо выражена [47].

Некоторые заболевания, сопровождающиеся хронической болью, например фибромиалгия, также могут сочетаться с неспецифическим головокружением [48]. Кроме того, неспецифическое головокружение часто является сопутствующим симптомом травмы головы и хлыстовой травмы [49, 50]. Эпизоды гипогликемии в ряде случаев могут манифестировать несистемным головокружением, которое расценивается пациентами как основной симптом возникшего состояния [51]. Не следует забывать,

что несистемное головокружение может возникнуть в результате приема большого количества лекарственных средств (полипрагмазия), слишком быстрое увеличение дозы некоторых препаратов, особенно действующих на ЦНС, а также быть побочным эффектом препаратов, используемых для лечения различных заболеваний. В этом случае отмена препарата или коррекция его дозы приводит к купированию или значительному уменьшению симптомов головокружения [52].

Основной проблемой диагностики неспецифического (несистемного) головокружения является отсутствие клинических или инструментальных тестов с подтвержденной диагностической значимостью. Классический отоневрологический осмотр, даже подкрепленный рядом инструментальных тестов, не выявляет патологии, подтверждая сохранность функционирования центрального и периферического звеньев вестибулярной системы. В связи с этим диагноз базируется на отрицательной диагностике органического поражения и выявлении характерных особенностей вышеперечисленных состояний.

В заключение необходимо подчеркнуть, что сбор жалоб, анамнеза, оценка клинического течения, триггеров, аггравирующих факторов и сопутствующих симптомов играет чрезвычайно важную роль в определении предварительного диагноза и дифференциально-диагностического ряда возможных заболеваний, явившихся причиной головокружения. Однако клиническое и инструментальное отоневрологическое обследование являются обязательным этапом выявления наличия и характера вестибулярного поражения.

Список литературы

1. Spiegel R. *et al.* Dizziness in the emergency department: an update on diagnosis // *Swiss Med. Wkly.* 2017. Vol. 147, December. P. w14565.
2. Bösner S. *et al.* Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom dizziness in primary care – A systematic review // *BMC Fam. Pract.* 2018. Vol. 19, N 1. P. 1–13.
3. Neuhauser H. K. The epidemiology of dizziness and vertigo // *Handbook of Clinical Neurology.* 1st ed. Elsevier B. V., 2016. Vol. 137. 67–82 p.
4. Замерград М. В. Особенности головокружения в пожилом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015; 115 (6): 3–8.

5. Pan Q. *et al.* Diagnosis of Vertigo and Dizziness Syndromes in a Neurological Outpatient Clinic // *Eur. Neurol.* 2018. Vol. 79, N 5–6. P. 287–294.
6. Bisdorff A. R., Staab J. P., Newman-Toker D. E. Overview of the International Classification of Vestibular Disorders // *Neurol. Clin.* 2015. Vol. 33, N 3. P. 541–550.
7. Kroenke K. *et al.* Causes of persistent dizziness. A prospective study of 100 patients in ambulatory care // *Ann. Intern. Med.* 1992. Vol. 117, N 11. P. 898–904.
8. Кунельская Н. А., Лучихин А. А., Гусева А. А., Довлатова Е. А., Чистов С. Д. // Чувствительность, специфичность и прогностическая значимость статокординаторных и статокинетических тестов в обследовании пациента с головокружением. Омский научный вестник. 2014. № 2 (134). С. 84–87.
9. Staab J. P. *et al.* Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the classification of vestibular disorders of the barany society // *J. Vestib. Res. Equilib. Orientat.* 2017. Vol. 27, N 4. P. 191–208.
10. Дюкова Г. М., Замерград М. В., Голубев В. А., Адилова С. М., Макаров С. А. Функциональное (психогенное) головокружение. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 6. С. 91–98.
11. Newman-Toker D. E. *et al.* Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: A cross-sectional study conducted in an acute care setting // *Mayo Clin. Proc.* 2007. Vol. 82, N 11. P. 1329–1340.
12. Newman-Toker D. E. *et al.* How often is dizziness from primary cardiovascular disease true vertigo? A systematic review // *J. Gen. Intern. Med.* 2008. Vol. 23, N 12. P. 2087–2094.
13. Stanton V. A. *et al.* Overreliance on symptom quality in diagnosing dizziness: Results of a multicenter survey of emergency physicians // *Mayo Clin. Proc.* 2007. Vol. 82, N 11. P. 1319–1328.
14. Lacour M., Helmchen C., Vidal P. P. Vestibular compensation: the neuro-otologist's best friend // *J. Neurol. Springer Berlin Heidelberg.* 2016. Vol. 263, N 1. P. 54–64.
15. Kerber K. A., Baloh R. W. The evaluation of a patient with dizziness // *Neurol. Clin. Pract.* 2011. Vol. 1, N 1. P. 24–33.
16. Кунельская Н. А., Гусева А. А., Байбакова Е. В., Чистов С. Д., Чугунова М. А. // Эффективный алгоритм диагностики и лечения доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. Вестник оториноларингологии 2015. № 5. С. 19–22.
17. Mau C. *et al.* Superior semicircular canal dehiscence: Diagnosis and management // *J. Clin. Neurosci. Elsevier Ltd.* 2018. Vol. 48. P. 58–65.
18. Tabet P., Saliba I. Meniere's Disease and Vestibular Migraine: Updates and Review of the Literature // *J. Clin. Med. Res.* 2017. Vol. 9, N 9. P. 733–744.
19. Пальчун В. Т., Гусева А. А., Чистов С. Д., Левина Ю. В. // Отоневрологическое обследование пациента с головокружением. Вестник оториноларингологии. 2015. № 5. С. 60–66.
20. Лиленко С. В. Нистагмометрия в оценке эффективности терапии лабиринтных расстройств. // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 3. С. 10–14.
21. Lopez-Escamez J. A. *et al.* Diagnostic criteria for Menière's disease // *J. Vestib. Res. Equilib. Orientat.* 2015. Vol. 25, N 1. P. 1–7.
22. Dieterich M., Obermann M., Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo // *J. Neurol. Springer Berlin Heidelberg.* 2016. Vol. 263, N 1. P. 82–89.
23. Иванова Т. А., Гусева А. А., Филатова Е. Г. // Головокружения при мигрени. РМЖ. 2017. № 9. С. 602–606.
24. Saber Tehrani A. S. *et al.* Diagnosing stroke in acute dizziness and vertigo pitfalls and pearls // *Stroke.* 2018. Vol. 49, N 3. P. 788–795.

25. Newman-Toker D.E., Curthoys I. S., Halmagyi G.M. Diagnosing Stroke in Acute Vertigo: The HINTS Family of Eye Movement Tests and the Future of the "eye ECG" // *Semin. Neurol.* 2015. Vol. 35, N5, P. 506–521.
26. Ihler F. et al. Betahistine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in guinea pigs in vivo // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N6, P. 2–7.
27. Timmerman H. Pharmacotherapy of vertigo: Any news to be expected? // *Acta Otolaryngol.* 1994. Vol. 114, NS 513. P. 28–32.
28. Barak N. Betahistine: What's new on the agenda? // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2008. Vol. 17, N5, P. 795–804.
29. Lacour M., Tighilet B. Vestibular compensation in the cat: The role of the histaminergic system // *Acta Oto-Laryngologica, Suppl.* 2000. N544. P. 15–18.
30. Murdin L., Hussain K., Agm S. Betahistine for symptoms of vertigo (Review) Summary of findings for the main comparison. 2016. N6.
31. Ковалева И. Ю., Гехт А. Б., Лебедева А. В., Ганжула П. А., Нестерова О. С., Костенко Е. В., Отческая О. В., Хозова А. А., Сидоренко Т. В., Бойко А. Н. Применение бетастистина в клинической практике. Результаты сравнительного многоцентрового исследования // *Лечебное дело.* 2011. № 2. С. 70–78.
32. Parfenov V.A. et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N3, P. 1–11.
33. Ramos Alcocer R. et al. Use of betahistine in the treatment of peripheral vertigo // *Acta Otolaryngol.* 2015. Vol. 135, N12, P. 1205–1211.
34. Adrien C. et al. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: Primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial) // *BMJ.* 2016. Vol. 352.
35. Blanc J. J. Syncope: Definition, Epidemiology, and Classification // *Cardiol. Clin.* 2015. Vol. 33, N3, P. 341–345.
36. Wood K.A., Drew B. J., Scheinman M. M. Frequency of disabling symptoms in supraventricular tachycardia // *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 79, N2, P. 145–149.
37. Golovina G.A., Duplyakov D. V. Дифференциальный диагноз переходящих потерь сознания. 2015. P. 35–42.
38. Zamergrad, M.V., Parfenov, V.A., Yakhno, N.N. et al. *BioNanoSci.* (2017) 7: 259. doi.org/10.1007/s12668-016-0351-5.
39. Ciorba A. et al. The impact of dizziness on quality-of-life in the elderly // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology.* Springer Berlin Heidelberg, 2017. Vol. 274, N3, P. 1245–1250.
40. Alyono J. C. Vertigo and Dizziness: Understanding and Managing Fall Risk // *Otolaryngol. Clin. North Am.* Elsevier Inc, 2018. Vol. 51, N4, P. 725–740.
41. Hillen M.E., Wagner M.L., Sage J.I. "Subclinical" orthostatic hypotension is associated with dizziness in elderly patients with Parkinson disease // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1996. Vol. 77, N7, P. 710–712.
42. Peng B., Li Y. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Cervical Vertigo // *Pain Physician.* 2015. Vol. 18, P. 583–595.
43. Strupp M. et al. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria consensus document of the classification committee of the barany society // *J. Vestib. Res. Equilib. Orientat.* 2017. Vol. 27, N4, P. 177–189.
44. Пальчун В. Т. Макоева А. А. Гусева А. А. Головокружение при вестибулярном нейроните: подходы к диагностике и лечению. // *Вестник оториноларингологии.* 2018. Т. 83. № 3. С. 4–10. DOI: 10.17116/otorino20188334
45. Popkrov S., Stone J., Holle-Lee D. Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and Related Disorders // *Curr. Treat. Options Neurol. Current Treatment Options in Neurology.* 2018. Vol. 20, N12.
46. Lahmann C. et al. Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015. Vol. 86, N3, P. 302–308.
47. Pfortmueller C.A. et al. Primary hyperventilation in the emergency department: A first overview // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N6, P. 1–8.
48. Sawada F. et al. Relationship of physical distress to dizziness in patients with fibromyalgia // *Acta Otolaryngol.* 2015. Vol. 36, N1, P. 56–61.
49. Fife T.D., Giza C. Posttraumatic vertigo and dizziness // *Semin. Neurol.* 2013. Vol. 33, N3, P. 238–243.
50. Крюков А. И., Кунельская Н. Л., Гусева А. А. Головокружение после черепно-мозговой травмы: диагностика и лечение. // *Consilium Medicum.* 2018. Т. 20. № 2. С. 151–155. DOI: 10.26442/2075-1753.2018.2.151-155.
51. Sheen A. J. La vignette diagnostique de l'étudiant diagnostic différentiel d'un malaise: hypoglycémie, hypotension ou spasmophilie? // *Rev. médicale liège.* 2011. Vol. 66, № 1, P. 48–54.
52. Tinetti M.E., Williams C. S., Gill T. M. Dizziness among older adults: A possible geriatric syndrome // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132, N5, P. 337–344.

Для цитирования: Гусева А.А., Макаров С.А., Дюкова Г.М., Голубев В.Л. Клинико-диагностический подход к пациенту с головокружением. Медицинский алфавит. 2020;(1):15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-15-20>

For citation: Guseva A.L., Makarov S.A., Dyukova G.M., Golubev V.L. Clinical and diagnostic approach to patient with vertigo and dizziness. Medical alphabet. 2020; (1):15–20 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-15-20>



25/03/20

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

АМБУЛАТОРНАЯ НЕВРОЛОГИЯ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Научные руководители:

Федин Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, директор университетской неврологической клиники в городской клинической больнице № 15 им. О.М. Филатова

Мартынов Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач РСФСР, лауреат Премии Совета Министров СССР, президент Общероссийской общественной организации «Российское научное медицинское общество терапевтов»

09:00 – 18:00

Москва, Новый Арбат, 36,
здание Правительства Москвы,
Малый конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, +7 495 699 14 65 www.medq.ru
Большой Каретный пер., 7 +7 495 699 81 84 info@medq.ru

Роль биометаллов в патогенезе и лечении болезни Паркинсона (обзор)

А. А. Пилипович, к.м.н., доцент

В. Л. Голубев, д.м.н., проф. кафедры

Ал. Б. Данилов, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Р. Р. Тютин, аспирант

Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Role of biometals in pathogenesis treatment of Parkinson's disease (overview)

A. A. Pilipovich, V. L. Golubev, Al. B. Danilov, R. R. Tyutina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

Роль экзогенных факторов в возникновении нейродегенеративных заболеваний показана во множестве работ: о влиянии облучения, нейротоксикантов, пестицидов и других органических и неорганических веществ. Одним из интересных и перспективных направлений для изучения патогенеза нейродегенераций является анализ состава и соотношения микроэлементов в различных тканях и органах человека. Влиянию микроэлементов на развитие нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, уделяется особое внимание, поскольку у таких пациентов обнаруживаются множественные нарушения в гомеостазе основных эндогенных биометаллов мозга (кальций, магний, цинк, железо, марганец, медь, и др.). С одной стороны, в клетке или ее компонентах, где металлы играют ключевую роль в биологических процессах, может возникать дефицит металла, с другой – металлы могут аккумулироваться в патологических протеинах, вызывая дисфункцию и гибель клетки. Протеиновая агрегация – общая черта всех нейродегенеративных заболеваний. Специфические изменения концентрации биометаллов в различных средах организма можно рассматривать в качестве ранних биомаркеров нейродегенераций. А выявление надежных биомаркеров считается первостепенной задачей для развития направления ранней терапии и профилактики заболевания, в частности БП. Изменение в распределении металла, клеточный дефицит и секвестрация в патологических протеинах – аномалии, на которые необходимо воздействовать при нейродегенерации. В настоящее время примерно 800 соединений используются или тестируются для лечения БП, из них примерно 250 имеют предполагаемые или установленные свойства хелатирования металлов (Cu, CuI, Fe, FeII, FeIII, MnII, ZnII), которые участвуют в дисгомеостазе при БП. Имеющихся на сегодня знаний о патогенезе наиболее часто встречающихся нейродегенераций, таких как БА и БП, еще недостаточно для разработки четких рекомендаций по терапии с помощью биометаллов и других микроэлементов, но работа в этом направлении активно ведется.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, патогенез болезни Паркинсона, биометаллы, микроэлементы.

Summary

The role of exogenous factors in the occurrence of neurodegenerative diseases has been shown in many works: on the effects of radiation, neurotoxins, pesticides and other organic and inorganic substances. One of the interesting and promising areas for studying the pathogenesis of neurodegeneration is the analysis of the composition and ratio of trace elements in various tissues and organs of a person. The influence of trace elements on the development of neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD), Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, is given special attention, since such patients show multiple disorders in the homeostasis of the main endogenous brain biometals (calcium, magnesium, zinc, iron, manganese, copper, etc.). On the one hand, in a cell or its components, where metals play a key role in biological processes, a metal deficiency can occur, on the other hand, metals can accumulate in pathological proteins, causing cell dysfunction and death. Protein aggregation is a common feature of all neurodegenerative diseases. Specific changes in the concentration of biometals in various environments of the body can be considered as early biomarkers of neurodegenerations. And the identification of reliable biomarkers is considered a paramount task for the development of the direction of early therapy and prevention of the disease, in particular PD. A change in the distribution of metal, cell deficiency and sequestration in pathological proteins are abnormalities that must be addressed during neurodegeneration. Currently, approximately 800 compounds are used or tested for the treatment of PD, of which approximately 250 have the expected or established chelation properties of metals (Cu, CuI, Fe, FeII, FeIII, MnII, ZnII) that are involved in dyshomeostasis in PD. Today's knowledge of the pathogenesis of the most common neurodegenerations, such as AD and PD, is still not enough to develop clear recommendations for therapy with biometals and other trace elements, but work in this direction is actively ongoing.

Key words: neurodegenerative disorders, Parkinson's disease, pathogenesis of Parkinson's disease, biometals, trace elements.



А. А. Пилипович



В. Л. Голубев



Ал. Б. Данилов



Р. Р. Тютин

В связи с широкой распространенностью и печальным прогнозом нейродегенераций во всем мире ведется активная работа по изучению их этиологии и патогенеза, выдвигаются многочисленные теории возникновения (генетических нарушений,

отложения патологических белков, нарушений метаболизма различных элементов, воспаления и другие), но ни одна из них не имеет однозначного подтверждения или опровержения. Вполне возможно, что все эти теории являются звеньями одной

патогенетической цепи. Предполагается, что этиология нейродегенераций, вероятнее всего, связана с взаимодействием между генами и факторами окружающей среды, которые способны модулировать экспрессию генов и белковый метаболизм [1]. Роль эк-

Таблица 1
Основные нейродегенеративные заболевания и характерные патологические протеиновые агрегаты [10]

Нейродегенеративное заболевание	Локализация в мозге	Протеиновые агрегаты / субклеточная локализация
Болезнь Альцгеймера	Кора мозга, гиппокамп	Нейрофибрилярные сплетения; сенильные бляшки, гранулаковокулярные включения и нитевидные структуры в нейрофилах
Болезнь Паркинсона	Кора мозга, средний мозг (ЧС)	Скопления агрегатов α -синуклеина – тельца Леви (в теле нейрона) и невриты Леви (в отростках нейрона)
Латеральный амиотрофический склероз	Спинной мозг, неостриатум	Цитоплазмические включения
Болезнь Гентингтона	Кора мозга и стриатум	Внутриядерные включения и дистрофические невриты
Прионовые болезни	Кора мозга, гиппокамп, височная кора	Лизосомальные везикулы
Фронтотемпоральная деменция	Фронтальная и височная доли, неокортекс	Цитоплазмические включения
Ишемия – реперфузионный инсульт	Гиппокамп, область CA1	Цитозольные и расположенные рядом с ядром включения

зогенных факторов в возникновении нейродегенеративных заболеваний показана во множестве работ: о влиянии облучения [2], нейротоксикантов и пестицидов [3–6] и других органических и неорганических веществ [7, 8]. Одним из интересных и перспективных направлений для изучения патогенеза нейродегенераций является анализ состава и соотношения микроэлементов в различных тканях и органах человека.

Известно, что в составе организма человека имеется свыше 80 химических элементов. Шесть из них – углерод, азот, водород, кислород, фосфор и сера (C, N, H, O, P, S) образуют основу живой материи (органогены). Еще десять элементов необходимы для поддержания структуры и функциональной активности биополимеров. Это так называемые биометаллы: натрий, калий, кальций, магний, цинк, железо, марганец, медь, кобальт и мо-

либден (Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Mn, Cu, Co, Mo), некоторые исследователи склонны включать в данную группу также ванадий, никель и хром (V, Ni, Cr). Функции остальных окончательно не установлены. Надо отметить, что наибольшая концентрация Zn, Fe, Mn, Cu определена в головном мозге. Для поддержания постоянной концентрации ионов металлов в организме существуют депонированные и транспортные формы (например, в составе ферритина депонируется около 25 % железа организма). Регуляция металлолигандного гомеостаза осуществляется с помощью нервной, эндокринной и иммунной систем [9].

Влиянию микроэлементов на развитие нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (БАС), уделяется особое внимание, поскольку

у таких пациентов обнаруживаются множественные нарушения в гомеостазе основных эндогенных биометаллов мозга. С одной стороны, в клетке или ее компонентах, где металлы играют ключевую роль в биологических процессах, может возникать дефицит металла. С другой – металлы могут аккумулироваться в патологических протеинах, вызывая дисфункцию и гибель клетки. Протеиновая агрегация – общая черта всех нейродегенеративных заболеваний, основные нейродегенерации и характерные для них протеиновые агрегаты представлены в табл. 1. Однако состав и расположение патологических агрегатов разные, что обуславливает различия в патогенезе и клинической картине.

В настоящее время специфические нарушения гомеостаза биометаллов при нейродегенеративных заболеваниях активно изучаются с целью разработки новых возможностей диагностики и терапии. Специфические изменения концентрации биометаллов в различных средах организма можно рассматривать в качестве ранних биомаркеров нейродегенераций. А выявление надежных биомаркеров считается первостепенной задачей для развития направления ранней терапии и профилактики заболевания, в частности БП. Хорошо известно, что до возникновения очевидных симптомов БП много лет течет незаметно, а проявляются они, когда уже погибло более 50 % дофаминергических нейронов [11]. В качестве ранних биомаркеров предлагаются разные клинические симптомы и признаки, например ухудше-



Рисунок 1. Возможные механизмы развития нейродегенеративного процесса при нарушении клеточного гомеостаза металлов.

ние обоняния, нарушение цветового зрения, эпизоды депрессии, запоры и пр. Однако все эти симптомы неспецифичны и должны рассматриваться в совокупности с другими ранними нейрохимическими и нейровизуализационными признаками. И в данном аспекте измерения биометаллов могут оказаться весьма полезными.

Участие биометаллов в патогенезе болезни Паркинсона было показано неоднократно [12]. Нарушение клеточного гомеостаза металлов (особенно Fe, Cu, и Mn) может вызвать нейродегенерацию посредством самых разных механизмов (рис. 1), в частности индукции окислительного стресса, усиления агрегации α -синуклеинов и фибриллообразования, активации клеток микроглии, приводящей к воспалению и нарушению продукции металлопротеинов, и других процессов.

При нейродегенеративных заболеваниях аномальные взаимодействия «металл – белок» могут привести к повреждению гематоэнцефалического барьера или энергетическому дисбалансу в мозге, поскольку металлрегулирующая транспортная система зависит от АТФазной активности [13, 14]. Соответственно нарушение гомеостаза металлов может возникать даже у субъектов, которые не подвергаются воздействию токсичных сред [15]. С другой стороны, первые признаки неврологических и нервно-мышечных нарушений при нейродегенерации могут быть вызваны накоплением токсичных металлов. Например, кадмий (Cd) связан с окислительным стрессом и ингибцией супероксиддисмутазы, свинец (Pb), Cd и мышьяк (As) могут вызывать повреждение гематоэнцефалического барьера [16].

Железо (Fe) – это первый металл, о котором необходимо упомянуть, рассматривая нарушения метаболизма при БП. Хорошо известно, что при БП обнаруживается местное увеличение концентрации Fe в черной субстанции (ЧС), тогда как в спинномозговой жидкости отмечается снижение активности ферроксидазы [17], и этому сопутствует его низкий плазменный уровень. Возможно, удержание Fe в головном мозге связано с нарушением его выхода в плазму. Данный процесс может нарушаться в связи с изменением про-

ницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), увеличением количества железненосящих рецепторов (в том числе рецепторов трансферрина ГЭБ и железненосящих рецепторов нейронов [18]).

Кроме количественных изменений ионов Fe в ЧС, наблюдаются и качественные сдвиги: увеличивается соотношение Fe^{2+}/Fe^{3+} , что приводит к повышению продукции свободных радикалов (через реакцию Фентона, рис. 2), а следовательно, к окислительному стрессу и нарушению функции нигральных нейронов [19]. Fe необходимо в реакции Фентона (реакция пероксида водорода с ионами Fe), которая усиливает синтез белка, в частности способствует накоплению α -синуклеина. Таким образом, увеличение отложения α -синуклеина непосредственно связано с Fe.

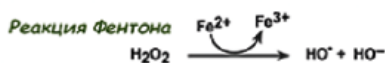


Рисунок 2. Участие железа в реакции Фентона.

К тому же в реализации феномена накопления Fe в ЧС при БП имеют

значение изменение содержания нейромеланина и повышение концентрации Н- и L-ферритина: нейромеланин захватывает активные ионы двухвалентного железа (Fe^{2+}), которые способны инициировать окислительный стресс; при БП в черной субстанции повышается число ферритин-иммореактивных микроглиальных клеток, а активация микроглии может способствовать переходу Fe ферритина в свободную цитозольную токсическую форму [20]. Известно, что Fe может специфически изменять дофамин, вызывая образование его токсичных побочных продуктов, разрушающих дофаминергические нейроны. Один из таких метаболических продуктов – 3,4-дигидроксифенилацетальдегид дофамин индуцирует агрегацию α -синуклеина в присутствии Fe [21].

Феномен накопления Fe в ЧС – гиперэкхогенность черной субстанции (ГЧС) в последнее время довольно широко используется при диагностике клинически сложных случаев БП с помощью транскраниальной сонографии (ТКС). К примеру, на рис. 3 представлены изображения черной субстанции пациентов с мультисистемной атрофи-

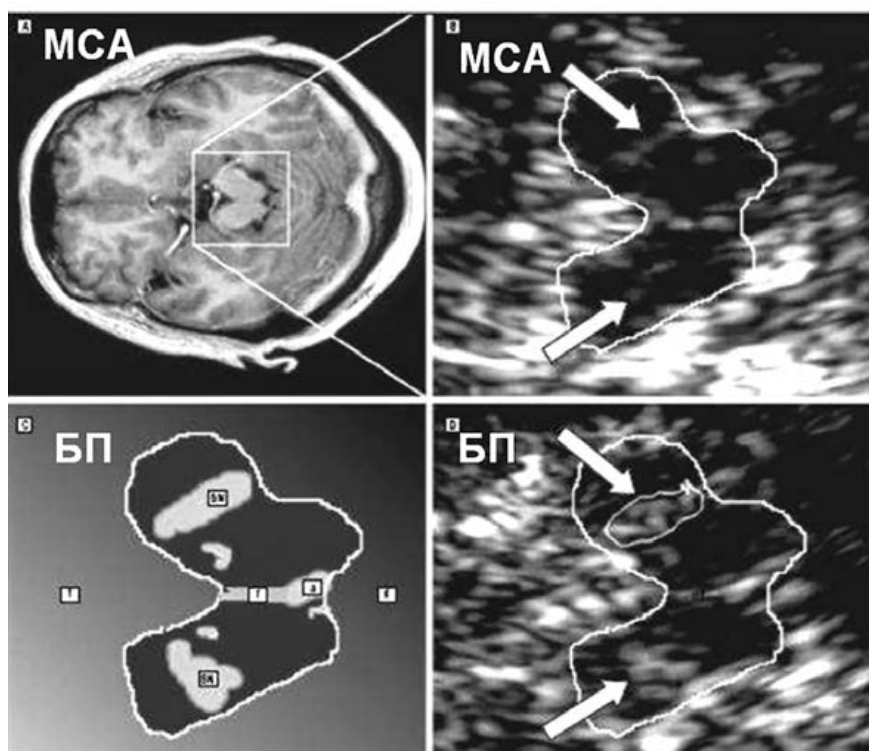


Рисунок 3. МРТ и ТКС срезы среднего мозга при МСА и БП [26].

Примечание: SN – черная субстанция, а – водопровод, д – дорзальный, ф – фронтальный, г – шов; МСА (А–В) – нормальная черная субстанция; БП (С–Д) – гиперэкхогенная черная субстанция. Рисунок Godani et al. Journal of Diagnostic Imaging in Therapy. 2014; 1 (1): 110–128.

Таблица 2
Основные селенопротеины и их неврологическая функция [33]

Селенопротеины (аббревиатура)	Биологическая роль
Селенопротеин Р (SeP)	Сохранение Se в мозге Антиоксидант
Семейство глутатионпероксидаз (GPx)	Защита от оксидативного стресса Модуляция активности других селенопротеинов
Селенопротеин Н (SeIH)	Модуляция митохондриального биогенеза Поддержание стабильности генома Индукция синтеза глутатиона
Селенопротеин М (SeIM)	Модуляция антиоксидантной активности Поддержание окислительно-восстановительного баланса Активация сигнальных путей ERK MARK (митоген-активирующие протеин киназы) Модуляция активации микроглии Модуляция экспрессии генов
Селенопротеин S (SeS)	Модуляция функции астроцитов
Селенопротеин W (SeIW)	Антиоксидант Опосредование синаптической адаптации
Семейство тиоредоксинредуктаз (TrxR)	Защита ДНК Антиоксидант Противовоспалительная Модуляция митохондриальной активности Регуляция роста и апоптоза

ей (МСА) и БП и наглядно продемонстрированы гиперэкзогенность ЧС при БП и отсутствие таковой при МСА.

На сегодняшний день хорошо известно, что гиперэкзогенность ЧС является практически облигатной сонографической характеристикой БП. При площади гиперэкзогенности ЧС, большей или равной 20 мм², вероятность диагноза БП составляет 90 %. Известно также, что гиперэкзогенность ЧС обнаруживается у 10 % здоровых индивидуумов разных возрастов (от 16 до 83 лет) и эти люди составляют группу повышенного риска БП [22]. Поскольку феномен гиперэкзогенности ЧС проявляется уже на доклинических стадиях, он позиционируется как один из ранних маркеров БП [23–25].

Что касается употребления Fe с пищей, то в ряде работ сообщается о риске развития БП при повышенном потреблении железа, а также при низком уровне трансферрина (когда увеличивается количество свободных ионов Fe, индуцирующих оксидативный стресс) [27]. Однако в одних наблюдениях подобная закономерность отмечалась при повышенном потреблении только негемового Fe одновременно с низким потреблением витамина С, в других не наблюдалась вовсе [28, 29].

Медь (Cu) – еще один биометалл, нарушение метаболизма которого, предположительно, влияет на развитие нейро-

дегенераций. Cu является необходимым компонентом митохондрий. В норме большая ее часть связана с протеинами или глутатионом. Наличие избытка свободной меди означает клеточную дисфункцию. Известно, что мутант Cu–Zn SOD 1 способствует митохондриальным функциональным нарушениям при нейродегенерациях. При БП обнаружено снижение связанной меди и церулоплазмина в базальных ганглиях и черной субстанции, повышение свободной меди и снижение активности ферроксидазы (церулоплазмина) в ЦСЖ [30].

Селен (Se) образует порядка 25 различных селенопротеинов, которые, как полагают, играют существенную роль в защите нейронов от окислительного повреждения, и эта защитная роль нарушается при нейродегенеративных заболеваниях (табл. 2). Уровни Se в центральной нервной системе ниже, чем в других органах, однако мозг вместе с репродуктивной и эндокринной системами является вершиной селеновой иерархии. Приоритет сохранения Se в мозге объясняет, почему на его концентрацию в нервной ткани не оказывает существенного влияния недостаточность питания [31]. Например, крысы с дефицитом Se показывают его снижение на 29 % в мозге, в то же время в печени и почках снижение достигает 99 и 92 % соответственно [32].

Показано, что при БП снижено содержание селенопротеина Р и GPx4, и нарушение метаболизма GPx4 считается частью патогенеза БП. Дефицит Se делает клетки особо чувствительными к недостатку дофамина – экспериментально показано, что введение Se уменьшает недостаточность стригатного дофамина, вызванную нейротропным токсином МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин – органическое соединение, вызывающее поражение нейронов ЧС и постоянные симптомы паркинсонизма) и нормализует моторную активность животного. Тем не менее наблюдения за людьми не дают четкой связи пищевого статуса селена с БП [34].

Марганец (Mn) может накапливаться в организме и способен влиять на развитие нейродегенераций. При исследовании крови, мочи и волос пациентов с БП показано, что уровень Mn-альбуминового комплекса у них в четыре раза выше, чем у здоровых испытуемых [35]. Этот элемент является кофактором многих ферментов (глутамин-синтетазы, пируватдекарбоксилазы, Mn-супероксиддисмутаза и аргиназы) и участвует в синтезе и метаболизме нейротрансмиттеров, в осуществлении нейронных и глиальных функций. Ряд авторов описывают токсичное воздействие Mn преимущественно на базальные ядра (бледный шар, ядро Льюиса, ЧС). Введение Mn в бледный шар вызывает грубые нейрональные повреждения и смерть клеток. При длительном поступлении в организм Mn или его соединений (профессиональной интоксикации) возможно развитие симптомов паркинсонизма [36]. На животных моделях БП показано, что микстура, содержащая двух- и трехвалентный Mn, вызвала поведенческие и другие патологические изменения, включающие симптомы паркинсонизма [37]. Но взаимосвязь между повышенным потреблением продуктов, содержащих марганец (бобовые, орехи, различные виды злаков), и БП у людей не была установлена [38]. Сообщается, что механизм Mn-индуцированной патологии при БП сложен. Так, известно, что изменения транспортера двухвалентного металла (DMT-1) связаны с повышенной восприимчивостью

к БП. DMT-1 является посредником в аккумуляции Mn, он транспортирует двухвалентный Mn в цитозоль на хранение. Также обнаружено, что пациенты с Mn-индуцированным паркинсонизмом имеют одну гомозиготную мутацию в *SLC30A10*, которая влияет на повышение уровней Mn в мозге вместе с тяжелой нейрональной потерей в базальных ганглиях и бледном шаре [39]. В недавнем исследовании предполагается, что *SLC30A10* является экспортером Mn, локализованным в клеточных мембранах, и что он опосредует нейротоксичность Mn при БП через блокаду выводящей активности транспортера [40].

Цинк (Zn) играет первостепенную роль в синаптической передаче (оказывает модулирующее влияние на общую возбудимость мозга через влияние на глутамат, ГАМК, рецепторы) и синаптической пластичности. Имеются данные, что высокие концентрации ионов Zn приводят к некрозу нейронов и нейроглии, тогда как умеренное их повышение инициирует в данных клетках механизм апоптоза [41].

Магний (Mg) является главным кофактором многих ферментов, влияющих на синтез белка, клеточный цикл, целостность митохондрий, модуляцию межклеточной транспортировки Ca и K и нейротрансмиссию. Его дефицит связан со снижением качества памяти, депрессией и нарушением нервно-мышечной передачи. Связь между повышением уровня Mg сыворотки, крови и спинномозговой жидкости и БП (по сравнению с контрольными субъектами) подтверждена результатами мета-анализа, для которого было отобрано 17 исследований «случай – контроль» [42]. В ряде работ показано, что повышенный уровень Mg в мозге может предотвратить снижение числа дофаминовых нейронов и увеличить длину аксонов в ЧС, затормозить клеточную генерацию свободных радикалов и поддержать выработку АТФ. Описаны защитная функция Mg от токсичности МПТП и способность ингибирования спонтанной и железо-индуцированной агрегации α -синуклеина [43, 44]. В опытах на крысах [45], которых с раннего возраста кормили пищей с низким уровнем Mg, у животных обнаружи-

лось снижение количества дофаминергических нейронов и активация микроглии в черной субстанции pars compacta. Кроме того, диета с низким содержанием магния ассоциировалась с дефицитом обонятельной функции, обычно присутствующим у пациентов с БП. Многоцентровое клиническое исследование «случай – контроль» в Японии выявило снижение риска развития БП при повышенном потреблении Mg, Fe, Zn; взаимосвязь с повышением потребления Cu и Mn не была отмечена [46].

Кальций (Ca) играет ключевую роль в передаче сигнала в нервной клетке, его дефицит связан с первыми признаками неврологических и нервно-мышечных нарушений при нейродегенерациях. Показано, что нейроны компактной части ЧС обладают автономной врожденной активностью, которая отвечает за генерацию метаболического стресса и осуществляется с помощью Ca-зависимых каналов Cav 1.3 типа L [47]. В физиологических условиях она компенсируется буферизацией митохондрий, но при дисфункции митохондрий запускаются механизмы основного метаболического стресса и нейродегенерации. Также известно, что при БП обнаруживается дефект митохондриального комплекса I. Отмечен ряд взаимодействий между α -синуклеином, ионами Ca и дофамином в нейронах компактной части ЧС, которые могут приводить к дисбалансу и изменению структуры белков и избирательной восприимчивости этих нейронов [48]. Исследование влияния дефицита потребления Ca и (или) Mg с пищей у крыс показало признаки более выраженной дофаминергической нейродегенерации (меньшее количество дофаминергических нейронов, активация микроглии, уменьшенный размер миелиновых волокон черной субстанции) [49]. В то же время в исследовании пациентов с БП повышенное потребление Ca не оказывало влияния на риск развития и прогрессирование заболевания [50].

Многие биологические металлы и микроэлементы при БП не сбалансированы, что показано в серии исследований на животных и ряде клинических работ:

- на животной модели БП было показано значительное увеличение уровней As, S, Mg и Zn в волосах 12-месячных крыс по сравнению с 6-месячными, что приблизительно соответствует возрасту человека 30 и 18 лет [51], у той же животной модели БП было показано уменьшение уровней K, Si (кремния), Cu, Zn;
- при сравнении состава волос здоровых добровольцев и пациентов с БП у последних обнаружено значительное снижение уровней Ca и Mg, а также Sr и Cd (стронция и кадмия), причем изменения зависели от стадии заболевания, то есть представляли собой потенциальные маркеры тяжести заболевания [52];
- при оценке элементов в составе волос пациентов с БП методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой были отмечено более низкое содержание Fe, Ca, Mg, повышение уровня Zn по сравнению с группой контроля [53];
- при исследовании плазмы крови пациентов с БП было отмечено увеличение содержания Cr, Al (хрома и алюминия) преимущественно при дрожательной форме, Se и Zn, снижение концентрации Pb (свинца) по сравнению с группой контроля [54];
- в спинномозговой жидкости пациентов с БП были выявлены более низкие концентрации Fe, Si и отмечено снижение концентрации Mg, коррелирующее с продолжительностью и тяжестью заболевания [55];
- в ходе исследования микроэлементного состава ротовой жидкости пациентов с БП были выявлены избыточное содержание токсичных микроэлементов – Ba (бария), Pb, Al, Cd (кадмия), Ni (никеля), As и относительный недостаток Fe, Cr, Se по сравнению с группой контроля [56].

Приведенные данные обосновывают интерес к исследованиям профиля микроэлементов в волосах и жидкостях организма как к способу ранней диагностики БП, возможности получения ранних биомаркеров нейродегенеративных заболеваний [57–59]. Их уровень в различных тканях и органах



Рисунок 4. Основные направления коррекции дисбаланса биометаллов при нейродегенерации.

во многом отражает гомеостатический статус организма и может являться весьма чувствительным и точным критерием для выявления тех или иных патологических состояний [60].

Оценку изменений микроэлементов в организме в рутинной практике проще всего проводить по волосам, крови и моче, и эти методы используются во многих исследованиях. Плазма и моча представляют собой подходящую матрицу для измерения состава микроэлементов в течение последних суток. Волосы длиной 2 см отражают то, что было в кровотоке последние 30 дней [61], кроме того, уровень микроэлементов в волосах до 10 раз выше, чем в крови или моче, волосы можно поделить на сегменты и отслеживать динамику изменений, их легко хранить и транспортировать, поэтому Агентство по охране окружающей среды США (US Environmental Protection Agency, EPA) утвердило использование человеческого волоса в качестве матрицы для мониторинга окружающей среды [62]. На животной модели БП показано, что анализ волос может быть полезен для скрининга, поскольку их состав может быть модифицирован при БП гораздо раньше, чем наступит гибель 50 % дофаминергических нейронов [63].

Однако необходимо учитывать, что общие измерения содержания металлов в образцах тканей (и даже тканей мозга) позволяют обнаружить только верхушку айсберга, большинство же важных

изменений происходят на микроскопическом и биохимическом уровнях. Каждый из протеинов, вовлеченных в эти изменения, взаимодействует с биологическими переходными металлами. Например, прекурсоры тау- и амилоид протеинов, обнаруживающиеся при нейродегенерации, играют важную роль в нормальном нейрональном гомеостазе железа [64]. Знания взаимодействий «металл – лиганд» необходимы для создания новых лекарственных препаратов. Изменение в распределении металла, клеточный дефицит и секвестрация в патологических протеинах – аномалии, на которые необходимо воздействовать при нейродегенерации (рис. 4). И, вероятно, эти аномалии могут быть исправлены, что было отчасти продемонстрировано на животных моделях. В настоящее время (с 2014 по 2019 год) примерно 800 соединений используются или тестируются для лечения БП, из них примерно 250 имеют предполагаемые или установленные свойства хелатирования металлов (CuII, CuI, FeII, FeIII, MnII, ZnII), которые участвуют в дисгомеостазе при БП [65]. Коррекция нарушений гомеостаза металлов, по всей видимости, — гораздо более сложный процесс, чем просто, к примеру, удаление излишка металла с помощью энтеросорбента из кишечника или его пероральный прием в случае дефицита в клетке. В связи с этим многие исследования прямых взаимосвязей между потреблением

микроэлементов с пищей и развитием или уменьшением симптоматики заболевания терпят фиаско. В работах, описанных выше, приводятся данные по взаимосвязи употребления микроэлементов с пищей и БП, многие из них весьма противоречивы и нуждаются в дополнительной проверке и изучении, тем не менее ряду авторов удалось выявить некоторые закономерности. Недавно вышла отечественная работа по анализу пищевого поведения пациентов с начальными стадиями БП, в которой продемонстрирована тенденция к увеличению потребления Fe, Ca и снижению потребления Mg, выявлен дефицит потребления Cl, F, I, Si, Mo, Mn, Zn с пищей [66]. Полученные результаты еще раз демонстрируют влияние дисбаланса микроэлементов на развитие БП и предполагают возможность коррекции дефицита ряда микроэлементов с пищей.

Имеющихся на сегодня знаний о патогенезе наиболее часто встречающихся нейродегенераций, таких как БА и БП, еще недостаточно для разработки их эффективной терапии с помощью биометаллов и других микроэлементов, но работа в этом направлении активно ведется. Многие исследователи считают его весьма перспективным для терапии различных заболеваний, о чем свидетельствуют слова известного американского химика, кристаллографа, лауреата двух Нобелевских премий по химии (1954) и Премии мира (1962) Лайнуса Полинга: «Я считаю, здоровым организмом можно считать только тот, у которого все ферментные системы находятся в хорошо сбалансированном виде. Наступит время, когда врач будет лечить не язву, артрит или геморрой (что является лишь следствием), а первопричину – дефицит магния, калия, селена...»

Список литературы

1. Cannon JR, Greenamyre JT. Gene-environment interactions in Parkinson's disease: specific evidence in humans and mammalian models. *Neurobiol Dis.* 2013; 57 (9): 38–46.
2. Ratner MH, Farb DH, Ozer J, Feldman RG, Durso R. Younger age at onset of sporadic Parkinson's disease among subjects occupationally exposed to metals and pesticides. *Interdiscip Toxicol.* 2014; 7 (3): 123–133.
3. Carloni M., Nasuti C., Fedeli D., Montani M., Amici A., Vadhana M. S., Gabbianelli R. The impact of early life permethrin exposure on development of neurodegeneration in adulthood. *Exp. Gerontol.* 2012; 47: 60–66.
4. Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26 (7): 547–55.

5. Carloni M., Nasuti C., Fedeli D., Montani M., Amici A., Vadhana M. S.D., Gabbianelli R. Early life permethrin exposure induces long-term brain changes in Nurr1, NF-kB and Nrf-2. *Brain Res.* 2013; 1515: 19–28.
6. Nasuti C., Carloni M., Fedeli D., Gabbianelli R., Di Stefano A., Cerasa L. S., Isabel S., Domingues V., Ciccocioppo R. Effects of early life permethrin exposure on spatial working memory and on monoamine levels in different brain areas of pre-senescent rats. *Toxicology.* 2013; 303: 162–168.
7. Chen P., Chakraborty S., Peres TV, Bowman AB, Aschner M. Manganese-induced Neurotoxicity: From C. elegans to Humans. *Toxicol Res (Camb).* 2015; 4 (2): 191–202.
8. Di Lorenzo F. Iron and Parkinson's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015; 36 (1): 24–27.
9. Логинова Н. В. Металлокомплексы в медицине: от дизайна к химиотерапии и диагностике. Мн.: БГУ, 2006:203 с.
10. Biomaterials in neurodegenerative diseases. Mechanisms and Therapeutics. Edited by: White AR, Ascher M, Lucio GC, Bush AI. Academic Press, Elsevier 2017, 374.
11. Andersen, A.D.; Binzer, M.; Stenager, E.; Gramsbergen, J. B. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease – A systematic review. *Acta Neurol. Scand.* 2016.
12. Genoud S., Roberts B. R., Gunn A. P., Halliday G. M., Lewis S. J. G., Ball H. J., Hare D. J., Double K. L. Double Subcellular compartmentalisation of copper, iron, manganese, and zinc in the Parkinson's disease brain. *Metallomics.* 2017; 9: 1447–1455.
13. Caudle, M. W.; Guillot, T. S.; Lazo, C. R.; Miller, G. R. Industrial toxicants and Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2012, 33, 178–188.
14. Goldman, S. M. Environmental Toxins and Parkinson's Disease. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2014, 54, 141–164.
15. Song, J.; Kim, J. Degeneration of Dopaminergic Neurons Due to Metabolic Alterations and Parkinson's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2016, 8, 65–76.
16. Willis, A. W., Evanoff, B. A., Lian, M., Galarza, A., Wegryn, A., Schootman, M., Racette, B. A. Metal Emissions and Urban Incident Parkinson Disease: A Community Health Study of Medicare Beneficiaries by Using Geographic Information Systems. *Am. J. Epidemiol.* 2010, 172, 1357–1363.
17. Dusek P., Roos P. M., Litwin T., Schneider S. A., Flaten T. P., Aasef J. The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015; 31: 193–203.
18. Hare D, Aylton S, Bush A, Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5: 34.
19. Berg D., Hochstrasser H. Iron Metabolism in parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2006; 21: 9: 1299–1310.
20. Федотова Е. Ю., Чечеткина А. О., Шадрин М. И. с соавт. Транскраниальная соннография при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии* 2011; 1: 49–55.
21. Jinsmaa Y., Sullivan P., Gross D., Cooney A., Sharabi Y., Goldstein D. S. Divalent metal ions enhance dopal-induced oligomerization of alpha-synuclein. *Neurosci. Lett.* 2014, 569: 27–32.
22. Walter U, Dressler D, Probst T, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007; 64 (11): 1635–1640.
23. Doepp F., Plotkin M., Siegel E. et al. Brain parenchyma sonography and 123I-PP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2008; 23: 405–410.
24. Gaenslen A., Unmuth B., Godau J. et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 417–424.
25. Vlaar A. M., de Nijs T., van Kroonenburgh M. J. P. et al. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurology* 2008; 8: 42.
26. Godani et al. Journal of Diagnostic Imaging in Therapy. 2014; 1 (1): 110–128.
27. Zeynep S. A., Cannon J. R. Dietary Factors in the Etiology of Parkinson's Disease. *BioMed Research International.* 2015, 2015, 16 p.
28. Logroscino G., Gao X., Chen H., Wing A., Ascherio A. Dietary iron intake and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2008, 168: 1381–1388.
29. Cheng P., Yu J., Huang W., Bai S., Zhu X., Qi Z., Shao W., Xie P. Dietary intake of iron, zinc, copper, and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2015, 36 (12): 2269–2275.
30. Biomaterials in neurodegenerative diseases. Edited by White A., Aschner M., Costa L., Bush A. Academic Press. 2017; 439 p.
31. Pitts MW, Kremer PM, Hashimoto AC, et al. Competition between the brain and testes under selenium-compromised conditions: insight into sex differences in selenium metabolism and risk of neurodevelopmental disease. *J. Neurosci.* 2015; 35 (46): 15326–15338.
32. Haratake M., Koga K., Inoue M., Fuchigami T., Nakayama M. Absorption and retention characteristics of selenium in dorsal root ganglion neurons. *Metallomics.* 2011; 3 (10): 1019–1026.
33. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science.* 2003; 300: 1439–1443.
34. Biomaterials in neurodegenerative diseases. Edited by White A., Aschner M., Costa L., Bush A. Academic Press. 2017; 439 p.
35. Ajsuvakova OP, Tinkov AA, Willkommen D, Skalnaya AA, Danilov AB, Pilipovich AA, Aschner M, Skalnaya AV, Michalke B, Skalnaya MG. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *J Trace Elem Med Biol.* 2019 Oct 28; 126:423.
36. Kwakye G. F., Paoliello M. M., Mukhopadhyay S., Bowman A. B., Aschner M. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015, 12: 7519–7540.
37. Sanchez-Belancourt I., Anaya-Martinez V., Gutierrez-Valdez AL., Ordóñez-Librado IL., Montiel-Flores E., Espinosa-Villanueva J., et al. Manganese mixture inhalation is a reliable Parkinson disease model in rats. *Neurotoxicology.* 2012; 33 (5): 1346–1355.
38. Zeynep S. A., Cannon J. R. Dietary Factors in the Etiology of Parkinson's Disease. *BioMed Research International.* 2015, 16 p.
39. Lechpammer M., Clegg MS., Muzar Z., Huebner PA., Jin X., Liu M.-Y., Zhang D.-F., Gao H., Wei M.-J. Elevated circulating magnesium levels in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2018; 14: 3159–3168.
40. Golts N., Snyder H., Frasier M., Theisler C., Choi P., Wolozin B. Magnesium inhibits spontaneous and iron-induced aggregation of alpha-synuclein. *J. Biol. Chem.* 2002, 277 (18): 16116–16123.
41. Hashimoto T., Nishi K., Nagasao J., Tsuji S., Oyanagi K. Magnesium exerts both preventive and ameliorating effects in an in vitro rat Parkinson disease model involving 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) toxicity in dopaminergic neurons. *Brain Research.* 2008, 1197: 143–151.
42. Ádén, E.; Carlsson, M.; Poortvliet, E.; Stenlund, H.; Linder, J.; Edström, M.; Forsgren, L.; Häglin, L. Dietary intake and olfactory function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: A case-control study. *Nutr. Neurosci.* 2011, 14, 25–31.
43. Miyake Y., Tanaka K., Fukushima W., Sasaki S., Kiyohara C., Tsuboi Y., Yamada T., Oeda T., Miki T., Kawamura N., Sakae N., Fukuyama H., Hirota Y., Nagai M. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011, 17: 112–116.
44. Cali T., Ottoloni D., Brini M. Calcium signaling in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res.* 2014, 357 (2): 439–454.
45. Post M. R., Lieberman O. J., Mosharov E. V., Can Interactions Between alpha-Synuclein, Dopamine and Calcium Explain Selective Neurodegeneration in Parkinson's Disease? *Front. Neurosci.* 2018, 14 (12): 161.
46. Oyanagi K., Kawakami E., Kikuchi-Horie K., Ohara K., Ogata K., Takahama S., Wada M., Kihira T., Yasui M. Magnesium deficiency over generations in rats with special references to the pathogenesis of the parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Neuropathology.* 2006, 26 (2): 115–128.
47. Miyake Y., Tanaka K., Fukushima W., Sasaki S., Kiyohara C., Tsuboi Y., Yamada T., Oeda T., Miki T., Kawamura N., Sakae N., Fukuyama H., Hirota Y., Nagai M. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease in Japan. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011, 17: 112–116.
48. Nasuti, C.; Ferraro, S.; Giovannetti, R.; Piangerelli, M.; Gabbianelli, R. Metal and Microelement Biomarkers of Neurodegeneration in Early Life Permethrin-Treated Rats. *Toxics* 2016, 4, 3.
49. Ferraro S., Nasuti C., Piangerelli M., Guidi M., Giovannetti R., Ferri A., Gabbianelli R. Hair Microelement Profile as a Prognostic Tool in Parkinson's Disease. *Toxics.* 2016 Dec; 4 (4): 27.
50. Forte G., Alimonti A., Violante N., Di Gregorio M., Senofonte O., Petrucci F., Sancesario G., Bocca B. Calcium, copper, iron, magnesium, silicon and zinc content of hair in Parkinson's disease. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2005, 19 (2–3): 195–200.
51. Gupta V., Ansari N. G., Garg R. K., Khattri S. Determination of Cd, Cr, Pb and Ni contents among Parkinson's disease individuals: a case-control study. *Int. J. Neurosci.* 2017, 127 (9): 770–775.
52. Bocca B., Alimonti A., Senofonte O., Pino A., Violante N., Petrucci F., Sancesario G., Forte G. Metal changes in CSF and peripheral compartments of parkinsonian patients. *J. Neurol. Sci.* 2006, 248: 23–30.
53. Рувинская Г. Р. Показатели функции слюнных желез и микроэлементный протект слюны у пациентов с болезнью Паркинсона: диагностическое значение. *Российский стоматологический журнал.* 2014. № 3. С. 35–39.
54. Ambeskovic, M.; Fuchs, E.; Beaumier, P.; Gerken, M.; Metz, G. A. Hair trace elemental profiles in aging rodents and primates: Links to altered cell homeodynamics and disease. *Biogerontology* 2013, 14, 557–567.
55. Geier, D. A.; Kern, J. K.; King, P. G.; Sykes, L. K.; Geier, M. R. Hair toxic metal concentrations and autism spectrum disorder severity in young children. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012, 9, 4486–4497.
56. Domingues, V. F.; Nasuti, C.; Piangerelli, M.; Correia-Sá, L.; Ghezzi, A.; Marini, M.; Abruzzo, P. M.; Visconti, P.; Giustozzi, M.; Rossi, G.; et al. Pyrethroid Pesticide Metabolite in Urine and Microelements in Hair of Children Affected by Autism Spectrum Disorders: A Preliminary Investigation. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016, 13, 388.
57. Скальный А. В., Грабекис А. Р., Демидов В. А., Детков В. Ю., Скальный М. Г., Березкина Е. С. Связь элементного статуса населения Центрального федерального округа с заболеваемостью. Часть 2. Эссенциальные и условно эссенциальные химические элементы. *Микроэлементы в медицине.* 2012. Т. 13. № 2. С. 1–7.
58. Martín-Camean, A.; Molina-Villalba, I.; Jos, A.; Iglesias-Linares, A.; Solano, E.; Camean, A. M.; Gil, F. Biomonitorization of chromium, copper, iron, manganese and nickel in scalp hair from orthodontic patients by atomic absorption spectrometry. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014, 37, 759–771.
59. EPA. Progress Report: Metal Mixtures and Children's Health. Available online: cfpub.epa.gov/ncer/abstracts/INDEX.cfm?fuseaction=display.abstractDetail/abstract/7978/report/2004 (accessed on 1 June 2004).
60. Nasuti C., Gabbianelli R., Falcioni M. L., Di Stefano A., Sozio P., Cantalamessa F. Dopaminergic system modulation, behavioural changes, and oxidative stress after neonatal administration of pyrethroids. *Toxicology.* 2007; 229: 194–205.
61. Barnham K. J., Bush A. I. Biological metals and metal-targeting compounds in major neurodegenerative diseases. *Chem. Soc. Rev.* 2014; 43: 6727–6749.
62. Tosato M., Di Marco V. Metal Chelation Therapy and Parkinson's Disease: A Critical Review on the Thermodynamics of Complex Formation between Relevant Metal Ions and Promising or Established Drugs. *Biomolecules.* 2019; 9, 269.
63. Матюк Ю. В., Богданов П. Р., Богданов А. Р. Анализ потребления основных микроэлементов в структуре пищевого поведения пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона. *Микроэлементы в медицине.* 2019; 3: 18–23.

Для цитирования: Пилипович А. А., Голубев В. А., Данилов А. Б., Тютин Р. Р. Роль биометаллов в патогенезе и лечении болезни Паркинсона (обзор). *Медицинский алфавит.* 2020; (1): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-21-27>

For citation: Pilipovich A. A., Golubev V. A., Danilov A. B., Tyutina R. R. Role of biomaterials in pathogenesis treatment of Parkinson's disease (overview). *Medical alphabet.* 2020; (1): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-21-27>

Комбинированная терапия болевых синдромов: обоснование и перспективы потенцирования эффектов



Г.Ю. Кнорринг

Г.Ю. Кнорринг, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

З.К. Алиев, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Combined therapy of pain syndromes: rationale and prospects for potentiation of effects

G. Yu. Knorring, Z. K. Aliev

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

Болевой синдром сопровождает абсолютное большинство заболеваний, поэтому вопросы адекватного обезболивания остаются злободневными не только для urgentных состояний, но и для повседневной медицинской практики. Современные подходы к назначению обезболивающей терапии должны учитывать не только патогенетические механизмы развития болевого синдрома у конкретного пациента, но и необходимость применения комбинаций лекарственных средств. Это позволяет обеспечивать потенцирование анальгетического эффекта, снижения действенных дозировок отдельных препаратов и минимизации побочных эффектов. При выраженном болевом синдроме со спастическим компонентом и (или) спазмом скелетной мускулатуры, мышечных контрактурах, мышечно-фасциальных болевых синдромах, а также при восстановительном лечении после ортопедических и травматологических операций обоснованно применение нестероидных противовоспалительных средств совместно с витаминами группы В и толперизоном. Статья рассматривает патогенетические детали такой комбинированной терапии, раскрывает механизмы кооперативного действия предлагаемой комбинации препаратов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, витамины группы В, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, толперизон.

Summary

Pain syndrome accompanies absolute majority of diseases, therefore problems of adequate anesthesia remain acute not only for urgent conditions but also for everyday medical practice. Modern approaches of anesthetic therapy should consider not only pathogenic mechanisms of evolving pain syndrome by a certain patient but also necessity to administer drug combinations. It allows potentiating an analgesic effect, to decrease effective dosages of individual drugs and minimize adverse effects. The administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs together with B vitamins and tolperisone is justified in a marked pain syndrome with a spastic component and/or spasms of skeletal muscles, muscle contractures, myofascial pain syndromes, as well in rehabilitation therapy after orthopedic and traumatology surgeries. The article considers pathogenic details of such combined therapy, discloses mechanism of synergic action of the proposed drug combination.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, pyridoxine, thiamine, cyanocobalamin, tolperisone.

Введение

Согласно медицинской статистике, более 90 % заболеваний сопровождается болевым синдромом, поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ненаркотические анальгетики относятся к наиболее востребованным лекарствам. При том что НПВП – универсальные анальгетики, которые с успехом используются во всех областях медицины для борьбы с острой или хронической болью, нельзя признать проблему болеутоления решенной как в силу ряда побочных эффектов НПВП, ограничивающих их применение, так и по причине сложности формирования и персистенции болевого синдрома, что требует поиска и при-

менения других анальгезирующих агентов, в том числе для проведения комбинированной терапии [1, 2].

НПВП оказывают анальгетическое и противовоспалительное действие, что в сочетании с удобством применения и эффективностью сделало их незаменимым инструментом и для urgentной анальгезии в стоматологии, хирургии, гинекологии и ряде других областей медицины, и для длительного контроля симптомов при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата [3, 4, 5].

Однако при выраженном болевом синдроме со спастическим компонентом и (или) спазмом скелетной мускулатуры, мышечных контрактурах, сопровождающих заболева-

ния опорно-двигательного аппарата, мышечно-фасциальных болевых синдромах, нейропатической боли, а также при восстановительном лечении после ортопедических и травматологических операций обоснованно применение адъювантных средств, обладающих как собственным обезболивающим потенциалом и патогенетическим действием, так и способностью в комбинации с НПВП обеспечивать потенцирование анальгезии [6, 7]. Уменьшение болевого синдрома и купирование воспаления, снятие патологического спазма мышц и применение витаминов, обладающих нейротропным действием, — три краеугольных камня подобной терапии.

Применение НПВП соответствует и с рекомендациями по ведению хронической боли (An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Anesthesiology, 2010) [8]. Ключевыми препаратами они остаются и при лечении синдрома боли в нижней части спины (БНС) [4, 9]. Один из последних на эту тему кохрейновских обзоров не выявил достаточных клинических преимуществ в плане эффективности того или иного НПВП – в эквивалентных дозах выраженность анальгетического действия разных представителей класса статистически достоверно не отличалась [10].

Таким образом, выбор НПВП должен быть обдуманным и взвешенным, с оценкой соотношения риска и пользы конкретного препарата, учета сочетанной патологии, приема других медикаментов [11, 12]. В этой связи применение селективного ЦОГ-2 ингибитора мелоксикама обоснованно как с позиции безопасности, так высокой клинической эффективности (более 230 клинических испытаний), а также выявленных в последнее время дополнительных свойств [13]. В экспериментальных работах выявлен хондропротекторный эффект мелоксикама в виде торможения апоптоза хондроцитов и увеличения синтеза матриксного компонента [14]. Недавно был открыт эффект мелоксикама в виде дополнительного подавления продукции простагландина (ПГ) E₂ в сочетании с ингибированием микросомальной ПГ E₂-синтазы-1, что, в свою очередь, усиливает противовоспалительный эффект препарата [15].

Еще одной возможностью повышения эффективности терапии болевых синдромов является комбинирование НПВП с нейротропными витаминами. Традиционно к нейротропным относят три витамина группы В: тиамин (В₁), пиридоксин (В₆), цианокобаламин (В₁₂). Объединяет их высокая значимость для нормального функционирования нервной ткани. Во многих исследованиях подтверждено, что как комбинация, так и отдельное

назначение витаминов В₁, В₆ и В₁₂ обладают собственным анальгетическим потенциалом [16, 17]. Это связано с тем, что витамины группы В имеют схожие с НПВП свойства, например, блокируют действия медиаторов воспаления [18], ингибируют синтез простагландинов [19], также замедляют метаболизм НПВП через ингибирование каталитической активности цитохрома C450 3A4 [20].

Основополагающие данные о потенцировании анальгетического эффекта НПВП витаминами группы В и их комбинациями в высоких дозах получены более 25 лет назад [21]. Каждый из этих витаминов стимулирует процессы, улучшающие функцию нервной системы и уменьшающие проявления ноцицептивной и нейропатической боли. Витамин В₁ улучшает энергообеспечение нейронов, витамин В₆ контролирует синтез транспортных белков в осевых цилиндрах, витамин В₁₂ активирует синтез липопротеинов – это и является основой способности витаминных комплексов стимулировать демиелинизацию волокон [4, 17]. Нейротропные свойства В₁, В₆ и В₁₂ также проявляются благодаря модуляции нейромышечной проводимости (витамин В₁ является ингибитором ацетилхолинэстеразы, контролирует транспорт ионов натрия) [22–23]. Комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂ тормозит прохождение болевых импульсов не только на уровне заднего рога, но и в таламусе. Кроме того, эти витамины усиливают действие основных антиноцицептивных медиаторов. Известно, что высокие дозы цианокобаламина улучшают проведение возбуждения по периферическим нервам и их структурно-функциональную регенерацию [24].

Потенцирующее действие высоких доз витаминов группы В при интенсивных болях в спине на антиноцицептивный эффект НПВП подтверждено в ряде классических клинических исследований [25–28].

Показано, что сочетанная терапия НПВП с витаминами группы В приводит к более раннему купированию болевого синдрома и обеспечивает более стойкий положительный эффект [28–29]. Их одновременное приме-

нение с анальгетиками и НПВП сокращает сроки лечения и уменьшает потребность в дополнительном использовании противоболевых препаратов [28, 31].

Ранее традиционно использовался метод попеременного введения растворов препаратов витаминов В₁, В₆ и В₁₂ с ежедневным чередованием каждого препарата в течение 2–4 недель. В последние годы стали активно применяться трехкомпонентные комплексы, содержащие тиамин, пиридоксин и цианокобаламин в высоких дозах в одной таблетке или ампуле, обладающие кооперативной нейротропностью. Примером официальной комбинации такого рода является препарат Комплигам В (Сотекс, Россия).

Наконец, присоединение к схемам терапии толперизона обусловлено его основным эффектом миорелаксации скелетной мускулатуры: являясь мощным Н-холинолитиком, он снижает возбудимость мышц, обладает легким спазмолитическим эффектом, обеспечивает мембраностабилизирующее, аденоблолирующее действие. Еще один эффект толперизона, связанный с торможением спинальных рефлекторных дуг, совместно с устранением облегчения проведения возбуждения по нисходящим путям обеспечивает разрыв патологических дуг «обратной связи», также способствуя релаксации мускулатуры [32].

Химическая структура толперизона схожа со структурой лидокаина. Как и лидокаин, он обладает мембраностабилизирующим действием и снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон. Толперизон дозозависимо тормозит активность потенциал-зависимых натриевых каналов, оказывает угнетающий эффект на потенциал-зависимые кальциевые каналы. Известные публикации описывают комбинирование миорелаксантов с НПВП, что потенцирует результат лечения [33–35].

Схематически сочетающиеся и взаимопотенцирующие эффекты трех препаратов (Калмирекс, Амелотекс и Комплигам В) представлены в таблице.

Таблица
Сочетающиеся и взаимопотенцирующие эффекты
препаратов Калмирекс, Амелотекс и Комплигам В

Фармакологические эффекты	Мелоксикам	Витамины группы В	Толперизон
Анальгетическое действие	+++	+	+
Снижение воспаления, отека тканей	+++	+	
Снижение выработки медиаторов	++		+
Замедление проведения болевого импульса		++	++
Торможение спинальных рефлекторных дуг		+	++
Регуляция Na-каналов		+	+
Улучшение процессов обмена в нервной ткани		++	

Таким образом, комбинированное применение всех трех компонентов анальгетического триумвиата – препаратов Калмирекс, Амелотекс и Комплигам В – патогенетически обоснованно, при этом, помимо потенцирования клинического эффекта, имеет место и возможность снижения дозировки НПВП для предотвращения побочных эффектов.

Список литературы

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.А., ред. Боль. Практическое руководство для врачей. М.: изд-во РАМН – 2012–512 с.
2. Чичасова Н.В. Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов // Современная ревматология. — 2016 – Том 10, № 2 – С. 83–88.
3. Аникин Г.С., Стожкова И.В., Кукушкин М.А. и др. Нестероидные противовоспалительные препараты: безопасность с позиции доказательной медицины // Consilium Medicum. — 2017. — Том 19, № 2 (Хирургия) – С. 28–32.
4. Вёрткин А.А., Каратеев А.Е., Кукушкин М.А. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации) // Терапия. — 2018. — № 2(20) – С. 8–17.
5. Пахомова И.Г. Место нестероидных противовоспалительных средств в гинекологической практике (рациональный выбор препаратов с учетом побочных эффектов) // Фарматека. — 2009 – № 9. — С. 45–49.
6. Rocha-Gonza H.I., Tera Rosales F., Reyes-Garci G. et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. 2004; 47: 84–87.
7. Caram-Salas N.L., Reyes-Garcia G., Medina-Santillan R. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // Pharmacology. 2006; 77 (2): 53–62.
8. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine // Anesthesiology 2010; 112. (4): 810–833.
9. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в спине: новые возможности комплексной терапии // Доктор.Ру. — 2013 – № 2 (80). — С. 60–62.
10. 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.
11. Кнорринг Г.Ю. К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида // Доктор.Ру. — 2019 – № 8 (163) – С. 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58
12. Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения // Consilium Medicum. — 2009. — № 2. — С. 71–76.
13. Исайкин А.И., Шевцова Г.Е., Рожков Д.О. и др. Роль мышечного фактора в развитии поясничной боли // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2017 – Том 9, № 2 – С. 95–101.
14. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? // Inflammation. 2002 Jun; 26 (3): 139–42.
15. 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.
16. Song XS, Huang ZJ, Song XJ. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats // Anesthesiology 2009; 110 (2): 387–400.
17. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // PMЖ. — 2008. — С. 35–40.
18. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. Schmerz 1998; 12 (2): 136–141.
19. Franca DS, Souza AL – B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. Eur J Pharmacol. 2001 Jun 15; 421 (3): 157–64.
20. Еременко НН. Место витаминов группы В и липоевой кислоты в фармакотерапии полинейропатии // PMЖ – 2015 – № 12 – С. 674.
21. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Ersparung von Diclofenac durch B-Vitamine: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung mit reduzierten Tagesdosierungen von Diclofenac (75 mg Diclofenac versus 75 mg Diclofenac plus B-Vitamine) bei akute Lendenwirbelsyndromen. Klin Wochenschr 1990; 68: 107–15.
22. Торшхоева Х.Н., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и др. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия // Сахарный диабет – 2004 – № 1. — С 38–44.
23. Современная фармакотерапия диабетической полинейропатии // Коллектив авто-
24. Манушарова Р.А., Черкезов Д.И. Применение поливитаминных препаратов в лечении диабетической периферической нейропатии // Медицинский совет. — 2009 – № 4 – С. 37–38.
25. Bruggemann G, Koehler CO, Koch EMW. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B1, B6, B12 versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsbereich // Klin Wochenschr 1990; 68: 116–20.
26. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Ersparung von Diclofenac durch B-Vitamine: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung mit reduzierten Tagesdosierungen von Diclofenac (75 mg Diclofenac versus 75 mg Diclofenac plus B-Vitamine) bei akute Lendenwirbelsyndromen // Klin Wochenschr 1990; 68: 107–15.
27. Lettko M, Schwiager G, Pudel V. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Neurofenac gegen Diclofenac, zum Nachweis der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine // Rheuma, Schmerz & Entzündung. 1986; 8: 22–30.
28. Mibielli MA et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. Curr Med Res Opin 2009; 25 (11): 2589–99.
29. Chiu C., Low T., Tey Y., Singh V., Shong H. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial // Singapore Med J. 2011. Vol. 52 (12). P. 868–873.
30. Mibielli M., Geller M., Cohen J. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // Curr Med Res Opin. 2009. Vol. 25 (11). P. 2589–2599.
31. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова // 2009 – № 10 – С. 30–35.
32. Кукушкин М.А. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма // Российский журнал боли. — 2012 – № 2 – С. 15–9.
33. Гурак С.В., Борисов К.Н., Парфенов В.А. Мидокалм в комплексной терапии острой поясничной боли // Боль – 2006 – № 3 – С. 27–30.
34. Камчатнов П.П., Трубецкая Е.А. Лечение пациента с поясничной болью – эффективность комбинированной терапии // Рос. мед. журн. — 2012 – № 2 – С. 39–43.
35. Камчатнов П.П., Умарова Х.Я., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Ведение пациента с поясничной болью – проблемы эффективности и безопасности // Нервно-мышечные болезни – 2013 – № 3 – С. 32–37.

Для цитирования: Кнорринг Г.Ю., Алиев З.К. Комбинированная терапия болевых синдромов: обоснование и перспективы потенцирования эффектов. Медицинский алфавит. 2020;(1):28–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-28-30>

For citation: Knorring G. Yu., Aliev Z. K. Combined therapy of pain syndromes: rationale and prospects for potentiation of effects. Medical alphabet. 2020; (1):28–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-28-30>



Структурная эпилепсия у детей: факторы риска, клинико-электроэнцефалографические проявления и терапия



Ф. А. Мурачуева



А. Г. Гейбатова

Ф. А. Мурачуева, аспирант
А. Г. Гейбатова, к.м.н., доцент

Кафедра неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», г. Махачкала

Structural epilepsy in children: risk factors, clinical and electroencephalographic manifestations and therapy

F. A. Murachueva, L. G. Geybatova

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Резюме

В статье изложены результаты ретроспективного исследования 150 детей в возрасте от года до 6 лет, разбитых на три группы: 50 детей со структурной эпилепсией на фоне детского церебрального паралича (ДЦП), 50 детей с ДЦП без эпилепсии, но с эпилептиформными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), и 50 неврологически здоровых детей с эпилептиформными разрядами в ЭЭГ. Всем пациентам были проведены сбор анамнеза, общеклинический и неврологический осмотр, ЭЭГ, нейровизуализационное исследование (компьютерная или магнитно-резонансная томография). В результате анализа полученных данных установлены факторы риска развития эпилепсии: отягощенный акушерский анамнез; угроза прерывания беременности; гестоз; недоношенность; аппаратная реанимация; низкая оценка по шкале Апгар; наличие неонатальных судорог; диффузная эпилептиформная активность на ЭЭГ; генерализованная эпилептиформная активность; задержка формирования спонтанного электрогенеза; специфические эпилептиформные паттерны, а также подтвержденная структурная патология. Эффективного терапевтического контроля над приступами удалось достичь в 18% случаев.

Ключевые слова: структурная эпилепсия, ДЦП, факторы риска, прогноз, терапия.

Summary

The article presents the results of a retrospective study of 150 children aged 1 to 6 years old, divided into three groups: 50 children with structural epilepsy with cerebral palsy, 50 children with cerebral palsy without epilepsy, but with epileptiform changes in the electroencephalogram (EEG) and 50 neurologically healthy children with epileptiform discharges in the EEG. All patients performed analyze of medical history, general clinical and neurological examination, EEG, neuroimaging study (CT-scan or magnetic resonance imaging). As a result of the analysis of the obtained data, the risk factors for the development of epilepsy were established: a burdened obstetric history, the threat of abortion, gestosis, prematurity, hardware resuscitation, low Apgar rating, neonatal seizures, diffuse epileptiform activity on the EEG, generalized epileptiform activity, delayed formation of spontaneous electrogen, specific epileptiform patterns, as well as confirmed structural pathology. Effective therapeutic control of seizures was achieved in 18% of cases.

Key words: structural epilepsy, cerebral palsy, risk factors, prognosis, therapy.

Частота возникновения эпилепсии у детей составляет от 41 до 187 случаев на 100 тыс. человек в зависимости от региона. Заболеваемость наиболее высока на первом году жизни, а к концу первого десятилетия снижается до уровня, характерного у взрослых [9]. Распространенность эпилепсии у детей выше, чем заболеваемость, и колеблется в пределах от 3,2–5,5 на 1 тыс. человек в развитых странах и 3,6–4,4 – в развивающихся [7]. Распространенность эпилепсии среди детей и подростков в России составляет около 800 тыс. [3]. Процент структурных форм эпилепсии в детском возрасте с доказанным или предполагаемым органическим субстратом увеличивается с каждым годом в связи с бурным развитием различных методов визуализации, и благодаря

современным подходам к терапии стойкой ремиссии удается достичь в 70–80% случаев [13]. Прогнозирование лекарственно-устойчивых тяжелых генерализованных форм структурной эпилепсии повышает шансы избежать фармакорезистентности и создать оптимальный уровень качества жизни.

Данное ретроспективное исследование по типу «случай – контроль» выполнено для установления статистически значимых факторов риска развития структурной эпилепсии у детей с ДЦП в возрасте от 1 года до 6 лет и прогнозирования структурной эпилепсии у детей со статистически значимыми факторами риска.

Материалы и методы

В исследование было включено 150 детей: 55 девочек и 95 мальчиков

в возрасте от года до 6 лет (средний возраст – 25 месяцев), находившихся под наблюдением на кафедре неврологии ФПК и ППС Дагестанского государственного медицинского университета и проходивших обследование и лечение в медицинском центре «Нейромед». Пациенты были распределены на три группы по 50 человек в зависимости от диагноза: первую группу составили пациенты с диагнозом «структурная эпилепсия» на фоне детского церебрального паралича (ДЦП), во вторую были включены больные с диагнозом «ДЦП» при отсутствии установленной эпилепсии, но имеющие эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), третья группа состояла из неврологически здоровых детей, имеющих эпилептиформные изменения на ЭЭГ.

Период динамического наблюдения за каждым пациентом составил от 3 до 5 лет.

Критериями включения в исследование являлись: добровольное информированное согласие обоих родителей ребенка на участие в исследовании; возраст пациентов от года до 6 лет; спастические формы ДЦП; отсутствие прогрессирования заболевания; структурная эпилепсия на фоне ДЦП; ДЦП при отсутствии установленной эпилепсии; неврологически здоровые дети, имеющие эпилептиформные изменения на ЭЭГ.

Критерии исключения: отказ одного из родителей или официального представителя ребенка от участия в исследовании; возраст пациента старше 6 лет; неспастические (атоническая, атаксическая, дискинетическая и смешанные (спастико-гиперкинетическое) формы ДЦП; наличие генетической природы заболевания; неуточненные формы эпилепсии.

Анализ данных производился посредством статистической обработки с использованием прикладной программы Statistica 8.0 методами параметрической и непараметрической статистики. Для каждого предполагаемого фактора риска рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95 % ДИ), статистическая значимость показателя считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В первую группу вошли 20 девочек (40 %) и 30 мальчиков (60 %), средний возраст – $24,9 \pm 2,5$ месяца. Вторую группу составили 18 девочек (36 %) и 32 мальчика (64 %), средний возраст – $23,8 \pm 2,0$ месяца. В группу здоровых детей с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ были включены 17 девочек (34 %) и 33 мальчика (66 %), средний возраст – $34,6 \pm 1,9$ месяца.

В целом ряде исследований подчеркивается важность для заболеваемости наследственных, но не находит подтверждения значимость перинатальных факторов [4, 10, 12, 15]. У наблюдаемых детей независимо от группы были выявлены

патологические факторы пре- и перинатального периодов. Однако угроза прерывания беременности, отягощенный акушерский анамнез и гестоз чаще встречались у матерей в первой группе и явились статистически значимыми факторами риска возникновения эпилепсии ($p < 0,05$). Отношение шансов риска развития эпилепсии при наличии отягощенного акушерского анамнеза у матери, основанный на сравнении данных обследования детей из первой и второй групп, показал, что риск развития у них эпилепсии в 3,8 раза выше (95 % ДИ: 1,657–8,747), чем при отсутствии данного фактора ($p < 0,05$). Риск возникновения эпилепсии у ребенка при наличии в анамнезе у матери угрозы прерывания беременности и гестоза в 4,4 раза выше (95 % ДИ: 1,854–10,316) и в 2,8 раза выше (95 % ДИ: 1,224–6,597) соответственно, чем при отсутствии данных факторов ($p < 0,05$).

Кроме того, частота неонатальных судорог в первой группе по сравнению со второй и третьей была значительно выше ($p < 0,05$). Наследственная отягощенность по эпилепсии в семье преобладала у детей первой и третьей групп, что указывает на наличие предрасположенности развития эпилепсии по данному фактору, но эта взаимосвязь статистически незначима ($p > 0,05$). В некоторых исследованиях обнаруживается влияние преэклампсии у матери на развитие эпилепсии у детей, но достоверных результатов при проведении исследования нам получить не удалось ($p > 0,05$) [4, 8]. Интересным наблюдением стало наличие относительно большого числа (22 %) родственных браков у родителей здоровых детей с эпилептиформной активностью на ЭЭГ в третьей группе.

Отдельно следует выделить результаты оценки по шкале Апгар при рождении. В группе детей с ДЦП без эпилепсии чаще были средние значения этого показателя (48 %) по сравнению с группой детей с ДЦП и эпилепсией, имевших в большинстве случаев низкий балл при рождении (66 %): у детей в первой группе чаще отмечались проблемы с дыханием и тонусом,

требовавшие аппаратных методов реанимации ($p < 0,05$), а дети из второй группы реже нуждались в реанимационных мероприятиях ($p < 0,05$). Здоровые дети, как и ожидалось, при рождении в большинстве наблюдений имели высокие (82 %) либо средние (18 %) баллы по шкале Апгар ($p < 0,05$).

Другим подтвержденным фактором риска развития эпилепсии при ДЦП является степень доношенности. По некоторым данным, частота эпилепсии при ДЦП у недоношенных детей практически в два раза превышает таковую у доношенных [4]. Аналогичные сведения были подтверждены и в нашем исследовании с статистически значимым результатом ($p < 0,05$).

В первой группе проанализированы клинические особенности течения эпилепсии. Возраст дебюта приступов составил 12 ± 10 месяцев, что совпадает с выводами схожих исследований о преобладающей дате дебюта эпилепсии на фоне ДЦП в грудном и раннем возрасте [4, 10]. В клинической картине эпилептических припадков на фоне ДЦП преобладали полиморфные приступы: эпилептические спазмы у 30 (60 % случаев) детей, моторные тонические приступы с генерализованным началом у 17 (34 %), миоклонические приступы у 15 (30 %), моторные тонико-клонические приступы с генерализованным началом отмечались у 8 (16 %), моторные клонические с фокальным началом у 7 (14 %), в 5 (10 %) случаях приступы проявлялись в виде атипичных абсансов, еще в 3 (6 %) – моторные атонические приступы с генерализованным началом, и у 1 ребенка наблюдалась клиника моторных тонических приступов с фокальным началом (2 %).

В группе детей с ДЦП и эпилепсией на ЭЭГ преобладала регионарная эпилептиформная активность (ЭА) (62 % случаев) в сочетании с задержкой спонтанного формирования электрогенеза (90 %), замедлением основного коркового ритма (76 %) и специфическими эпилептиформными паттернами (СЭП) (46 %). Также встречались (в порядке убывания): диффузная ЭА (36 %), генерализованная ЭА

Таблица 1
Данные акушерского и семейного анамнеза в группах

Факторы	I группа, человек		II группа, человек		III группа, человек		p (по критерию χ^2)
	Абс. количество	Процент	Абс. количество	Процент	Абс. количество	Процент	
Родственный брак	6	12	3	6	11	22	> 0,05
Отягощенная наследственность по эпилепсии	17	34	8	12	16	32	> 0,05
Отягощенный акушерский анамнез	31	62	15	30	8	16	< 0,05
Угроза прерывания беременности	38	76	21	42	9	18	< 0,05
Гестоз	25	50	13	36	6	12	< 0,05
Острая респираторная вирусная инфекция в первом триместре	15	30	9	18	6	12	> 0,05
Преэклампсия	12	24	5	10	7	14	> 0,05
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	12	24	4	8	13	26	> 0,05
Преждевременные роды (ранее 37 недель)	20	40	19	38	11	22	> 0,05
Недоношенность 1-й степени	6	12	2	4	6	12	> 0,05
Недоношенность 2-й степени	5	10	13	26	5	10	< 0,05
Недоношенность 3-й степени	9	18	5	10	0	0	< 0,05
Оперативные роды	20	40	16	32	12	24	> 0,05
Аппаратная реанимация в родильном зале	31	62	30	60	11	22	< 0,05
Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов	14	28	15	30	41	82	< 0,05
Оценка по шкале Апгар 5–6 баллов	3	6	24	48	9	18	< 0,05
Оценка по шкале Апгар 2–4 балла	33	66	11	22	0	0	< 0,05
Неонатальные судороги	29	58	7	14	0	0	< 0,05

(30%), типичная (32%) и модифицированная (28%) гипсаритмия, периодическое замедление (22%). Паттерн «вспышка – подавление» наблюдался у 4 (8%) пациентов, межполушарная асимметрия – в 2 (4%) случаях, доброкачественные

эпилептиформные разряды детского возраста (ДЭРД) – у 1 (2%) ребенка.

В отличие от первой группы, в группе детей с ДЦП без эпилепсии на ЭЭГ статистически реже выявлялись диффузная ЭА ($p < 0,05$) и гипсаритмии ($p < 0,05$), а также СЭП

($p < 0,05$). Среди пациентов второй группы преобладали регионарная ЭА (72%), задержка формирования спонтанного электрогенеза (56%), замедление основного коркового ритма (74%) и ДЭРД (32%) ($p < 0,05$). Периодическое замедление встречалось

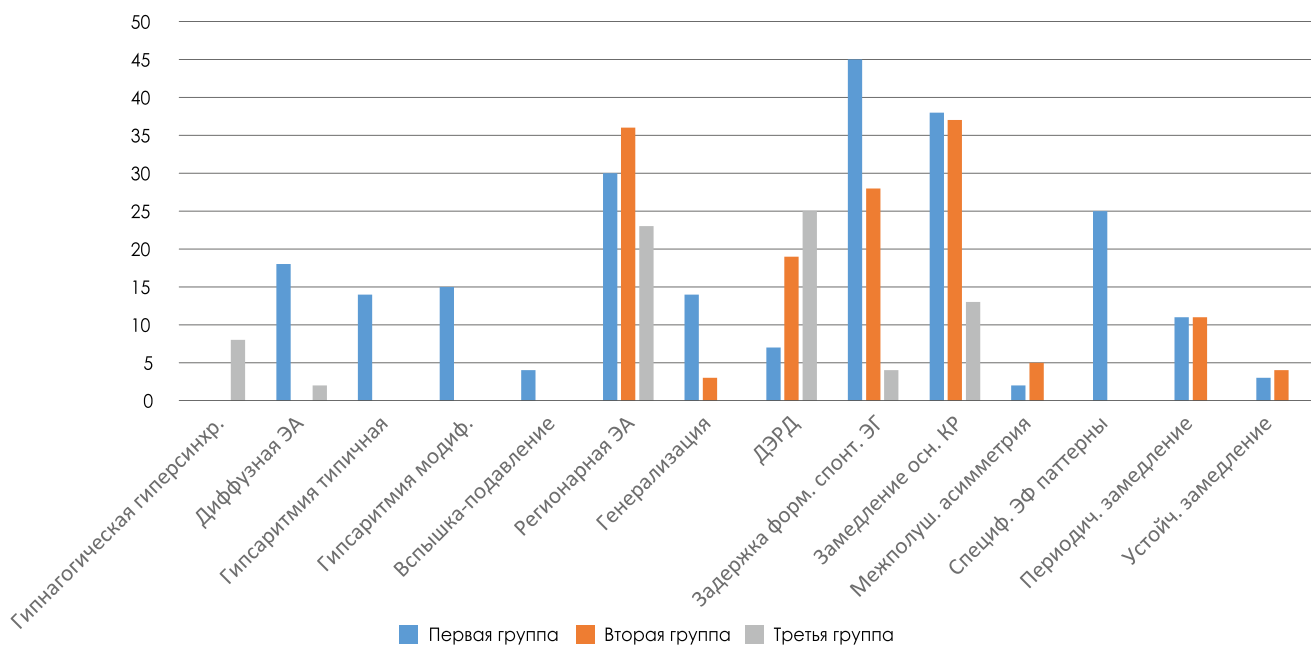


Рисунок 1. Преобладающие ЭЭГ-ритмы.

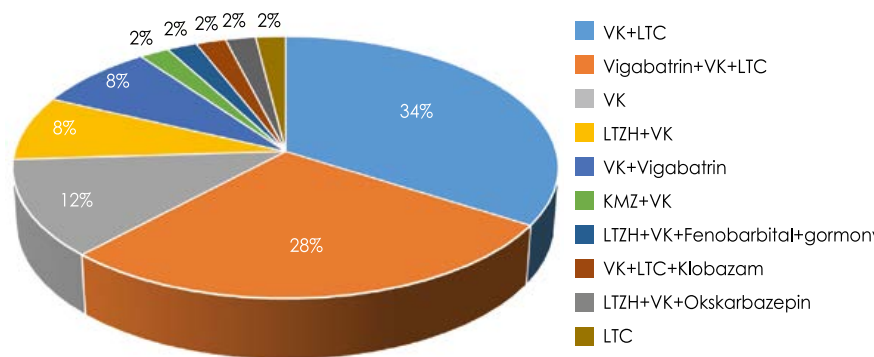


Рисунок 2. Характер лекарственной терапии в группе детей с ДЦП и эпилепсией.

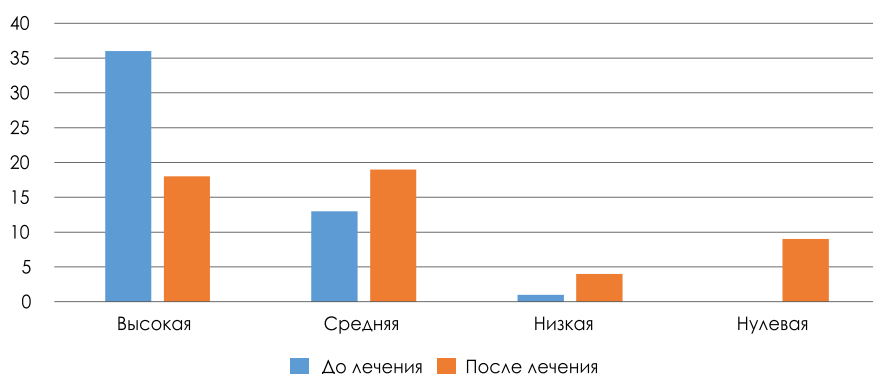


Рисунок 3. Частота эпилептических приступов у пациентов с ДЦП и эпилепсией до и после проведения терапии.

в равном числе случаев в первой и второй группах (по 22 %), устойчивое замедление – незначительно чаще во второй группе, чем в первой (8 и 6 % соответственно). Среди неврологически здоровых детей на ЭЭГ практически в половине случаев регистрировались ДЭРД (48 %) и регионарная эпилептиформная активность (46 %). При сравнении результатов ЭЭГ в первой и второй группах выявлены статистически значимые изменения, приводящие к развитию эпилепсии: диффузная эпилептиформная активность (36 %), специфические эпилептиформные паттерны (50 %), генерализованная эпилептиформная активность (28 %), задержка формирования спонтанного электрогенеза (90 %). Результаты наблюдений сопоставимы с данными других исследователей о персистенции эпилептиформной активности как прогностически неблагоприятном ЭЭГ-признаке эпилепсии при ДЦП [2].

При анализе клинических проявлений ДЦП в первой и второй группах выявлено, что уровень по-

ражения статистически достоверно влияет на прогноз заболеваемости эпилепсией ($p < 0,05$). Задержка психо-речевого развития встречалась в обеих группах практически в 90 % случаев. Среди клинических признаков большого значения для прогноза эпилепсии имела форма ДЦП. Среди обследованных детей эпилепсия чаще встречалась при тетраплегической (46 %) и гемипаретической (32 %) формах. Ряд исследователей считают, что спастический тетрапарез может быть коморбиден судорожной активности [2].

Структурная патология головного мозга при ДЦП, в особенности корковая атрофия, может являться субстратом для возникновения эпилептиформной активности [2, 15]. Проведенный анализ данных магнитно-резонансной томографии выявил следующие статистически достоверные поражения структур головного мозга, увеличивающие риск развития эпилепсии ($p < 0,05$): незавершенная миелинизация, диффузная корково-подкорковая атрофия, мульти-

кистозная энцефаломалиция, шизэнцефалия, пахигирия, фокальные кортикальные дисплазии. Патология мозолистого тела и мозжечка достоверно преобладали в первой группе по сравнению со второй ($p < 0,05$).

При оценке эффективности противосудорожной терапии в группе пациентов с ДЦП и эпилепсией было установлено, что наиболее часто применяемой комбинацией препаратов являются вальпроаты в сочетании с левитирацетамом (34 %), а также вальпроаты в сочетании с левитирацетамом и вигабатрином (28 %). Монотерапия препаратами вальпрооевой кислоты встречалась у 12 % пациентов. По 8 % приходилось на комбинации вальпроат и вигабатрин, вальпроат и ламотриджин. Остальные комбинации встречались в единичных случаях. Таким образом, препараты вальпрооевой кислоты входили в терапию эпилепсии у 98 % пациентов. Терапия была подобрана индивидуально в соответствии с существующими рекомендациями [5, 11, 14].

Применение терапии у 9 (18 % случаев) детей привело к полному контролю над приступами, количество случаев с высокой частотой приступов при проведении соответствующей терапии удалось уменьшить в два раза. В 2 (4 %) случаях зафиксирована лекарственно-устойчивая форма эпилепсии с отсутствием эффекта от комбинированной терапии, в 21 (42 %) случае удалось снизить частоту приступов.

Заключение

В результате анализа данных проведенного исследования установлены следующие факторы риска развития эпилепсии на фоне ДЦП у детей от 1 месяца до 6 лет, связанные с пре- и перинатальным периодом: отягощенный акушерский анамнез, угроза прерывания беременности, гестоз, недоношенность 2-й и 3-й степени, низкая оценка по шкале Апгар и последующая аппаратная реанимация, неонатальные судороги. Из ЭЭГ-изменений – диффузная эпилептиформная активность, генерализованная эпилептиформная активность, задержка формирования

При анализе терапии эпилепсии у детей с ДЦП подтверждены данные о том, что базовыми противосудорожными препаратами остаются вальпроаты как в рамках монотерапии, так и в комбинации с другими специфическими лекарственными средствами [1, 5]. Хотя полного контроля над приступами удалось достичь лишь в 18 % случаев, а снизить частоту приступов – гораздо чаще, проблема лекарственно-устойчивой эпилепсии остается одной из основных задач, особенно среди пациентов детского возраста.

1. Батышева Т.Т., Платнова А.Н., Быкова О.В. Эпилептические синдромы при детском церебральном параличе // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2011. Т. 3. № 2. — С. 10–14.
2. Батышева Т.Т., Баалян О.С., Трепищев В.М. Основные предикторы эпилепсии у детей с детским церебральным параличом // Детская и подростковая реабилитация. — 2015. № 1. — С. 15–20.
3. Маруева Н.А., Шнайдер Н.А., Шулмын А.В. и др. Эпидемиология идиопатических форм эпилепсии в детской популяции Забайкальского края // Дальневосточный медицинский журнал. — 2016. № 3. — С. 75–79.
4. Омельченко Н.Н., Левитина Е.В. Перинатальные факторы риска формирования эпилепсии у детей с детским церебральным параличом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. № 2. — С. 18–22.
5. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты. (Обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. — 2019. Т. 14. № 3. — С. 37–60.
6. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children// *Epileptic Disorders*. — 2016. Vol. 18 (1). — P. 55–67. DOI: 10.1684/epd.2016.0817>
7. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children // *Epileptic Disorders*. — 2015. Vol. 17 (2). — P. 117–123. DOI: 10.1684/epd.2015.0736.
8. Dassi Tchoupa Revegue M.H., Marin B., Ibinga E. et al. Meta-analysis of perinatal factors associated with epilepsy in tropical countries // *Epi-*

9. Durá Traveña T., Yoldi Petria M.E., Gallinas Victoria-noa F. Incidencia de la epilepsia infantil // *Anales de Pediatría*.— 2007. Vol. 67 (1).— P. 37–43.
10. Gürkan F., Serin M., Yılmaz S. et al. Risk factors for epilepsy in cases with cerebral palsy: A retrospective study // *European Journal of Paediatric Neurology*.— 2017. Vol. 21 (1).— P. 70–71. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.04.1171.
11. Kanner A.M., Ashman E., Gloss D. et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology*.— 2018. Vol. 91 (2).— P. 74–81. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000575.
12. Karatoprak E., Sözen G., Saltık S. Risk factors associated with epilepsy development in children with cerebral palsy // *Child's Nervous System*.— 2019. Vol. 35 (7).— P. 1181–1187. DOI: 10.1007/s00381-019-04152-w.
13. Symonds J.D., Zuberi S.M., Stewart K. et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort // *Brain*.— 2019. Vol. 142 (8).— P. 2303–2318. DOI: 10.1093/brain/awz195.
14. Wheless J. W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion // *Epileptic Disorders*.— 2007. Vol. 9 (4).— P. 353–412.
15. Zelnik N., Konopnicki M., Bennett-Back O. et al. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy // *European Journal of Paediatric Neurology*.— 2010. Vol. 14 (1).— P. 67–72. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.06.002.

For citation: Murachueva F.A., Geybatova L.G. Structural epilepsy in children: risk factors, clinical and electroencephalographic manifestations and therapy. Medical alphabet.2020; (1):31–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-31-35>

35



Д. А. Дегтерев



С. В. Быкова



А. И. Парфенов

Глютен-ассоциированная головная боль

Д. А. Дегтерев, к.м.н., зав. неврологическим отделением

С. В. Быкова, к.м.н., зав. отделением невоспалительной патологии кишечника

А. И. Парфенов, д.м.н., проф., зав. отделением патологии кишечника

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Gluten related headaches

D. A. Degterev, S. V. Bykova, A. I. Parfenov

A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Резюме

Целиакия и неассоциированная с целиакией чувствительность к глютену являются расстройствами, диагностика которых бывает часто отложена на многие годы от первых клинических проявлений заболевания. Характерным и более частым является дебют целиакии с внекишечных проявлений или заболеваний, связанных с глютену. Одним из таких состояний является головная боль. В статье представлены основные данные, известные к настоящему времени в отношении глютен-ассоциированной головной боли, включая распространенность, клинические проявления, особенности диагностики и результаты лечения.

Ключевые слова: целиакия; чувствительность к глютену; заболевания, связанные с глютену; головная боль; мигрень.

Summary

Coeliac disease and non-celiac gluten sensitivity are disorders whose diagnosis can be delayed for many years from the first clinical manifestations. Typical debut of coeliac disease is an extraintestinal manifestation as gluten-related disorders. One of such impairments is headache. There are currently data about gluten-associated headache including prevalence, clinical manifestations, diagnostic features and treatment results in this paper.

Key words: coeliac diseases, non-celiac gluten sensitivity, gluten-related disorders, headaches, migraine

Список сокращений

НЦЧГ – неассоциированная с целиакией чувствительность к глютену

СОТК – слизистая оболочка тонкого кишечника

Глютен-ассоциированная головная боль

Глютенчувствительная целиакия – это генетически опосредованное заболевание, возникающее вследствие развития иммунной реакции в слизистой оболочке тонкого кишечника (СОТК) при ее контакте с белком глютену (клейковиной) [1].

Диагностика целиакии основывается на клинической картине (диарея, вздутие живота, физическое недоразвитие, потеря массы тела, железодефицитная анемия и др.), серологических тестах (обнаружение в крови антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе, эндомизию) и гистологических изменениях слизистой оболочки в биоптате, взятом из дистального отдела двенадцатиперстной кишки (атрофия ворсинок, гиперплазия крипт, лимфоцитарная инфильтрация эпителия). Лечение заключается в полном отказе от употребления глютенсодержащих продуктов – соблюдение аглютеновой диеты [2].

Распространенность целиакии в популяции колеблется в районе 1% [3, 4]. При этом частота поражения нервной системы у пациентов с установленным диагнозом встречается в 10,0–22,5% случаев [5, 6] и даже достигает 42,0% у нелеченых пациентов [7].

Важным, с точки зрения диагностики и выбора тактики лечения неврологических осложнений целиакии, является определение ее клинических форм или вариантов. Классификация основывается на клинических проявлениях заболевания и данных лабораторно-инструментальной диагностики.

Согласно принятому в 2012 году в г. Осло (Норвегия) консенсусу по определению диагноза целиакии и связанным с ним терминами [8] в модификации В. Lebowitz и соавт. [3], целиакию можно классифицировать на следующие клинические формы:

- *потенциальная* – клинических проявлений не определяется при наличии положительных серологических тестов и неизменной СОТК при биопсии;
- *бессимптомная* – отсутствие каких-либо симптомов при наличии положительных серологических тестов и изменений СОТК при биопсии;
- *классическая* – основным клиническим проявлением является диарея с признаками мальабсорбции при наличии положительных серологических тестов и изменений СОТК при биопсии;
- *неклассическая* – присутствие внекишечных проявлений (неврологических расстройств, анемии, остеопороза и т.п.) при наличии положительных серологических тестов и изменений СОТК при биопсии;
- *рефрактерная* – наличие стойких клинических симптомов и атро-

фия ворсинок тонкой кишки при биопсии, несмотря на соблюдение аглюиновой диеты;

- *симптоматическая* – собирающее определение, объединяющее любые клинические формы (бессимптомная, классическая, неклассическая, рефрактерная).

Утвержденный в 2016 году Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых берет за основу классификацию, разработанную в 2005 году в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (ЦНИИГ) [9]. В ней используются схожие с предыдущей классификацией определения клинических форм целиакии, однако вместо терминов «классическая» и «неклассическая» используются «типичная» и «атипичная» соответственно.

Кроме «целиакии», в научной и популярной литературе используются такие термины, как «непереносимость глютена» и «чувствительность к глютену». Появление данных нозологических форм было обусловлено растущим количеством пациентов, у которых присутствуют разнообразные клинические симптомы, исчезающие на фоне исключения глютена из рациона [10].

Под непереносимостью глютена обычно подразумевается такое состояние, когда у пациента с желудочно-кишечными расстройствами в отсутствие лабораторных и гистологических признаков целиакии отмечается клиническое улучшение после начала аглюиновой диеты [11, 12, 13]. Однако в настоящее время считается, что термин «непереносимость глютена» не является конкретным и несет в себе терминологическое противоречие. Глютен может стать причиной диспепсических нарушений не только за счет запуска дизимунной реакции в стенке тонкой кишки, что происходит при целиакии, но и действуя напрямую, обладая рядом свойств, характерных для группы белков лектинов (увеличивая проницаемость кишечной стенки, вызывая агглю-

тинацию эритроцитов). Учитывая это, рекомендовано вместо термина «непереносимость глютена» использовать другой – «заболевания, связанные с глютенем» (gluten-related disorders) [8, 14].

Другой термин «чувствительность к глютену» используется авторами по-разному. Или как клинические проявления целиакии [15], или как любое заболевание, ассоциированное с целиакией (глюиновая атаксия, герпетиформный дерматит) [16, 17], или как состояние, при котором симптомы энтеропатии возникают при приеме глютена в отсутствие антител к тканевой транслугтаминазе и эндомиозию и возможном присутствии антител к глиадину и генетической предрасположенности к целиакии [18]. Ввиду широкой трактовки термина «чувствительность к глютену» рекомендовано к использованию другое определение – «неассоциированная с целиакией чувствительность к глютену» (non-celiac gluten sensitivity, NCGS), что подразумевает под собой появление одного или нескольких изменений на клиническом, иммунологическом или морфологическом уровнях при употреблении в пищу глютенсодержащих продуктов людьми, у которых ранее была исключена целиакия [8, 18].

Неврологические нарушения могут выявляться как у пациентов с целиакией, так и при наличии неассоциированной с ней чувствительности к глютену (НЦЧГ). В свою очередь, целиакия с неврологическими расстройствами может протекать как классическая (типичная), осложнившаяся внекишечными симптомами, или как неклассическая (атипичная). У пациентов НЦЧГ при неврологической манифестации расстройства обычно выявляются антитела к глиадину класса IgG и (или) IgA+/- антитела к тканевой транслугтаминазе или эндомиозию, но в отсутствие гистологических изменений в СОТК [19].

Механизмы повреждения нервной системы при глюиновой энтеропатии включают перекрестную иммунную реакцию, отложение иммунных комплексов, прямую нейротоксичность и дефицит витаминов или питательных веществ [7, 20].

Для целиакии и НЦЧГ характерна ассоциация с разнообразными неврологическими и психоэмоциональными расстройствами [21]. К основным синдромам поражения нервной системы при целиакии относятся глюиновая атаксия и полиневропатия. Однако спектр неврологических проявлений целиакии гораздо шире и включает в себя такие состояния и симптомы, как эпилептические приступы, повышенную утомляемость, головокружение, головную боль, повышенный уровень тревожности, депрессию, синдром раздраженного кишечника, сонливостью, мышечные боли, напоминающие фибромиалгию, шизофрению [10, 22].

Общая оценочная распространенность головной боли у взрослых с целиакией составляет 26% [23], что немного выше, чем распространенность головной боли среди детей с целиакией, которая равна 18,3% [24]. По данным мета-анализа четырех контролируемых исследований, головная боль выявлялась в 7,3 раза чаще среди пациентов с целиакией, чем в общей популяции [23].

Головная боль, особенно головная боль мигренозного типа, часто является манифестным проявлением неклассической (атипичной) целиакии. Мигренозная головная боль при целиакии имеет высокую коморбидность с другими неврологическими нарушениями. Среди 40 взрослых пациентов с целиакией с симптомами и признаками дисфункции центральной нервной системы (преимущественно глюиновая атаксия) у всех пациентов была диагностирована эпизодическая мигренеподобная головная боль [25].

Интенсивность головной боли, ассоциированной с целиакией, обычно бывает выше, чем в общей популяции, что заставляет пациентов активно искать медицинской помощи и может стать причиной подозрения о наличии целиакии у такого пациента [26]. Основными клиническими формами головной боли, ассоциированной с целиакией, являются мигрень и головная боль напряжения. Напротив, такие формы головной боли, как кластерная головная боль, гемикрания конти-

нуа и тригеминальная невралгия, не характерны при целиакии [27].

Gabrielli и соавт. с целью оценки распространенности идиопатической мигрени сравнили 90 пациентов с целиакией с донорами крови. Было выявлено 10-кратное превосходство встречаемости головной боли при целиакии по сравнению с практически здоровыми людьми (4,4 и 0,4% соответственно) [28].

Исследований, изучающих распространенность головной боли у пациентов с неассоциированной с целиакией чувствительностью к глютену (НЦЧГ), существенно меньше, чем при целиакии. Головная боль при НЦЧГ определяется при употреблении в пищу глютена. При исследовании 486 пациентов с НЦЧГ (взрослых и детей) головная боль определялась в 54% случаев [10]. В другой работе оценивали когорту из 78 детей с НЦЧГ, среди которых головная боль наблюдалась в 32% случаев [29].

Рутинные диагностические исследования, такие как электроэнцефалограмма (ЭЭГ), при головной боли, ассоциированной с целиакией, обычно ничего не выявляют. Однако описаны находки при специальных методах исследования.

Редкой, но характерной находкой при компьютерной томографии (КТ) головы можно считать наличие кальцинатов в головном мозге. Отложения кальция обычно локализуются в затылочных отделах. Характерным для целиакии является сочетание кальцинатов головного мозга с эпилептическим синдромом, что носит название синдрома эпилепсии и церебральной кальцификации (epilepsy and cerebral calcification syndrome, CEC) [19]. В литературе описаны случаи наличия кальцинатов головного мозга с мигренеподобной головной болью как в комбинации с признаками эпилепсии или эпилептиформной активности на ЭЭГ, так и без нее [23].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга взрослого пациента с целиакией выявляется повреждение белого вещества в 36% случаев [30]. Среди детей каждый шестой пациент с целиакией и головной болью имел изменения в белом веще-

стве головного мозга при МРТ [23]. Alehan et al. сообщили, что изменения в белом веществе головного мозга присутствовали у каждого четвертого ребенка с мигренозной головной болью и антителами к тканевой трансглутаминазе в крови [31].

Методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ, SPECT) у пациентов с целиакией и мигренозной головной болью выявлено нарушение регионального кровотока (гипоперфузия) в коре головного мозга. Характерно, что таких изменений не регистрируется у пациентов с мигренью без целиакии [28], в то время как методом позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ КТ) на четырех детях с целиакией не было выявлено изменений церебрального кровотока [32].

В многочисленных исследованиях показано, что применение аглутеновой диеты снижало интенсивность и частоту приступов головной боли при целиакии [7, 27, 33]. Показано снижение частоты головной боли на фоне аглутеновой диеты у взрослых в 51,6–100,0%, у детей – в 69,2–100,0% случаев. Полное исчезновение головной боли в случае приверженности к аглутеновой диете наблюдалось у 75,0% взрослых и 71,3% детей [23].

Соблюдение строгой аглутеновой диеты сопровождалось нормализацией церебрального кровотока, по данным ОФЭКТ [28], снижением интенсивности образования очагов в белом веществе головного мозга, по данным МРТ, при сохранности старых очагов и кальцинатов в головном мозге [30].

Заключение

Головная боль, ассоциированная с целиакией, является одним из основных внекишечных проявлений этого заболевания. Выраженность симптомов, резистентность к традиционным методам лечения, наличие изменений, по данным нейровизуализации, и хороший ответ на применение аглутеновой диеты, подчеркивают важность как можно более ранней диагностики и начала лечения данного типа головной боли.

Выводы

1. Пациенты с головной болью при наличии кальцификации в затылочной или теменно-затылочной областях головного мозга должны быть обследованы для исключения целиакии;
2. Пациенты с головной болью, у которых, по данным МРТ, определяются неспецифические изменения в белом веществе головного мозга, должны быть обследованы для исключения целиакии;
3. Требуется проведение дальнейших исследований для определения диагностической ценности измерения церебрального кровотока при головной боли, ассоциированной с целиакией;
4. У пациентов с целиакией и НЦЧГ, придерживающихся аглутеновой диеты, присутствует риск случайного попадания следов глютена в пищу, что может привести к появлению головной боли, поэтому рекомендуется проводить регулярные исследования уровня антител к тканевой трансглутаминазе и глиадину в крови;
5. Определение антител к глиадину является единственным скрининговым методом оценки активности НЦЧГ.

Список литературы

1. Парфенов А. И. *Энтерология: Руководство для врачей*. 2-е изд. М.: МИА, 2009.
2. Парфенов А. И. *Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии: руководство* / А. И. Парфенов. – М.: Анахарсис, 2007. – 376 с.
3. Benjamin Lebwohl, David S Sanders, Peter HR Green. *Lancet* 2018; 391: 70–81.
4. West J, Logan RFA, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected celiac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960–65.
5. Holmes GKT. Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. In: Gobbi G, Anderman F, Naccarato S, Banchini G, eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: John Libbey, 1997: 251–64.
6. Briani C, Zara G, Alaedini A, et al. Neurological complications of coeliac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol*. 2008; 195: 171–75.
7. Hadjivassiliou M, Croall ID, Zis P, et al. Neurologic deficits in patients with newly diagnosed celiac disease are frequent and linked with antibodies to transglutaminase 6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019.
8. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1):43–52.
9. *Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых*. При-

ня на 42-й научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г.) Consilium Medicum. Педиатрия 2016, № 1, стр. 6–19.

10. Volta U, Bardella MT, Calabr A et al. Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. BMC Med. 2014; 12: 85.
11. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, et al. Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms. Scand J Gastroenterol 2005; 40: 15e19.
12. Poloni N, Vender S, Bolla E, et al. Gluten encephalopathy with psychiatric onset: case report. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2009; 5: 16.
13. Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, et al. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. Schizophr Bull 2011; 37: 94e100.
14. Helms S. Celiac disease and gluten-associated diseases. Altern Med Rev 2005; 10: 172e92.
15. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Gastroenterology 1992; 102: 330e54.
16. Sardy M, Karpati S, Merkl B, et al. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. J Exp Med 2002; 195: 747e57.
17. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. Lancet 1998; 352: 1582e5.
18. Massari S, Liso M, De Santis L, et al. Occurrence of nonceliac gluten sensitivity in patients with allergic disease. Int Arch Allergy Immunol 2011; 155: 389e94.
19. Julian T, Hadjivassiliou M., Zis P. Gluten sensitivity and epilepsy: A systematic review. J. Neurol. 2018.
20. Pennisi M, Bramanti A, Cantone M, et al. Neurophysiology of the "Celiac Brain": disentangling gut-brain connections. Front Neurosci. 2017; 11: 498.
21. Парфенов А. И. Неврологические и психические нарушения у больных глютеновчувствительной целиакией. Consilium Medicum. Приложение Гастроэнтерология. 2009; 1: 46–50.
22. Nijeboer P., Bontkes H. J., Mulder C. J. J., Bouma G. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? J. Gastrointest. Liver Dis. 2013; 22 (4): 435–40. PMID: 24369326.
23. Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. Headache associated with coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2018; 10: 1445.
24. Sansotta N, Amirikian K, Guandalini S, et al. Celiac disease symptom resolution: effectiveness of the gluten-free diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66: 48–52.
25. Hadjivassiliou M., Grunewald R. A., Lawden M., Davies-Jones G. A., Powell T., Smith C. M. Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. Neurology 2001, 56, 385–388.
26. Therrien A., Kelly C. P., Silvester J. A., Celiac disease extraintestinal manifestations and associated conditions. J Clin Gastroenterol Volume 54, Number 1, January 2020.
27. Dimitrova AK, Ungaro RC, Lebowitz B, et al. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. Headache. 2013; 53: 344–355.
28. Gabrielli M., Cremonini F., Fiore G. et al. Association between migraine and Celiac disease: Results from a preliminary case-control and therapeutic study. Am. J. Gastroenterol. 2003, 98, 625–629.
29. Volta U., Tovoli F., Cicola R., Parisi C., Fabbri A., Piscaglia M., Fiorini E., Caio G. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). J. Clin. Gastroenterol. 2012.
30. Currie S., Hadjivassiliou M., Clark M. J. R., Sanders D. S., Wilkinson I. D., Griffiths P. D., Hoggard N. Should we be "nervous" about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2012, 83, 1216–1221.
31. Alehan F., Ozçay F., Erol I., Canan O., Cemil T. Increased risk for coeliac disease in paediatric patients with migraine. Cephalalgia 2008, 28, 945–949.
32. Lionetti E., Francavilla R., Maiuri L., Ruggieri M., Spina M., Pavone P., Francavilla T., Magistà A. M., Pavone L. Headache in Pediatric Patients With Celiac Disease and Its Prevalence as a Diagnostic Clue. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2009, 49, 202–207.
33. Дмитриева Ю. А., Захарова И. Н. Эффективность безглютеновой диеты при неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах: миф или реальность? // Медицинский совет. – 2018, № 2, стр. 156–161.

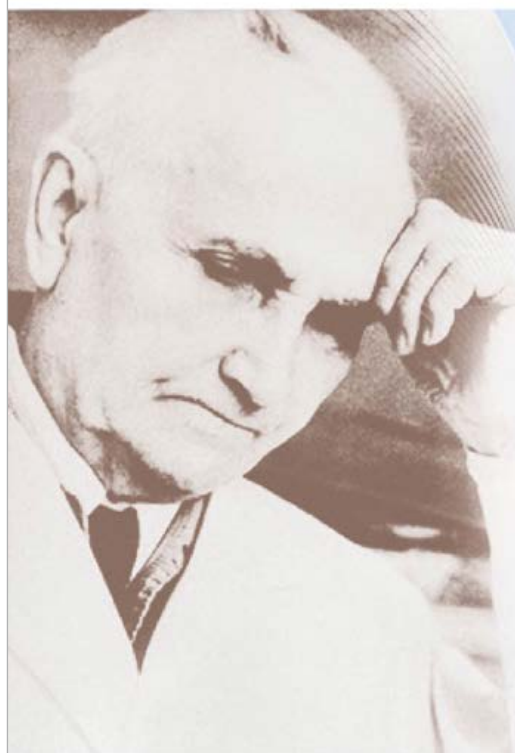
Для цитирования: Дегтерев Д. А., Быкова С. В., Парфенов А. И. Глютен-ассоциированная головная боль. Медицинский алфавит. 2020; (1):36–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-36-39>

For citation: Degterev D. A., Bykova S. V., Parfenov A. I. Gluten related headaches. Medical alphabet. 2020; (1):36–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-36-39>



ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Кафедра факультетской терапии
им. акад. А.И. Нестерова



VIII ЮБИЛЕЙНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Посвященная 110-летию кафедры
факультетской терапии
им. академика А.И. Нестерова

«НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

26-27 марта 2020 г.

Москва, Президент-Отель, ул. Б. Якиманка, д. 24

www.medkongress.ru

Тезисы молодых ученых, представленные к XVI Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения»

(27 февраля – 29 февраля 2020 г., г. Москва)

Theses of young scientists presented to the XVI Interdisciplinary Conference «Wein's readings»

(February 27–29, 2020, Moscow)

Динамика уровня аффективных расстройств на фоне когнитивной реабилитации с применением цифровых технологий у пациентов с когнитивными нарушениями

И. В. Авдеева, Ж. Ю. Чефранова, Е. А. Лысых,
Ю. Д. Губарев, Ю. А. Лыков

НИУ «БелГУ», г. Белгород

Актуальность. Несомненной является связь тревоги и депрессии с когнитивными расстройствами. В связи с этим актуальным направлением представляется поиск комбинированных программ реабилитации комплекса когнитивно-аффективных нарушений.

Цель работы. Оценить эффективность комбинированной программы реабилитации с применением цифровых технологий в отношении комплекса когнитивно-аффективных нарушений.

Материалы и методы. В исследование вошли 203 пациента в возрасте 45–74 лет (117 женщин, 86 мужчин): 102 пациента пожилого и 101 среднего возраста с результатом по КШОПС в диапазоне 27–24 б. Пациенты разделены на контрольную и основную группы. В обеих группах применялась комбинированная терапия: лекарственная и комплекс индивидуальной физической активности. В основной группе был включен когнитивный тренинг – цифровой алгоритм действий (свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2019614243). Оценка динамики нарушений проводилась по КШОПС и госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии в 3, 6 и 12 месяцах исследования.

Результаты. Через 12 месяцев у пожилых пациентов контрольной группы ($6,9 \pm 0,2$) – достоверное снижение уровня аффективных нарушений в сравнении с началом исследования – $6,8 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Среди пациентов среднего возраста достоверное снижение уровня нарушений выявлено в 6 ($6,2 \pm 0,2$), 12 месяцев ($6,1 \pm 0,2$) в сравнении с началом – $6,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Пациенты пожилого и среднего возраста основной группы показали снижение уровня нарушений в 6 ($6,0 \pm 0,2$ и $5,6 \pm 0,3$) и 12 месяцев ($5,8 \pm 0,2$ и $5,2 \pm 0,3$) в сравнении с началом – $6,7 \pm 0,2$

и $6,4 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Среди пациентов среднего возраста контрольной и основной группы достоверные различия ($p < 0,05$) наблюдаются в 12 месяцев ($6,1 \pm 0,2$ и $5,2 \pm 0,3$). По КШОПС установлено: в основной группе среди пожилых пациентов в 6 и 12 месяцев ($26,6 \pm 0,1$ и $26,8 \pm 0,2$) достоверно уменьшается выраженность когнитивных нарушений в сравнении с началом – $26,3 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Среди пациентов среднего возраста данной группы – уменьшение нарушений в 12 месяцев ($27,0 \pm 0,2$) в сравнении с началом – $26,4 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Через 12 месяцев среди пожилых пациентов основной группы балл по КШОПС составляет $26,8 \pm 0,2$, контрольной – $26,4 \pm 0,1$. Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об эффективности цифровой когнитивной реабилитации в отношении комплекса когнитивно-аффективных нарушений.

Депрессия как часть существования в XXI веке

З. Э. Айтберова

МЦ «Лекарь», г. Махачкала
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Актуальность. Научная актуальность темы обусловлена «популярностью» тревожно-депрессивных состояний среди населения. Имеется тенденция выдвижения депрессии на первое место по распространенности в мире, смещая с него заболевания сердечно-сосудистой системы, так как множество заболеваний сердца, как и других органов и систем, могут быть лишь следствием депрессивного синдрома.

Цель работы. Доказать высокую частоту соматизации психоневротических состояний и выраженное превалирование их над настоящими нозологиями.

Материал и методы. Исследовалась большая группа клинических пациентов из 300 человек, выделенных с июня 2018-го по июнь 2019 года из практически всех районов республики Дагестан, посредством психоневрологического шкалирования с использованием шкалы CES-D

из 20 пунктов. Исследование было направлено на детекцию корреляционной зависимости депрессивных состояний от пола, возраста, социального положения, уровня образования, а также на выявление доминирующих симптомов.

Результаты. Женский пол подвержен депрессии втрое больше, нежели мужской (в процентном соотношении – 71 против 29%). Из 300 опрошенных женщины составили 213 человек. Не менее интересную картину представляет собой зависимость от возраста: 55 % (166 человек) составили молодые люди от 1974 года рождения и выше. Вторыми по распространенности являются люди среднего возраста – 30 % (90 человек), и наконец люди старческого и пожилого возраста составили всего 15 % (44 человека). Также любопытно выяснить, что люди обоих полов, находящиеся в семейном статусе, совершенно одинаково составили 80 % больных депрессивным синдромом. Однако, как ни странно, уровень образования никоим образом не повлиял на психоневрологическое состояние исследовательской группы. Группа с наличием высшего либо среднего специализированного образования также подвержена депрессии, как и группа с окончанным или неоконченным средним образованием. Представленность психосоматических синдромов: головные боли составили доминирующие 27 % жалоб. За ними следуют нарушения ночного сна (19 %), боли в спине (14 %), панические атаки (13 %), головокружения (10 %) и онемение различной локализации (6 %).

Заключение. Подводя итог исследования, можно сделать вывод, что депрессивное состояние чаще всего находится под маской других заболеваний и способно имитировать любую нозологию. Помимо этого, исследование выявило, что наиболее часто в группе риска находятся женщины до 45 лет, состоящие в браке.

Эффективность мультидисциплинарного подхода в медицинской реабилитации у вертебрологических пациентов с хронической болью

Е. А. Аладьяков, Ю. Ф. Медзиновский, С. С. Харченко,
А. В. Ларина, Е. А. Евстигнеева

ООО «Клинический лечебно-реабилитационный центр «Территория здоровья», г. Барнаул

Актуальность. Боль внизу спины – социально значимая проблема в связи с высокой распространенностью, около 90 % всего населения мира сталкивается с этой проблемой как минимум раз в жизни. Наиболее частой причиной является дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 329 историй болезни отделения медицинской реабилитации № 3 ООО «Клинический лечебно-реабилитационный центр «Территория здоровья» с диагнозами М40–М54 дорсопатии. Пациенты, страдающие хронической вертеброгенной болью, при поступлении и при выписке заполняли опросники ВАШ, Pain DETECT,

Овестри. Средняя продолжительность стационарного лечения составила 9,4 койко-дня. В лечении всех пациентов (100 %) применялся мультидисциплинарный подход: использовались медикаментозная терапия и методы физической реабилитации. Медикаментозная терапия представлена НПВС, антиконвульсантами (габапентин и карбамазепин), трициклические антидепрессанты, ипидакрин, витамины группы В. Не применялись прегабалин и опиаты, локальная инъекционная терапия и другие инвазивные методики. Физическая реабилитация представлена индивидуальными и групповыми тренировками ЛФК, ЛФК в воде, методы кинезиотерапии. Физиотерапия – магнитотерапией, магнитно-лазерной терапией, электромиостимуляцией, УВЧ-терапией. Когнитивно-поведенческая терапия проводилась в виде лекции, направленной на понимание роли и важности физических упражнений, роли пациента в лечении и формировании комплайенса.

Результаты. У 155 человек (47,1 %) была диагностирована хроническая скелетно-мышечная боль. У 60 (18,3 %) преобладала нейропатическая боль. У 114 (34,6 %) – сочетание скелетно-мышечной и нейропатической боли. Средний показатель интенсивности хронической ноцицептивной боли при поступлении – 5,03 см, при выписке – 2,38 см. Снижение интенсивности – на 2,65 см (52,7 %). Средний показатель интенсивности хронической нейропатической боли при поступлении – 5,61 см, при выписке – 2,86 см, снижение на 2,75 см (49 %). Средний показатель интенсивности смешанной боли при поступлении 5,88 см, при выписке – 2,70 см, снижение интенсивности на 3,18 см (54,1 %). Среднее значение интенсивности боли среди всех исследуемых при поступлении – 5,45 см, а при выписке – 2,62 см, снижение на 2,82 см ВАШ, что составляет 51,9 %.

Вывод. Мультидисциплинарный подход в медицинской реабилитации у вертебрологических пациентов с хронической болью позволяет снизить интенсивность хронической вертеброгенной боли на 51,9 %, что дает возможность уменьшить объем медикаментозной терапии.

Анализ коморбидности мигрени и генитального эндометриоза

У. А. Багирова, Е. Г. Филатова, Г. Е. Чернуха

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Сеченовский университет, г. Москва;

Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна, г. Москва;

Национальный Медицинский Исследовательский Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии имени Академика В. И. Кулакова, г. Москва.

Актуальность. По данным литературы выявлена коморбидность мигрени и эндометриоза, что связано с общими клиническими и эпидемиологическими чертами, характерными для обоих заболеваний. Обсуждается важная роль в патогенезе обоих заболеваний общих генетических и гормональных факторов, механизмов центральной сенситизации, а также роль медиаторов воспаления. Серьезную

проблему представляет отсутствие междисциплинарного подхода в ведении пациенток с мигренью и эндометриозом в виду низкой осведомленности неврологов и гинекологов о коморбидности, что влечет за собой запоздалую диагностику и терапевтические ошибки.

Цель исследования. Анализ особенностей болевого синдрома у пациенток с мигренью и генитальным эндометриозом и изолированно генитальным эндометриозом.

Материал и методы. В исследовании участвовало 84 пациентки с диагностированным генитальным эндометриозом, которым было проведено клиническое неврологическое и гинекологическое исследования, УЗИ органов таза, оценка выраженности тазовой боли по индексу, анкета центральной сенситизации (ЦС). Были сформированы две сопоставимые по возрасту группы: 1 группа(основная)- 41 пациентка с эндометриозом и сопутствующей мигренью и 2 группа(контрольная)- 43 пациентки с эндометриозом без мигрени.

Результаты. В ходе анализа данных была выявлена высокая распространённость мигрени у пациенток с эндометриозом. Установлено, что дебют менархе с болевым компонентом(69,23 % vs 34 %), а также клинические проявления эндометриоза в виде тазовой боли, а также такие клинические фенотипические проявления эндометриоза такие как дисменорея и диспареуния, а также индекс тазовой боли достоверно выше в группе пациенток с мигренью и эндометриозом. Также было установлено, что уровень центральной сенситизации был достоверно выше у пациенток страдавших одновременно мигренью и эндометриозом(40 vs 26), что свидетельствует в пользу большего снижения болевого порога у пациенток с мигренью и эндометриозом и большей уязвимости данной категории пациенток к болевым стимулам.

Анализируя степень распространенности эндометриоза в двух группах, не было выявлено связи между степенью распространенности(тяжести) эндометриоза и мигренью. Также степень выраженности тазовой боли не коррелировала со степенью распространения или формой эндометриоза, что свидетельствует в пользу феномена центральной сенситизации и ведущей роли нейрогенного компонента в развитии коморбидности.

Заключение. Исходя из проведенного анализа выявлено, клинически выраженный эндометриоз чаще сочетается мигренью, по сравнению с бессимптомным, что может служить одним из возможных диагностических маркеров мигрени, для большей настороженности врачей гинекологов к данной категории пациенток.

Ультразвуковая диагностика полиневропатий у детей

М. А. Бедова, А. В. Клишкин, В. Б. Войтенков,
Н. В. Скрипченко

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Полиневропатии у детей – это группа заболеваний периферической нервной системы различной этиологии, и дифференциальная диагностика до на-

стоящего времени остается затруднительной. Позднее выявление этиологии заболевания и отсутствие адекватного лечения способствуют развитию неблагоприятных исходов, в том числе грубой инвалидности. Наиболее часто в клинической практике врача-невролога у детей встречаются наследственная моторно-сенсорная полиневропатия первого типа (НМСН I типа) и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП).

Цель работы. Оценить диагностические возможности ультразвукового исследования (УЗИ) в сочетании со стимуляционной электронейромиографией (ЭНМГ) у детей 3–17 лет с НМСН I типа и ХВДП. Определить площадь поперечного сечения (ППС) периферических нервов, основные скоростные и амплитудные параметры по моторным и сенсорным волокнам с помощью стимуляционной ЭНМГ.

Материал и методы. Всего обследовано 12 детей (пять с НМСН I типа, семь с ХВДП). Контрольная группа состояла из 30 здоровых детей без очаговой неврологической симптоматики (в возрасте 5–17 лет). Проводились УЗИ и стандартная стимуляционная ЭНМГ периферических нервов. Проведен сбор данных ППС плечевого сплетения, проксимальных и дистальных участков лучевого, срединного, локтевого, бедренного, седалищного, большеберцового и малоберцового нервов с двух сторон. УЗИ проводилось в режиме реального времени линейным датчиком с частотой 18 МГц. Измерение ППС нервов осуществлялось с помощью программного измерения методом трассировки, огибая гиперэхогенные контуры ствола нерва. Результаты измерений были округлены до 0,1 мм². Добровольное информированное согласие детей и родителей на участие в исследовании было получено.

Результаты. Получены нормативные данные проксимальных и дистальных участков периферических нервов верхних и нижних конечностей у детей 5–17 лет. По результатам обследования было выявлено значимое снижение амплитудных и скоростных показателей по моторным и сенсорным волокнам у детей с НМСН I типа и ХВДП без статистически значимой разницы между группами. При оценке ППС периферических нервов у детей с ХВДП и НМСН I типа отмечается тенденция к утолщению различных участков периферических нервов, в группе ХВДП отмечается утолщение в большей степени надключичной части плечевого сплетения, в группе НМСН I типа отмечается увеличение ППС седалищного нерва в дистальной точке измерения.

Выводы. Данные показывают необходимость дальнейшего изучения УЗИ периферических нервов и продолжения сбора данных у пациентов с различными вариантами полиневропатий.

Паттерн вегетативных нарушений у пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта

А. Н. Биглова¹, Д. М. Меркулова¹, Ю. А. Меркулов²

¹Неврологический центр им. Б. М. Гехта ЧУЗ «ЦКБ «РЖД – Медицина», г. Москва

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва

Актуальность оценки регулирующей функции вегетативной нервной системы (ВНС) при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) обусловлена доказанной коморбидностью данной патологии с соматоформным расстройством ВНС.

Цель работы. Анализ паттерна вегетативных нарушений у пациентов с ФЗ ЖКТ.

Материал и методы. При активном расспросе 50 больных с соматоформным расстройством ВНС было выявлено 19 человек (38 %) с жалобами на боли в животе с изменением качества и частоты стула. Проведены сбор анамнестических данных, неврологический осмотр, вегетативное тестирование с использованием поворотного стола.

Результаты. Активных жалоб на проблемы с ЖКТ на приеме невролога не предъявлял ни один из пациентов. 47 % (9) больных наблюдались у гастроэнтеролога с ФЗ ЖКТ, 37 % (7) из них отмечали связь боли в животе с психоэмоциональным состоянием. Сопутствующие жалобы: болевой синдром различной локализации в 68 % (13); тревога – в 58 % (11); гипервентиляционный синдром – в 37 % (7); нарушение сна – в 32 % (6) случаев. У 32 % (6) лиц имелся дистальный гипергидроз. При оценке ВНС по вариабельности ритма сердца (ВРС) наиболее физиологичный вариант регуляции (парасимпатикотония) был выявлен у 37 % (7) пациентов, у 42 % (8) отмечалась симпатикотония, а в 21 % (4) случаев преобладали центральные механизмы. Ослабление вегетативной регуляции в покое (снижение стандартного отклонения кардиоинтервалов, SDNN) было выявлено у 74 % (14) лиц. При проведении ортопробы было зафиксировано снижение реактивности парасимпатического у 58 % (11) и активации симпатического отделов ВНС у 79 % (15) пациентов. На фоне лечения антидепрессантами были обследованы 47 % (9) пациентов, у 7 из них снизилась выраженность тревожности, у 4 уменьшился болевой синдром. При этом у 44 % повторно обследованных уменьшились жалобы со стороны ЖКТ. При вегетативном тестировании в динамике снизился вклад центральных механизмов в ВРС в покое (в среднем с 38 до 28 %) и в ортопробе (с 48 до 34 %), возросло влияние парасимпатического звена в покое (с 45 до 65 %) и его реактивность в ортопробе (коэффициент 30/15 в среднем вырос с 1,09 до 1,15).

Выводы. Вегетативные нарушения у пациентов с ФЗ ЖКТ представляют собой характерный паттерн, включающий объективные признаки ослабления сегментарной вегетативной регуляции и имеющий тенденцию к обратному развитию на фоне лечения психотропными препаратами.

Ранняя хирургическая декомпрессия лицевого нерва при параличе Белла

Д. С. Касаткин¹, М. В. Синкин^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва

Актуальность. Нейропатия лицевого нерва является одной из актуальных и распространенных проблем современной медицины. Синдром дисфункции лицевого нерва занимает второе место среди заболеваний периферической нервной системы и первое среди поражений черепных нервов. Зачастую при идиопатическом параличе Белла значительное улучшение функции лицевого нерва наступает спустя 2–3 недели от начала заболевания. Полное восстановление возможно через 6 месяцев. К сожалению, приблизительно у 15 % больных улучшений не происходит, пациенты приобретают грубую деформацию лица. Еще у 15 % заболевших сохраняется асимметрия лица при движениях мимической мускулатуры и (или) синкинезии. Таким образом, несмотря на то что 70 % больных имеют благоприятный или удовлетворительный прогноз исхода заболевания, каждый год в России приблизительно 8,5 тысячи человек приобретают постоянные обезображивающие и инвалидизирующие проявления поражений лицевого нерва. Патогенетически обоснованными и эффективными являются мероприятия, направленные на снижение давления на аксоны лицевого нерва в канале лицевого нерва в остром периоде заболевания. Это может быть медикаментозная декомпрессия, основанная на использовании стероидных гормонов, которые обладают антиэкссудативным, антипролиферативным и антитоксическим действием, и прямая хирургическая декомпрессия.

Цель работы. Определить объем, сроки и эффективность ранней хирургической декомпрессии лицевого нерва больным с острым идиопатическим параличом мимической мускулатуры.

Результаты. С 2018 по 2019 год шести пациентам с неблагоприятным прогнозом на восстановление функции лицевого нерва была выполнена декомпрессия его лабиринтного сегмента. Хороший исход (восстановление функции лицевого нерва до II и I степени по шкале Хауса-Бракмана) наступил у четырех пациентов. Лечение еще двух больных не закончено.

Заключение. Проблема лечения идиопатического паралича мимической мускулатуры лица оказано недостаточное внимание со стороны нейрохирургов. В русскоязычной литературе работ, посвященных хирургической декомпрессии лицевого нерва при параличе Белла, нам не встретилось. Требуется дальнейшее изучение возможностей современной микрохирургии в лечение этого заболевания.

Использование дополнительных методов экспресс-диагностики неврологических заболеваний в практике врача-невролога

С. В. Киричук, курсант V курса 4-го факультета

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Минобороны России, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Постановка диагноза в условиях ограниченного времени в практике врача-невролога является актуальной, особенно во время проведения массовых обследований (диспансеризация, военно-врачебные комиссии, предварительные медосмотры и пр.).

Цель работы. Выявить возможность и целесообразность использования дополнительных методов обследования в практике врача-невролога.

Материалы и методы. Неврологический осмотр с использованием неврологического молоточка, игольчатого колеса Вартенберга, фонарика, камертона. 1) Применение офтальмологических инструментов (например, панорамного офтальмоскопа и портативного индикатора внутриглазного давления). 2) Использование лор-набора, состоящего из отоскопа со встроенным диагностическим фонариком, риноскопа, осветителя гортани. 3) Обследование с помощью терапевтических инструментов – пульсоксиметра, тонометра, фонендоскопа. Указанные методы регулярно применяются в работе врачами-неврологами Обнинского протезно-ортопедического предприятия. В течение года один врач-невролог принимает в среднем 3,5 тысячи пациентов. При осмотре около 20 % из них (с жалобами на головные боли, боли в глазах, шум в ушах, снижение остроты зрения, слуха, головокружение, нарушение глотания, слабость, недомогание и т. д.) используют дополнительные методы исследования. Это позволяет выявить у 25–30 % пациентов данной группы патологии, не относящиеся к заболеваниям неврологического профиля.

Результаты. При проведении осмотра и использовании дополнительных методов диагностики не требуется специальной подготовки пациента. В зависимости от жалоб и патологии обследование занимает не более 3–5 минут. По результатам принимается решение о необходимости направления к другим врачам-специалистам. Использование дополнительных методов и инструментов позволяет проводить дифференциальную диагностику неврологических заболеваний, исключая: заболевания офтальмологического профиля (в процессе обследования 3,5 тысячи пациентов за год выявлены – глаукома [5 случаев], тромбоз центральной вены глаза [2], гемофтальм [4], инородные тела [3], катаракта [23], отслоение сетчатки [6], деструкция стекловидного тела [7], а также другие заболевания); лор-патологии (острые и хронические средние и наружные отиты [39], повреждения барабанной перепонки [7], тубоотиты [6], серные пробки [17], тонзиллиты [5], риниты [10], фарингиты [15] и пр.); заболевания терапевтического профиля (пневмонии и плевриты [7], анемии [12], нарушения ритма сердца [39] и пр.).

Выводы. Использование дополнительных диагностических приборов (компактных и легких в применении) ускоряет процесс постановки окончательного диагноза, проведения дифференциальной диагностики между заболеваниями неврологического, офтальмологического, лор- и терапевтического профилей в ограниченных временных рамках.

Факторы хронизации мигрени: данные медико-социального интернет-опроса

Н. А. Ковальчук

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)»
Минздрава России, г. Москва

Актуальность. На фоне довольно большой распространенности мигрени, около 17,5 %, ежегодно увеличивается как ее первичная заболеваемость, так и хронизация. В основе данных проблем лежат низкая обращаемость за медицинской помощью, бесконтрольное употребление обезболивающих препаратов и низкая комплаентность.

Цель работы. Проанализировать обращаемость за медицинской помощью, распространенность самолечения у пациентов с мигренью.

Материалы и методы. Данные получены в ходе медико-социального интернет-опроса, распространенного в социальных сетях (Instagram, ВКонтakte, Telegram), а также с помощью QR-кода в Клинике нервных болезней им. А. Я. Кожевникова.

Результаты. В опросе на момент анализа приняло участие 820 респондентов. Из них по критериям мигрени отобрано 500 ответов, из которых 477 респондентов – женщины, 23 – мужчины в возрасте от 14 до 65 лет (Мо = 30–39 лет). Из данной когорты 21,0 % респондентов не обращались за медицинской помощью по поводу головной боли, 33,2 % при первичном обращении поставлен диагноз «вегетососудистая дистония», в 8,0 % первичных обращений звучал диагноз «головная боль напряжения», диагноз «мигрень» – в 16,4 %, в 21,4 % обращения диагноз не уточнен. 83 % пациентов не наблюдаются регулярно у невролога, 16 % посещают врача 1–2 раза в год, 1 % респондентов – медицинские работники. При анализе лечения выявлено, что только в 20 % случаев пациенты ориентировались на назначения врача, в остальном придерживались советов знакомых, фармацевтов, информации интернета. Для купирования приступа мигренозной головной боли, по данным ответов 260 респондентов, наиболее востребованы нестероидные противовоспалительные средства производные пропионовой кислоты (Ибупрофен, в том числе в комбинациях) – 33 %, в 15 % – триптаны, в 12 % – производные салициловой кислоты и пиразолон.

Заключение. В результате анализа данных выявлено, что наряду с высокой распространенностью мигрени отмечаются низкая обращаемость за специализированной медицинской помощью и высокий процент самолечения головной боли, что ведет к усугублению течения заболевания и хронизации.

Оптимизация ведения пациентов с хронической лумбалгией

И. А. Ламкова, В. А. Парфенов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)»
Минздрава России, г. Москва

В структуре поясничной (пояснично-крестцовой) боли в 90 % случаев встречается неспецифическая (скелетно-мышечная). Бессонница, неадекватное лечение, ограничение и боязнь физической активности, психологические факторы способствуют хроническому течению боли. Комплексный подход в лечении хронической неспецифической поясничной боли (ХНПБ) наиболее эффективен.

Цель работы. Изучение эффективности комплексной терапии у пациентов с ХНПБ, с оценкой роли кинезиотерапии и нефармакологической коррекции нарушений сна.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 40 пациентов (от 18 до 75 лет) с ХНПБ, которые были разделены на две группы. В каждой группе было по 20 пациентов, получавших стандартное лечение в стационаре, дополнительно в основной группе – кинезиотерапию, когнитивно-поведенческую терапию сна, а в группе сравнения – однократные рекомендации по улучшению физической активности и сна. Проводилось анкетирование в начале госпитализации, на 7–10-й день и через 3 месяца. Использовались ЦРШ боли, шкала Освестри, индекс тяжести инсомнии (ISI), Питтсбургский индекс качества сна (PSQI), HADS, опросник для определения физической активности (IPAQ).

Результаты. Значения ЦРШ оценки боли в спине снижались в обеих группах, однако динамика через 3 месяца лечения в основной группе была выражена сильнее. Тревога по шкале HADS: через 7–10 дней от начала лечения достигнутые показатели не имели существенных различий в группах, однако через 3 месяца в основной группе 85,7 % пациентов характеризовались нормальным уровнем тревоги, 14,3 % – субклинически выраженной тревогой, а в группе сравнения 25,0 % испытывали клинически выраженную тревогу. Оценки депрессии по шкале HADS статистически значимо снижались только в основной группе. Доля пациентов с нормальным уровнем депрессии через 3 месяца от начала лечения составляла 85,7 % в основной группе и только 55,0 % – в группе сравнения. По шкале Освестри через 3 месяца в основной группе качество жизни было выше, чем в группе сравнения. Оценка качества сна с помощью PSQI: динамика снижения через 3 месяца от начала лечения была сильнее выражена в основной группе. В основной группе частота случаев плохого качества сна снижалась с 71,4 до 21,4 %, в группе сравнения – с 85,0 до 50,0 %. По шкале ISI улучшение было значимо только в основной группе. Частота нормального сна в основной группе через 3 месяца от начала лечения составила 78,6 %, а в группе сравнения – 45,0 %. Оценка динамики частоты гиподинамии в группах показала значимое снижение только в основной группе – с 42,9 до 14,3 %, а в группе сравнения частота гиподинамии через 3 месяца от начала лечения оставалась на исходном уровне – 40,0 %.

Вывод. Комплексный подход в лечении неспецифических болей поясницы является наиболее эффективным вариантом лечения, позволяя решать проблемы боли, сна, улучшая качество жизни пациентов, физическую активность, что дает положительные результаты лечения в динамике.

Анализ нейропатического болевого синдрома у пациентов с химиоиндуцированной полиневропатией и пути его коррекции

Д. С. Лезина¹, Д. М. Меркулова², Ю. А. Меркулов³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)»
Минздрава России, г. Москва

²Неврологический центр им. Б. М. Гехта ЧУЗ «ЦКБ «РЖД – Медицина», г. Москва

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва

Известно, что у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) на фоне химиотерапии (ХТ) отмечается нейропатический болевой синдром, индуцированный развитием полиневропатии (ПНП), что делает актуальным выявление эффективных путей его коррекции.

Цель работы. Установить алгоритм терапии нейропатического болевого синдрома у пациентов с ЗНО на различных этапах ХТ.

Материал и методы. 96 человек с ЗНО до ХТ, на четвертом и седьмом курсах ХТ обследованы при помощи клинических методов, электронейромиографии (ЭНМГ), болевого опросника DN4, шкалы депрессии Бека.

Результаты. У пациентов с ЗНО, получавших ХТ, были отмечены признаки сенсорной ПНП с нейропатическим болевым синдромом: на четвертом курсе ХТ в 82 %, на седьмом курсе ХТ – в 98 % случаев. Интенсивность боли по DN4 нарастала от 1 до 8 баллов от четвертого к седьмому курсу ХТ ($p < 0,01$). У пациентов до ХТ прицельный алгологический скрининг выявил единичные жалобы, характерные для нейропатической боли в стопах в 20 % случаев (19 пациентов). В качестве симптоматического лечения болевой ПНП на четвертом курсе ХТ 22 пациентам группы 1 был назначен прегабалин в дозе 150 мг в день. Группа 2 (контрольная) включала 27 человек. На этом фоне на седьмом курсе ХТ интенсивность боли в группе 1 достоверно уменьшилась ($p < 0,05$), в то время как в группе 2 продолжала нарастать ($p < 0,01$). Снижение выраженности болевого синдрома в группе 1 сопровождалось регрессом депрессии по шкале Бека при сохранении ее высокого уровня в группе 2 ($p < 0,01$). Отдельному анализу подвергли 19 пациентов, у которых были выявлены нейропатические дескрипторы боли до начала ХТ. Клинико-ЭНМГ признаков ПНП у этих больных не было. 8 пациентов получали прегабалин 150 мг в день (подгруппа 1); 11 – стандартную терапию (подгруппа 2). К четвертому курсу ХТ в обеих подгруппах отмечалось нарастание интенсивности боли и уровня депрессии по шкале Бека: ($p = 0,07$ в подгруппе 1 и $p < 0,05$ в подгруппе 2). Однако к седьмому курсу

в подгруппе 1 был выявлен значимый регресс болевого синдрома и уровня депрессии ($p < 0,01$) при неуклонном их нарастании в подгруппе 2 ($p < 0,01$).

Заключение. Раннее назначение прегабалина оказывает статистически значимый положительный эффект в отношении сдерживания интенсивности и психологических аспектов нейропатической боли у пациентов с ПНП на фоне продолжительной ХТ.

Оптимизация диагностики и лечения туннельных синдромов на амбулаторном приеме невролога

А. М. Магомедова¹, Д. М. Меркулова¹, Ю. А. Меркулов²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы

Актуальность совершенствования диагностики туннельных синдромов (ТС) обусловлена их широкой распространенностью, а также снижением качества жизни данных пациентов.

Цель работы. Оптимизация ведения пациентов с ТС в амбулаторной практике.

Материал. 2495 амбулаторных карт архива неврологического приема, из них 102 человека с неустановленным диагнозом ТС.

Методы. Клинический осмотр, болевой опросник DN4, шкала депрессии Бека, электронейромиография (ЭНМГ), провокационные тесты Фалена, Тиннеля, турникетный, элеваторный.

Результаты. Ретроспективный анализ всех амбулаторных карт выявил лишь 17 пациентов с установленным диагнозом ТС (0,68%), в то время как, по данным литературы, ТС встречается в 30–40% случаев среди заболеваний периферической нервной системы. Учитывая, что основной жалобой при ТС является онемение в конечностях, были отобраны 597 человек с указанными жалобами. Из дальнейшего поиска были исключены пациенты с иными причинами онемения: ОНМК, ВСД и др. Оставшиеся 203 пациента были приглашены на скрининг. Явилось 102 человека, наблюдавшихся по месту жительства с диагнозами «остеохондроз», «остеохондроз с корешковым и мышечно-тоническим синдромами», «цервикобрахиалгия». Сопоставление клинических и МРТ-данных с помощью критерия Краскела-Уоллиса не выявило статистически значимых различий между группами пациентов, наблюдавшихся с различными диагнозами ($p > 0,05$), что подтверждало однородность выборки. По результатам ЭНМГ у 92 из них впервые был выявлен ТС. Эти пациенты затем были разделены на две группы – основную ($n = 50$) и контрольную ($n = 42$), сопоставимые по клинико-нейрофизиологическим показателям. В основной группе к терапии был добавлен ипидакрин, пациенты контрольной получали традиционную терапию. На фоне лечения в КГ отмечена тенденция к улучшению обследованных показателей ($p > 0,05$). Параллельно в основной группе выявлена статистически значимая положительная динамика ($p < 0,05$) в виде

уменьшения гипестезии, нормализации провокационных тестов, нарастания амплитуд S-ответов, а также увеличения СРВ по моторным и сенсорным волокнам нервов.

Выводы. ТС диагностируются на амбулаторном приеме крайне редко. Их диагностическими масками являются неврологические синдромы остеохондроза. Добавление ипидакрина к стандартной схеме лечения ТС способствует положительной динамике по клинико-электрофизиологическим данным.

Нейропротективная терапия при хронической ишемии головного мозга и когнитивных нарушениях

А. Ш. Мусхаджиева, М. А. Евзельман,

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел

Актуальность. Проблеме хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) и когнитивным расстройствам (КР) уделяется много внимания, так как это является одной из распространенных причин, ведущих к инсульту, деменции и инвалидности.

Цель работы. Изучить когнитивные нарушения у больных с ХИГМ, влияние препарата Кортексин на характер изменений в когнитивной сфере у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне длительной курсовой нейропротекторной терапии в дозе 10 мг внутримышечно дважды в сутки, в течение 10 дней, ежеквартально, в течение года;

Материал и методы. В работе участвуют 60 пациентов с ХИГМ I–II, II стадии с умеренными когнитивными расстройствами (УКР), из них 10 (5%) мужчин, 50 (95%) женщин. При наборе пациентов в настоящее исследование диагноз ХИГМ ставился на основании клинической картины и данных КТ- и МРТ-исследований, на основании критериев, указанных А. И. Фединым (2007, 2014). Когнитивные расстройства (КР) выявлялись по данным нейропсихологических тестирований (тест запоминания пяти слов, тест рисования часов, шкала MMSE, MoCA-тест). Средний возраст пациентов составил 61,4 года. У абсолютного большинства больных в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза, дисциркуляторного кровообращения в вертебробазилярном бассейне, СД, стенозов МАГ, сердечно-сосудистой патологии, а также их сочетания. Пациентам проводилась традиционная терапия согласно существующим медико-экономическим обоснованиям стандартов оказания медицинской помощи больным с хронической ишемией головного мозга (гипотензивная терапия, антикоагулянты, гипогликемическая терапия, противоаритмические препараты, статины). Для выполнения задач исследования пациенты основной группы ежеквартально получали препарат кортексин в дозе 10 мг внутримышечно два раза в день (утро, полдень) в течение 10 дней, пациенты контрольной группы ежеквартально получали препарат кортексин в дозе 10 мг внутримышечно один раз в день (утро) в течение 10 дней. Нулевой визит соответствовал периоду стационарного наблюдения, предшествовал первому дню лечения препаратом кортексин.

Первый визит проводился через 3 месяца после первого курса терапии, пациент госпитализировался, и проводилась оценка динамики лабораторных данных, общесоматического и неврологического статуса (МРТ-, КТ-обследования) и когнитивных нарушений по оценочным шкалам, лечение традиционными средствами (в течение 10 дней) с дальнейшим продолжением амбулаторного лечения (в том числе препаратом кортексин). Второй визит состоялся уже через 6 месяцев от начала работы (уже с учетом полученного двукратного курса терапии препаратом кортексин).

Результаты. У пациентов основной группы, получавших кортексин в дозе 10 мг внутримышечно два раза в день (утро, полдень) в течение 10 дней, результаты динамики когнитивных функций на трех визитах лучше по сравнению с контрольной группой (в которой пациенты получали кортексин в дозе 10 мг внутримышечно один раз в день (утро) в течение 10 дней. Результаты подтверждаются по данным когнитивного статуса динамикой показателей вышеперечисленных шкал.

Выводы. Использование препарата кортексин в комплексной терапии ХИГМ в дозе 10 мг внутримышечно два раза в день (утро, полдень) в течение 10 дней оказывает положительное влияние на динамику когнитивных нарушений у пациентов, страдающих хронической ишемией головного мозга.

Оценка новых звеньев патогенеза при мигрени

И. Л. Найденкова, А. Б. Данилов, А. В. Симонова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)»
Минздрава России, г. Москва
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Актуальность. Несмотря на активное изучение, до сих пор вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза и патофизиологии отдельных проявлений мигрени (М), остаются во многом неясными. Эффективность терапии также невысока. В последние годы большое внимание уделяется исследованиям микробиоты при различных заболеваниях (рассматривается как «второй мозг»). Микроорганизмы при избыточном содержании выделяют большое количество токсинов, которые воздействуют на органы-мишени. Изучение роли микробиоты слюны при мигрени является новым направлением в изучении патогенеза заболевания и, возможно, откроет новые подходы к его терапии. Известна также роль пищевой аллергии и пищевой непереносимости как провоцирующих факторов. Значение антимигренозной диеты зачастую недооценивается при терапии заболевания.

Цель работы. Изучить влияние пищевых факторов: микробиоты (слюны) и пищевой аллергии на течение мигрени.

Материалы и методы. Клиническую группу составили 40 человек с эпизодической мигренью, группа контроля была сформирована из 25 здоровых лиц того же возраста. Всем пациентам проведены клиничко-невро-

логическое обследование, интервью с использованием опросников (ID Migraine, шкалы MIDAS), дневника головной боли. В работе применяли современные методы лабораторной диагностики: масс-спектрометрию микробных маркеров в слюне (МСММ), позволяющую определять в слюне содержание 57 микроорганизмов, включая вирусы, грибы; диагностику пищевой аллергии (по замедленному типу специфических антител класса IgG4) к основным группам продуктов (лактоза, глютен и др.).

Результаты. У обследованных пациентов с мигренью методом МСММ слюны выявлено увеличение содержания кишечной микрофлоры – энтерококков, клостридий (выше нормы в десятки и более раз), грибов – актиномицетов. При определении пищевой аллергии у 100% пациентов с мигренью обнаружена пищевая непереносимость пшеницы (глютена), молока (лактозы) с вариативностью уровня специфических антител от 150 до 500 кЕд/л при норме 0–15. После проведения терапии, направленной на коррекцию микробиоты, элиминационной диеты, у пациентов с М отмечено снижение патогенной микрофлоры в слюне, по оценке шкалы MIDAS, у пациентов восстановлена трудоспособность, достоверно уменьшились частота и интенсивность приступов, по дневнику головной боли.

Заключение. Дисбактериоз в слюне с преобладанием патогенной микрофлоры оказывает дополнительное патогенетическое влияние на течение, интенсивность и частоту приступов М. Использование метода лабораторной диагностики МСММ слюны, выявление пищевой аллергии позволяет выявлять новые этиопатогенетические звенья, поддерживающие течение мигрени.

Оценка нарушений когнитивных функций (исполнительных навыков, зрительно-конструктивных навыков, речи, внимания и ориентации) с помощью обобщенных индексов МоСА-теста у пациентов с хронической ишемией головного мозга

К. В. Никулина, О. В. Воробьева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)»
Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Раннее выявление когнитивных нарушений и их коррекция могут способствовать улучшению прогноза и течению хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ). Монреальская шкала когнитивной оценки (МоСА-тест) чувствительна для выявления умеренных когнитивных нарушений, а также позволяет оценить отдельные когнитивные функции. Разработанная методика (Р. Julaianont, 2014) на основе МоСА-теста применяется для оценки обобщенных индексов памяти (ОИП), исполнительных навыков (ОИИН), зрительно-конструктивных навыков (ОИЗКН), речи (ОИР), внимания (ОИВ), ориентации (ОИО).

Материалы и методы. С целью оценки нарушений отдельных когнитивных функций у пациентов амбулаторной неврологической практики проведен анализ данных 2583 пациентов с диагнозом «хроническая ишемия мозга» (ХИГМ) из восьми федеральных округов РФ, из них 154 (6 %) – с перенесенным эпизодом острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. МоСА-тест проводился дважды – исходно и через 3 месяца нейрометаболической терапии, дополнительно оценивались ОИНН, ОИЗНК, ОИР, ОИВ, ОИО. Статистический анализ (ANOVA) учитывал параметр «пол», наличие в анамнезе перенесенного ОНМК и динамику показателей МоСА на фоне терапии.

Результаты. Среди обследованных преобладали женщины (61,4 %). Средний возраст составил $65,30 \pm 8,89$ года. У 89,3 % пациентов выявлены когнитивные нарушения (менее 26 баллов по шкале МоСА). Средний исходный балл МоСА составил 19,4. В подгруппе пациентов с перенесенным ОНМК отмечалось более низкое значение ОИО у пациентов обоих полов (2,31 против 2,72; $p = 0,00645$) и более низкое значение ОИР среди мужчин (3,6 против 4,4; $p = 0,0274$). После лечения отмечена положительная динамика в виде повышения общего среднего балла МоСА до 24 баллов ($p < 0,00001$). Проведенное лечение оказывало благоприятное влияние на все изучаемые когнитивные функции, в том числе ОИР и ОИО. Однако в группе пациентов с перенесенным ОНМК показатель ОИО, в отличие от ОИР, не достиг среднего значения группы пациентов без ОНМК в анамнезе (3,31 против 3,58; $p < 0,001$).

Заключение. Выявлено, что у пациентов с ХИГМ при наличии ОНМК в анамнезе, вне зависимости от пола, преобладают нарушения ориентации в месте и времени.

Влияние вертикализации на кардиальную дисфункцию при ишемическом инсульте на фоне сахарного диабета второго типа и без него

В. А. Павлова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск

Актуальность. Известно, что сахарный диабет (СД) является предиктором развития ишемического инсульта (ИИ) и фактором, значительно отягчающим его течение и исход, что связано, в частности, с кардиальной автономной нейропатией (КАН). Но данный факт редко учитывается практикующими врачами.

Цель работы. Оценить проявления КАН у пациентов с ИИ и сопутствующим СД второго типа (СД2) и без него при проведении вертикализации.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов в возрасте 45–75 лет с ИИ полушарной локализации. Пациентам проводились стандартная медикаментозная терапия и курс пассивной вертикализации. Первую группу (Г-1) составили 30 пациентов, у которых диагностирован ранее СД2. Вторую группу (Г-2) составили 30 человек без СД2.

Дважды (в 1–3-й и 10–12-й дни) пациентам проводились неврологический осмотр, кардиоваскулярные тесты (КВТ): дыхательная проба (ДП), тест 30/15, ортостатическая проба (ОП), тест с изометрической нагрузкой (ТИН), ЭКГ (оценивался интервал QT). Анализировались факторы риска КАН (стаж СД, индекс массы тела, курение, уровень холестерина, гипертрофия левого желудочка, показатели суточного мониторинга артериального давления) и субъективные жалобы, характерные для автономной и периферической нейропатии (головокружение в ортостазе, тахикардия покоя, нарушение функции тазовых органов, ночные апноэ, онемение конечностей, сухость кожи, сухость во рту). Статистическая обработка проводилась пакетом прикладных программ Statistica.

Результаты. Исходно, несмотря на сопоставимость по возрасту, тяжести ИИ, размеру и латерализации очага ишемии, у пациентов Г-1 регистрировались более выраженные изменения всех КВТ, чаще отмечались специфические для КАН жалобы и выявлялись признаки диабетической полинейропатии нижних конечностей, что свидетельствует о преобладании прогрессирующей формы КАН. После курса вертикализации получены достоверные различия ($p < 0,001$) в обеих группах по шкалам NIHSS, Рэнкин, ДП, тесту 30/15, ОП, интервалу QT. Отмечается положительная динамика степени выраженности КАН в обеих группах: у 50 % в Г-1 изменения КВТ соответствовали ранней и подтвержденной форме КАН, а в Г-2 у большинства – ранней ее форме. У 17 % в Г-2 показатели КВТ пришли в норму.

Заключение. Пациенты с ИИ нуждаются в проведении курса пассивной вертикализации как необходимого метода кардиоваскулярной тренировки и преодоления вегетативных нарушений, особенно на фоне СД2.

Прототип устройства сенсорной обратной связи в протезе верхней конечности

М. Ю. Панков ², И. И. Чех ¹, В. А. Михайлова ²

¹ООО «Моторика», г. Москва

²ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Сенсорная обратная связь является основополагающим компонентом правильного функционирования конечности, благодаря которой осуществляется управление моторной функцией и силой захвата объектов. Протез без проприоцептивной и тактильной чувствительности не воспринимается как часть тела, а применение альтернативной обратной связи (зрительной, слуховой) не является лучшим решением, так как это способствует чрезмерной когнитивной нагрузке, проявляющейся затруднением при его использовании. Механотактильная сенсорная обратная связь позволит максимально близко воссоздать ощущение настоящей конечности и повысить функциональные возможности протеза.

Цель работы. Создание собственного неинвазивного рабочего прототипа устройства механотактильной сенсор-

ной обратной связи, а также оценка применения данного устройства в дальнейших исследованиях для создания коммерчески доступного протеза.

Материалы и методы. С 2018 по 2019 год в компании «Моторика» выполнялось создание прототипа устройства с механотактильной обратной связью у бионических протезов верхних конечностей. В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 18 до 33 лет с бионическим или механическим протезом верхней конечности. В исследовании применялись следующие методы: сбор анамнеза, опрос по шкалам (визуально-аналоговая шкала [ВАШ], Госпитальная шкала тревоги и депрессии [HADS], шкала функциональной независимости [FIM]), оценка чувствительности и определение фантомной карты конечности.

Результат. У одного пациента была обнаружена фантомная карта рук. На данном пациенте был опробован прототип устройства с механотактильной сенсорной обратной связью. На заключительном этапе было проведено несколько тестов на определение чувствительности, в результате которых пациент воспринимал ощущение давление головки тактора на зоны, соответствующие фантомной карте, как реальное касание фантомных пальцев.

Заключение. Сделан шаг к созданию чувствительности в протезах. В дальнейшем планируется модернизация данного устройства и имплантация его в структуру готового бионического протеза, а также расширения выборки пациентов.

Изучение когнитивных и эмоциональных расстройств, ассоциированных с мигренью, у пациентов с лейкоэнцефалопатией головного мозга

К. А. Пожидаев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Мигрень является одной из наиболее распространенных форм головной боли. Во многих случаях отмечается наличие сопутствующих поражений белого вещества головного мозга при мигрени по типу гиперинтенсивности. Часто пациенты с мигренью предъявляют жалобы на снижение когнитивных функций. В настоящее время проведено недостаточно исследований на тему связи когнитивных нарушений (КН) при мигрени во внеприступный период с наличием МР-изменений белого вещества ГМ.

Цель работы. Выяснение наличия когнитивных и эмоциональных нарушений, их взаимосвязи с МР-изменениями при мигрени.

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов 20–64 лет с диагнозом «мигрень» по критериям МКГБ-3 с изменениями МР-картины головного мозга. Для оценки когнитивных функций использовались: тест 12 слов, литеральные и категориальные ассоциации, тест Бентона, тест Мюнстерберга, TMT, Digit span, Digit symbol,

МОСА-тест, исследование эмоциональных расстройств по шкалам (ШЛСТ Спилбергера-Ханина, HADS, шкала депрессии Бека, CES-D). Анализ проведенного МР-исследования.

Результаты. По данным МРТ, у 94 % обследованных выявлены единичные изменения белого вещества (по шкале Fazekas-1, в виде единичных очагов микроангиопатии), у 6 % – выраженные многоочаговые изменения белого вещества головного мозга (признаки выраженного лейкоареоза с тенденцией к слиянию, по шкале Fazekas-2). При проведении нейропсихологического обследования у 56 % пациентов выявлены субъективные КН. У 26 % пациентов отмечены легкие КН, у 18 % – умеренные КН. У большинства (68 %) пациентов преобладали снижение уровня внимания, замедление скорости психических процессов (82 %). У всех пациентов выявлены аффективные нарушения различной степени выраженности. 44 % пациентов имели депрессию различной степени выраженности (26 % легкой степени, 6 % – средней, 12 % – клинически выраженную депрессию). Среди пациентов преобладало тревожное расстройство (96 %), 52 % пациентов имели высокую степень тревожности, 44 % – умеренную. Не было выявлено статистически значимой связи между КН и объемом МР-изменений. Не получено значимых данных о связи КН и тревоги. Выявлено влияние степени депрессии на КФ ($p = 0,007$).

Заключение. Среди нарушений ВПФ при мигрени преобладают аффективные нарушения, такие как тревога и депрессия. В сфере когнитивных функций преобладали расстройства в сфере внимания и скорости обработки, что, вероятнее всего, обусловлено указанными аффективными нарушениями. Таким образом, вероятнее, основной вклад в изменение когнитивных функций при мигрени вносит аффективный компонент (депрессия), а не выявленные МР-изменения.

Влияние ингаляций ксенон-кислородной смеси на уровень послеоперационной боли у онкологических пациентов

М. Б. Потиевский

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва
Московский научно-исследовательский институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Инертный газ ксенон обладает анальгетическими, наркотическими и нейропротективными свойствами и используется в качестве ингаляционного анестетика при проведении инвазивных вмешательств и хроническом болевом синдроме. Существуют только единичные исследования, посвященные оценке уровня боли при применении ксенона для послеоперационного обезболивания. Подобные работы с использованием инструментальных методов оценки болевого синдрома в литературе не представлены.

Цель работы. Оценить влияние масочных ингаляций ксенон-кислородной смеси на уровень послеоперационной боли у онкологических пациентов.

Материалы и методы. Проведено сравнительное рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование на 60 онкологических пациентах 50–70 лет, которым выполнялось хирургическое вмешательство на органах брюшной полости. Было получено добровольное информированное согласие. На 2–3-и сутки после операции проводили ингаляции в течение 10 минут ксенон-кислородной смесью 25:75 % и смесью кислород-воздух 50:50 % в группах «ксенон» и «плацебо» соответственно. Оценивался уровень боли при помощи пупиллометрии и визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), болевой порог при помощи чрескожной электростимуляции. Статистическая обработка проводилась при помощи непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни и корреляционного анализа.

Результаты. Выявлено клинически значимое снижения уровня боли по ВАШ сразу после ингаляции ксенон-кислородной смеси и через 30 минут у 93 и 83 % пациентов соответственно; $p < 0,01$, $p < 0,05$. По данным чрескожной электростимуляции выявлено значимое увеличение болевого порога сразу после ингаляции ксенон-кислородной смеси и через 30 минут; $p < 0,01$, $p < 0,05$. Данные изменения значимо более выражены в сравнении с плацебо; $p < 0,05$. По результатам пупиллометрии выявлена значимая корреляция в группах «ксенон» и «плацебо» между значениями ВАШ и параметрами, характеризующими изменение ширины зрачка; $p < 0,05$.

Заключение. Ингаляции ксенон-кислородной смеси способствуют снижению уровня послеоперационной боли и увеличивают болевой порог у онкологических пациентов. Кроме того, пупиллометрия может использоваться для оценки выраженности болевого синдрома и эффективности его терапии при послеоперационном обезболивании, в том числе ксеноном.

Послеоперационное введение пациентов с поясничной дискогенной радикулопатией

В. С. Прокопович

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Грыжа межпозвонкового диска поясничного отдела позвоночника является распространенной причиной боли и инвалидности в общей популяции (Gadjradj, Arts et al., 2017). После операции по удалению грыжи поясничного межпозвонкового диска у некоторых пациентов может развиваться хронический болевой синдром (Dworkin et al., 2013).

Цель работы. Оценить эффективность реабилитационных мероприятий послеоперационного ведения пациентов, прооперированных по поводу грыжи межпозвонкового диска.

Материалы и методы. Исследуемая популяция была отобрана из числа пациентов с поясничной дискогенной радикулопатией, которые были прооперированы в нейрохирургическом отделении госпиталя ветеранов войн № 2 в 2019 году. Группа исследования составила 40 пациентов, которым была проведена малоинвазивная операция – удаление грыжи межпозвонкового диска задним доступом. Проводилась оценка на 10-е сутки, одно-, трех- и шестимесячных результатов лечения пациентов с грыжами межпозвонковых дисков в послеоперационном периоде и курса реабилитационных мероприятий, используя для оценки ВАШ, анкеты Освестри, Роланда-Морриса. Были сформированы две группы: первая (основная, 20 пациентов) – использование кинезиотерапии в послеоперационном периоде; вторая (сравнения, 20 пациентов) – простое информирование по двигательной активности. Средний возраст пациентов составил 57 (32–74) лет в контрольной группе и 61 (37–71) год в группе сравнения.

Результаты исследования. Отмечена тенденция к сравнительно большей интенсивности боли в спине в группе сравнения, не достигавшей статистически значимого уровня. Больше половины пациентов (69,7 % в основной группе и 65 % в группе сравнения) при поступлении в клинику были существенно инвалидизированы из-за болевого синдрома (индекс Освестри превышал 40 %). По ВАШ, опросникам Освестри и Роланда-Морриса, наблюдалось улучшение жизнедеятельности на протяжении всего времени наблюдения в основной группе по сравнению с группой сравнения.

Заключение. Применение лечебной гимнастики после операции на межпозвонковом диске по поводу дискогенной радикулопатии имело положительную динамику в сравнении с пациентами, у которых восстановление после операции происходило без регулярных, строго регламентированных лечебных упражнений, которые целесообразно начинать делать уже в раннем послеоперационном периоде.

Трофические факторы роста как маркеры для прогнозирования клинического исхода у пациентов, перенесших ишемический инсульт

В. В. Рославцева¹, Е. Ю. Бушмелев², П. А. Астанин³, Т. Е. Забродская³, А. Б. Салмина³, С. В. Прокопенко³, В. В. Лаптенкова¹, М. Г. Садовский^{2,3}

¹КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона», г. Красноярск

²Институт вычислительного моделирования СО РАН, Академгородок, г. Красноярск

³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Актуальность. Инсульт – острое заболевание нервной системы, ставшее одной из главных причин смерти и инвалидизации населения. Для прогнозирования исхода ишемического инсульта и подбора индивидуальной программы лечения перспективной представляется динамическая оценка экспрессии трофических факторов роста.

Цель работы. Изучение динамики концентрации нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в плазме крови больных с ишемическим инсультом, ее связи с другими клиническими характеристиками пациентов, выявление прогностической значимости данных показателей.

Материалы и методы. Обследовано 56 пациентов (21 мужчина, 35 женщин), впервые поступивших с диагнозом «ишемический инсульт» в первичное сосудистое отделение КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И. С. Берзона» (г. Красноярск). У всех обследуемых пациентов в течение первых суток после поступления, на 7-й и 21-й дни нахождения в стационаре производился натощак забор венозной крови. Содержание нейротрофического фактора головного мозга и сосудистого эндотелиального фактора роста в плазме крови определялось методом ИФА.

Результаты. Нами было показано, что прогностически значимыми являются не отдельные показатели концентрации BDNF, а динамическое их изменение в острейшем и остром периоде ишемического инсульта. Повышение концентрации BDNF в плазме крови пациентов на 7-е сутки по отношению к концентрации на первые сутки было достоверно ассоциировано с лучшим исходом острого периода ишемического инсульта. Экстремально высокая концентрация VEGF (более 260 пг/мл) на 1-е и 7-е сутки от времени начала ишемического инсульта достоверно ассоциирована с худшим исходом на 21-е сутки и менее благоприятным реабилитационным прогнозом. Таким образом, серийное измерение концентрации трофических факторов роста в плазме крови пациентов с ишемическим инсультом представляет собой простой в исполнении, достоверный и малоинвазивный метод динамической оценки течения острейшего и острого периодов, а также раннего прогнозирования исхода ишемического инсульта.

Поражение периферической нервной системы при первичном AL- и наследственном TTR-амилоидозе

Э. И. Сафиулина, Н. С. Щеглова, З. В. Сурнина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Амилоидоз – группа заболеваний, в основе которой лежит общий патогенетический механизм – отложение фибриллярного белка (амилоида). Среди системных форм данной группы заболеваний особое место занимает первичный AL- и наследственный транстиретиновый (TTR) амилоидоз. Поражение периферической нервной системы возникает как на ранних, так и на поздних стадиях системного амилоидоза и проявляется в виде сенсорно-моторной полиневропатии, множественной туннельной невропатии, автономной дисфункции, а в большинстве случаев данные синдромы встречаются сочетанно. Периферическая невропатия при системном амилоидозе

характеризуется прогрессирующим течением, приводя к инвалидизации пациента, что делает актуальной раннюю диагностику заболевания.

Цель работы. Оценить клинические проявления и нейрофизиологические особенности поражения периферической нервной системы при системном амилоидозе.

Материалы и методы. Обследовано 16 пациентов с AL-амилоидозом и 12 пациентов с наследственным TTR-амилоидозом, подтвержденными морфологическим и генетическим методами. Средний возраст в группе пациентов с AL-амилоидозом составлял $60,5 \pm 11,6$ года (10 женщин и 6 мужчин) со средней продолжительностью заболевания $3,2 \pm 1,7$ года. В группе с наследственным амилоидозом средний возраст составил $58,7 \pm 12,0$ года (7 женщин и 5 мужчин), средняя продолжительность заболевания – $6,4 \pm 3,4$ года. Всем пациентам было проведено клиническое неврологическое обследование, нейрофизиологическое обследование проведено 11 пациентам с наследственным TTR-амилоидозом и всем пациентам с AL-амилоидозом. Данное обследование включало стимуляционную электромиографию с исследованием проводимости по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей, оценкой амплитуды моторных и сенсорных ответов и количественное сенсорное тестирование. Для оценки невропатии тонких нервных волокон роговицы использовалась лазерная конфокальная микроскопия (9 пациентам с AL- и 7 пациентам с наследственным амилоидозом).

Результаты. Основными жалобами пациентов в обеих группах были чувствительные нарушения, больше выраженные в дистальных отделах нижних конечностей, причем в группе с наследственным TTR-амилоидозом неврологические проявления (поражение автономной и соматической нервной системы) носили более выраженный характер. В группе пациентов с наследственным TTR-амилоидозом у 11 пациентов выявлены клинические проявления дистальной симметричной сенсорной или сенсорно-моторной полиневропатии в сочетании с туннельными невропатиями или изолированный полиневропатический синдром, в одном случае данных за патологию получено не было. Признаки вовлечения автономной нервной системы обнаружены у 10 пациентов (ортостатическая гипотензия, нарушение моторики ЖКТ, тазовые нарушения). При клиническом неврологическом обследовании у 10 пациентов с установленным AL-амилоидозом выявлены дистальная преимущественно сенсорная полиневропатия конечностей, множественные туннельные невропатии, сочетание полиневропатического синдрома и туннельной невропатии; в шести случаях патологии не обнаружено. Признаки поражения автономной нервной системы были выявлены у шести пациентов (ортостатическая гипотензия, нарушение моторики ЖКТ). По данным нейрофизиологического обследования, признаки вовлечения периферической соматической нервной системы были выявлены у всех больных. При исследовании нервов роговицы с помощью конфокальной микроскопии более выраженная невропатия была в группе пациентов с наследственной формой амилоидоза с длительным стажем заболевания.

Заключение. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе носит полиморфный прогрессирующий характер. Основными симптомами поражения нервной системы являются прогрессирующая сенсорно-моторно-вегетативная полиневропатия и множественная туннельная невропатия. Данные нейрофизиологического обследования и конфокальной микроскопии позволяют выявить у пациентов с первичным AL-, наследственным TTR-амилоидозом субклинические признаки и объективизировать характер поражения периферической нервной системы.

Паникоподобные симптомы у пациентки с первичной постпрандиальной гипотензией

В. В. Рябинин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Введение. Фенотипически синдромы ортостатической интолерантности напоминают соматические симптомы пароксизмальной тревоги. Часто у этой категории пациентов ошибочно диагностируются паническое расстройство, неадекватная синусовая тахикардия или синдром хронической усталости. Наиболее частым синдромом ортостатической интолерантности, имитирующим панику, является постуральная ортостатическая тахикардия. Мы представляем редкий случай синдрома первичной постпрандиальной гипотензии (ПРГ), протекающего под маской панического расстройства. Систематический обзор литературы (PubMed library, Cochrane Database for Systematic Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Trials) позволил идентифицировать 357 исследований ПРГ, но описаний сочетания паникоподобных состояний с ПРГ мы не обнаружили. Постпрандиальная гипотензия часто встречается у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом и у людей с нейродегенеративными заболеваниями и крайне редко – у молодых людей без соматической патологии.

Клинический случай. Соматически благополучная пациентка Ш., 25 лет, предъявляет жалобы на приступы сердцебиения, сопровождающиеся учащением дыхания, слабостью, нарушением концентрации внимания, неприятными ощущениями в левой половине грудной клетки, легким головокружением. Указанные приступы возникают почти ежедневно, провоцируются приемом пищи, эмоциональной и физической нагрузкой. Дебют заболевания – в 15-летнем возрасте, когда стали беспокоить приступы тахикардии, которые расценивались как аритмия. Пациентка обращалась неоднократно к кардиологу, проходила обследование (ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровское мониторирование, СМАД). По данным проведенного обследования кардиологической патологии выявлено не было. Последние 7 лет наблюдалась у невролога с диагнозом «паническое расстройство», проводилась стандартная для данного состояния психотропная терапия. Пациентке было предложено выполнение комплексного исследования показателей гемодинамики с проведением

провокационных проб (активной и пассивной ортостатической, проб с приемом пищи, с дыханием). В ходе проведенного обследования у пациентки на 9-й минуте после приема пищи происходит снижение артериального давления до 92/54 мм рт. ст. (при исходном артериальном давлении 123/76 мм рт. ст.), что, согласно современным критериям, расценивается как постпрандиальная гипотензия. Выявленный у пациентки синдром ПРГ требует дополнительного обследования и изменения подходов к лечению.

Заключение. Описан один из первых случаев ассоциации постпрандиальной гипотензии с паникоподобными симптомами. Данный клинический случай указывает на то, что вопрос колебания гемодинамических показателей в провокационных пробах (ортостатических, дыхательных, с приемом пищи и др.) мало изучен у пациентов с расстройствами тревожно-депрессивного спектра и требует разработки общего мультидисциплинарного подхода со стороны медицинских специалистов.

Использование бинауральных акустических биений в психологической реабилитации пациентов с нарушением двигательных функций

А. С. Тихонова

Филиал № 3 ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы

Актуальность. Поиск новых форм и методик организации работы медицинского психолога обоснован выдвинутой на государственном уровне стратегией перехода к высокотехнологичному здравоохранению. Настоящая работа представляет попытку оптимизации традиционных вариантов психологического сопровождения посредством программно-аппаратного комплекса резонансно-акустических колебаний (ПРАК), предназначенного для проведения индивидуальной психосоматической коррекции методом светозвуковой стимуляции головного мозга (одобрен Минздравом РФ, приказ № 4 от 26.11.97).

Цель работы. Оценить эффективность включения ПРАК в психологическую реабилитацию пациентов с нарушением двигательных функций.

Материалы и методы. Обследовано 93 пациента, проходивших медицинскую реабилитацию по поводу двигательных нарушений в результате перенесенного ОНМК или на фоне дегенеративно-дистрофических заболеваний крупных суставов и позвоночника, среди них 56 (60,2%) женщин и 37 (39,8%) мужчин в возрасте $59,7 \pm 11,9$ года. С помощью психодиагностических методик (ВАШ самочувствия, опросник «Шкала Тампа», измеряющий кинезиофобию, шкала соматизации опросника SCL-90-R) оценивалась динамика эмоционального состояния в процессе психологической реабилитации в двух группах: психологического сопровождения с использованием ПРАК ($n = 56$) и традиционного психологического сопровождения (релаксация, школа пациента, психологическое консультирование) ($n = 37$).

Результаты. Анализ значимости различий изучаемых характеристик до и после проведения эксперимента с помощью Т-критерия Вилкоксона выявил, что у всех пациентов в процессе реабилитации достоверно улучшилось самочувствие, снизились проявления страха движения, а также соматические эквиваленты тревожности. Сопоставление конкретных значений уровня статистической достоверности, отражающего динамику в группах, позволяет сделать вывод о том, что более устойчивый (с возможностью экстраполяции выявленных закономерностей на исследуемую когорту в целом) характер различия носят в группе с психологическим сопровождением, включающим ПРАК: $p = 0,0001$ по сравнению с $p = 0,0500$ – для ВАШ; $p = 0,0000$ по сравнению с $p = 0,0001$ – для соматизации; $p = 0,0004$ по сравнению с $p = 0,0200$ – для психологической составляющей кинезиофобии.

Заключение. Включение ПРАК в психологическую реабилитацию пациентов с нарушением двигательных функций целесообразно для улучшения эмоционального состояния и самочувствия, преодоления страха движения.

Состояние венозного церебрального кровообращения у больных молодого возраста с артериальной гипертензией, сопровождающейся мигренью или головной болью напряжения

О. О. Токарь

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск

Актуальность. Первичные головные боли (ПГБ), среди которых доминируют мигрень (М) и головная боль напряжения (ГБН), встречаются у 87% пациентов с гипертензивной болезнью (ГБ), снижают их приверженность гипотензивной терапии и значительно ухудшают качество жизни. Проблема нарушения венозного церебрального кровообращения изучена не до конца, и диагностический алгоритм ведения пациентов с церебральными венозными нарушениями под контролем ультразвуковых методов до сих пор не разработан.

Цель работы. Оценить состояние венозного кровотока в экстра- и интракраниальных венах и венозное давление (ВД) у больных молодого возраста с ГБ I стадии впервые выявленной и (или) при отсутствии постоянной гипотензивной терапии с сопутствующей М или ГБН в зависимости от типа головной боли.

Материалы и методы. Обследовано 67 пациентов, средний возраст $38,69 \pm 0,58$ года, 19 (28%) мужчин и 48 (72%) женщин с ГБ I стадии, артериальной гипертензией (АГ) 1-й степени – у 58 (87%) и 2-й степени – у 9 (13%) человек, с сопутствующей М – у 22 (32,8%) и ГБН – у 25 (37,3%), без жалоб на головные боли – у 20 (29,9%) человек. Контрольная группа – 30 здоровых лиц, средний возраст – $37,27 \pm 0,45$ года (10 мужчин – 33,0% и 20 женщин – 67,0%) с нормальным артериальным давлением (АД), которых в течение жизни не беспокоили головные боли. Методы: клиническое исследование, триплексное

сканирование экстракраниальных и интракраниальных сосудов с функциональными пробами, измерение системного АД и ВД.

Результаты. У больных АГ молодого возраста выявлены отклонения со стороны венозного оттока в сосудах головы и шеи: в меньшей степени – у пациентов с АГ без головной боли, в большей – у пациентов с АГ с сопутствующей М или ГБН. У всех пациентов с АГ и ПГБ имеет место увеличение объемного венозного кровотока по ВЯВ в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). При этом артериальный приток по ОСА у таких пациентов достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). В группе пациентов с АГ и М определяется повышение венозного давления на верхних конечностях ($p < 0,05$). У пациентов с АГ и ГБН, с АГ без головной боли показатели ВД также превышают ВД в контрольной группе, но находятся на верхней границе нормальных значений.

Клиническая картина хронической тазовой боли. Взгляд невролога

С. Б. Ханмурзаева, Б. А. Абусуева, Н. Б. Ханмурзаева

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Введение. Эмоционально-аффективные нарушения часто сопровождают болевые синдромы различной этиологии и локализации. Наличие аффективных расстройств видоизменяет клиническую картину заболевания, делает течение его более сложным и требует решения о выборе дополнительной терапии.

Цель работы. Изучение вегетативных и аффективных нарушений у женщин с СХТБ различных возрастных групп.

Материал и методы. Обследовано 80 женщин с СХТБ, первая группа – 40 пациенток детородного возраста с сохраненным менструальным циклом ($35,9 \pm 7,5$ года), вторая – 40 пациенток в постменопаузальном периоде ($62,1 \pm 8,2$ года); контрольные группы составили 50 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с основными группами, не страдавших СХТБ болью.

Результаты. При оценке уровня коморбидности оказалось, что значения обоих показателей были достоверно выше у больных второй группы (различия достоверны: $p < 0,05$). Кроме того, было установлено, что показатели качества жизни были достоверно снижены у пациентов с более высокими значениями индексов CIRS и ИКК. Значимыми оказались различия при исследовании выраженности ситуационной тревожности – значения указанного показателя у пациенток первой и второй групп соответствовали уровню умеренной тревожности, при том что у пациенток второй группы значения показателя оказались в среднем на 18,2% выше ($p < 0,05$). Кроме того, показатели уровня ситуационной тревожности у женщин первой и второй групп достоверным образом отличались от соответствующих показателей контрольных групп. Выраженной оказалась степень депрессивных нарушений у больных второй группы. Значения данного показателя достоверным образом превосходили соответствующие значения у пациенток первой группы ($p < 0,05$), а также

контрольной ($p < 0,05$). Имела место положительная корреляционная связь между выраженностью депрессивного расстройства, с одной стороны, и интенсивностью болевого синдрома и его длительностью, с другой ($r = 0,477$; $p < 0,05$ и $r = 0,502$; $p < 0,05$ соответственно).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о значительной распространенности аффективных нарушений у женщин с СХТБ, при этом у более молодых пациентов преобладают тревожные нарушения (ситуационная тревожность), тогда как у женщин старшего возраста – депрессивные расстройства. Полученные данные могут быть использованы для выбора оптимальной терапевтической тактики.

Клинико-лабораторные ассоциации галанина при болезни Паркинсона

О. В. Херай

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Актуальность. Распространенность болезни Паркинсона (БП) варьирует от 18 до 328 тысяч на 100 тысяч человек. Актуален поиск способов ранней объективной диагностики БП. Галанин имеет структурно-функциональную связь со звеньями патогенеза БП, что предполагает его влияние на клинические проявления заболевания.

Материалы исследования. Дизайн – «случай – контроль». Основная группа – 73 пациента с установленным диагнозом БП. Возраст составил 67,9 [64; 73] года. Шкалы и опросники: шкала Хен-Яр, шкала MDS UPDRS, шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с БП (Н. В. Федорова, А. Ю. Яблонская), тест Спилбергера-Ханина, шкала Бека, шкалы МоСа и MMSE. Количественное содержание галанина в сыворотке крови определено методом ИФА. Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10.

Результаты. Стадия по шкале Хен-Яр была равна 2 [2; 3]. Показатели MDS UPDRS: часть 1-я – 29 [19; 34], часть 2-я – 33 [24; 49], часть 3-я – 46 [36; 56] и часть 4-я – 4 [2; 6] балла. Показатели шкалы МоСа в группе с БП составили 27 [26; 29] баллов, MMSE – 25 [24; 27] баллов. Выраженность депрессии была равна 22 [16; 31] баллам, что соответствует умеренной степени, как и личностная и ситуативная тревожность, набравшие 45 [37; 52] и 44 [39; 49] балла соответственно. Вегетативные проявления выявлены у всех пациентов со стороны всех подсистем, общий балл был равен 13 [7; 19], что соответствует легкой степени тяжести. Уровень галанина сыворотки крови в группе с БП составил 6 [4,2; 10,3] нг/мл, что ниже, чем в группе контроля (17,9 [11,6; 22,9] нг/мл; $p = 0,000070$). Выявлена обратная корреляционная зависимость содержания галанина с выраженностью позных нарушений ($R = -0,36$; $p = 0,001000$), тремором покоя в руке ($R = -0,81$; $p = 0,000000$), ноге ($R = -0,76$; $p = 0,000001$). Чем выше уровень галанина, тем выше показатели МоСа ($R = 0,76$; $p = 0,0000001$) и MMSE ($R = 0,68$; $p = 0,0000001$). Отмечена обратная взаимосвязь уровня галанина с тяжестью депрессии ($R = -0,82$; $p =$

$0,0000001$), вегетативных расстройств ($R = -0,90$; $p < 0,001$). Дисперсионный анализ показал сопоставимость уровня галанина со степенью вегетативной дисфункции (справка о приоритете изобретения № 2019131165 «Способ диагностики степени тяжести вегетативных нарушений при болезни Паркинсона»).

Заключение. У пациентов с БП выявлено снижение уровня сывороточного галанина, ассоциированное с более выраженными моторными и немоторными проявлениями, что определяет его диагностический потенциал.

Генетически детерминированные нарушения фолатного цикла при криптогенном инсульте в молодом возрасте

О. В. Цыганенко, Л. И. Волкова, А. М. Алашеев

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург
ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

Актуальность. В настоящее время в мире отмечается увеличение доли инсультов в молодом возрасте до 40%. Несмотря на современные возможности диагностики, криптогенные инсульты у молодых составляют от 9 до 36% случаев. Результаты исследований о роли полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла при инсульте противоречивы, а исследования, проведенные среди славянской популяции, единичны.

Материалы и методы. Проведено обсервационное исследование типа «случай – контроль» на базе ГАОУ СО «СОКБ № 1». Основную группу составили 40 пациентов молодого возраста, перенесших криптогенный ишемический инсульт, в контрольную группу включено аналогичное количество исследуемых. Группы сопоставимы по возрасту и полу. Проведен анализ следующих полиморфизмов: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T и A1298C, метионин-синтетазы-редуктазы (MTRR) A66G и B12-зависимой метионин-синтетазы (MTR) A2756G.

Результаты. Полиморфные варианты исследуемых генов выявлены у всех пациентов основной группы. При сравнении количества мутаций в одном генотипе достоверных различий в основной и контрольной группах не получено. Анализ всех возможных комбинаций полиморфизмов в группах показал, что сочетание MTHFR A1289C+MTRR A66G+MTR A2756G достоверно чаще встречается у лиц, перенесших криптогенный инсульт в молодом возрасте ($p = 0,026$). Статистически значимых различий по частоте каждого из полиморфизмов MTHFR C677T, MTHFR A1289C, MTR A2756G в группах сравнения не выявлено. Сравнение данных по локусу A66G гена MTRR показало, что риск развития криптогенного ишемического инсульта достоверно выше при носительстве гомозиготной мутации GG (ОШ: 5,53; 95% ДИ = 1,46–20,9; $p = 0,01$) и аллеля G (ОШ: 2,39; 95% ДИ = 1,26–4,52; $p = 0,1$). Выявлена тенденция, близкая к статистически значимой, при носительстве генотипов, имеющих аллель G (ОШ: 2,96; 95% ДИ = 1–8; $p = 0,053$)

Заключение. Таким образом, пациентам молодого возраста, перенесшим криптогенный инсульт, необходимо проведение генотипирования локуса A66G гена MTRR для своевременной диагностики генеза инсульта.

Математический анализ электроэнцефалографии больных, перенесших церебральный инсульт

К. М. Шарапова, Л. Б. Новикова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

Актуальность. Математический анализ электроэнцефалографии (ЭЭГ) дает информацию о функциональном состоянии мозга, расширяет понимание механизмов взаимодействия различных областей мозга, увеличивает возможности диагностики и позволяет выдвинуть новые задачи в области изучения деятельности головного мозга.

Цель работы. Изучить состояние когнитивных и психоэмоциональных функций у больных с полушарным ишемическим инсультом (ИИ) в острейшем и остром периодах в сопоставлении с данными нейропсихологического исследования и результатами математического анализа ЭЭГ.

Материалы и методы. В региональном сосудистом центре ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» (г. Уфа) было проведено исследование 32 больных с полушарным ИИ в бассейне средней мозговой артерии (СМА). Всем пациентам осуществлялись комплексное клинично-неврологическое, инструментальные, лабораторные и нейропсихологические исследования. Изучение и запись ЭЭГ проводилось на 19-канальном электроэнцефалографе фирмы Nicolet с локализацией электродов, установленных по международной схеме «10–20», с референтным ушным электродом продолжительностью 30 минут в 1-е и 21-е сутки заболевания. Методом математического анализа оценивали спектры мощности и межполушарную когерентность фоновой ЭЭГ. Оценивали спектры мощности и когерентность α -, β -, θ - и δ -ритмов.

Результаты. В неврологическом статусе больных преобладали двигательные и речевые нарушения. Когнитивные нарушения (КН) были нарушены у 71,8% больных, тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) – у 46,4%. Математический анализ ЭЭГ больных с ИИ показал снижение мощности α -ритма по всем отведениям, более выраженное при левополушарном инсульте (ЛПИ); повышение мощности β -ритма во всех отведениях, более показательное при правополушарном инсульте (ППИ); повышение мощности δ -ритма преимущественно в лобных отведениях при ППИ и в височных отведениях при ЛПИ; снижение мощности θ -ритма при ППИ и ЛПИ; достоверное повышение межполушарной когерентности в отведениях Т3–Т4, Т5–Т6 при ППИ и ЛПИ в сравнении с острейшим периодом. Сопоставление данных нейропсихологического исследования и данных математического анализа ЭЭГ свидетельствует о заинтересованности диэнцефальных структур мозга и преимущественном поражении медиобазальной области.

Заключение. В комплексе обследования больных, перенесших ИИ, в бассейне СМА необходимо включать математический анализ ЭЭГ для оценки динамики КН

и ТДР, которые необходимо учитывать при проведении реабилитационных мероприятий. (Защищено патентом № 2019112257 от 24.04.2019.)

Факторы, влияющие на эффективность реабилитации у больных, перенесших церебральный инсульт

К. М. Шарапова, Л. Б. Новикова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

Актуальность. В связи с большими экономическими потерями при инсульте приоритетное значение имеют программы реабилитационной терапии. Прогнозирование успеха восстановительного лечения в постинсультном периоде определяется факторами реабилитационного потенциала (РП).

Цель работы. Исследование факторов, влияющих на эффективность реабилитационного лечения у больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материалы и методы. В региональном сосудистом центре ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» (г. Уфа) было проведено исследование 72 больных в остром периоде ИИ. Средний возраст больных составил $63,8 \pm 1,3$ года. Всем пациентам осуществлялись комплексное клинично-неврологическое, инструментальные, лабораторные и нейропсихологические исследования, а также определяли уровень мотивационной сферы, готовность к риску, вегетативную устойчивость и степень выраженности вегетативной дисфункции. Оценка РП проводилась с помощью анализа данных истории болезни и реабилитационного листа, разработанного в городском центре восстановительной медицины и реабилитации для больных с ОНМК.

Результаты. У большинства больных в остром периоде ИИ были выявлены когнитивные нарушения (КН), тревожно-депрессивные расстройства (ТДР), дисфункция вегетативной нервной системы. За период лечения достоверно увеличилось количество больных с легким неврологическим дефицитом, легкими нарушениями жизнедеятельности и мобильности. По совокупности факторов 78,0% больных имели средний и высокий уровень РП. 57,9% больных с легким неврологическим дефицитом имели КН в основном умеренной степени выраженности (68,2%), симптомы депрессии были у 48,6% больных. Наличие КН и ТДР снижает уровень мотивации и вовлеченности больного в реабилитационный процесс, что оказывает значительное влияние на его эффективность. 82,9% больных в начале лечения имели от средней до высокой степени мотивации к успеху. К завершению курса лечения достоверно увеличилось количество больных, мотивированных на достижение успеха. По Т. Элерсу личность, нацеленная на успех, предпочитает средний или низкий уровень риска. В нашем исследовании таких больных было большинство (95,1%).

Заключение. Комплексный и индивидуальный подход к коррекции разнообразных патологических нарушений у больных в остром периоде ИИ с учетом РП является залогом эффективности восстановительного лечения на этапах реабилитации.

Факторы риска развития кардиоэмболического подтипа инсульта

К. М. Шарапова, Л. Б. Новикова, А. П. Аюбян, Р. Ф. Латыпова, Э. М. Колчина

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

Актуальность. Инсульт занимает ведущее место в структуре смертности и первое – по инвалидизации. Церебральная эмболия является патогенетической основой кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта (КПИИ), которая составляет 30–40% всех случаев инсульта, характеризуется неблагоприятным жизненным и реабилитационным прогнозом.

Цель работы. Анализ факторов риска кардиоэмболического инсульта.

Материалы и методы. Проводился анализ факторов риска случаев КПИИ у больных, находившихся на лечении в региональном сосудистом центре города Уфы. Изучено 1294 истории болезни больных, из которых 440 (34%) перенесли КПИИ. Диагноз устанавливался на основании данных клинико-инструментального, лабораторного и нейровизуализационного обследований.

Результаты. Средний возраст больных составил $71,30 \pm 0,56$ года, среди них 258 (58,6%) женщин и 182 (41,4%) мужчин. Впервые перенесли инсульт 382 (87%) больных, повторно – 61 (14%). Локализация очага КПИИ в большинстве случаев была представлена в левом каротидном бассейне у 155 (35,2%) больных. В нашем исследовании факторами риска КПИИ явились: неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) у 327 (74,3%) больных, митральная недостаточность у 173 (39,3%), глобальная патология движений стенки миокарда у 97 (22%), кальцификация митрального кольца у 92 (20,9%), механические протезы клапанов у 34 (7,7%), митральный стеноз у 19 (0,2%), синдром слабости синусового узла у 15 (3,4%), инфекционный эндокардит у 8 (1,8%), инфаркт миокарда менее 4 недель у 4 (0,9%), дилатационная кардиомиопатия у 4 (0,9%), миксома у 3 (0,7%), открытое овальное окно у 2 (0,5%) больных. Таким образом, основным фактором риска КПИИ являлась неклапанная ФП с преобладанием постоянной формы ФП у 246 (73,4%) больных. Протезирование митрального клапана у 15 (44,1%) больных проводилось по поводу ревматической болезни. Показатели коагулограммы у 259 (58,9%) больных свидетельствовали о гиперкоагуляции. Результаты оценки риска инсульта и тромбоэмболии по шкале CHA2DS2-VASc у больных с неклапанной ФП составили значения от 3 до 6 баллов. Все эти больные нуждались в терапии антикоагулянтами, однако приверженность к антикоагулянтной терапии остается низкой.

Выводы. Таким образом, учитывая, что неклапанная ФП – основной фактор риска кардиоэмболического подтипа ИИ, приоритетным направлением его первичной и вторичной профилактики является адекватная, систематическая антикоагулянтная терапия.

Клинические варианты дневной сонливости при болезни Паркинсона

О. В. Яковлева¹, М. Г. Полуэктов², О. С. Левин¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Дневная сонливость (ДС) является распространенным симптомом болезни Паркинсона (БП). Развитие ДС может происходить по целому ряду причин, выявление которых затруднено.

Цель работы. Определить основные причины дневной сонливости (ДС) при болезни Паркинсона (БП).

Материал и методы. Обследовано 48 больных БП с жалобами на ДС. Средний возраст составил $64,6 \pm 8,5$ года, Соотношение мужчин и женщин – 32:16. Проведены клиничко-неврологическое обследование, тестирование по Эпвортской шкале сонливости (ESS), шкале нарушений сна при БП (PDSS-2), Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS); ортостатическая проба. Сорока пациентам были проведены полисомнография (ПСГ) и множественный тест латентности сна (МТЛС).

Результаты. У 67,5% пациентов средняя латентность сна (СЛС) составила ≤ 8 минут, что подтверждает синдром гиперсомнии. У 32,5% СЛС составила более 10 минут (субъективная ДС). Были выявлены следующие причины развития гиперсомнии: ДС на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов (АДР); нарколептический синдром (3 пациента); синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Среди причин субъективной ДС были определены: ортостатическая/постпрандиальная гипотензия (ОГ/ПГ); аффективные нарушения (тревога/депрессия). ОГ была связана с развитием субъективной ДС и выявлялась только у одного пациента с СОАС ($p < 0,0001$). У пациентов с СОАС был более высокий ИМТ ($33,4 \pm 6,1$ кг/м²) в сравнении с другими пациентами ($25,8 \pm 4,12$ кг/м²); $p = 0,0127$. Отличительной чертой пациентов с субъективной ДС на фоне аффективных нарушений был более высокий балл по субшкале «тревога» ($9,8 \pm 0,8$ и $6,3 \pm 3,4$ балла; $p = 0,039$).

Заключение. ДС при БП может быть разделена на два клинических варианта: гиперсомнию и субъективную ДС. АДР являются причиной гиперсомнии у 42,5% пациентов, СОАС – у 17,5%, нарколептический синдром – у 7,5% пациентов. Субъективная ДС встречается у трети больных и может быть связана с ОГ/ПГ (20%) или аффективными нарушениями (12,5%). ОГ является предиктором субъективной ДС, в связи с чем ортостатическая проба должна использоваться при диагностике ДС. У пациентов с высоким ИМТ в первую очередь должен быть исключен СОАС как вероятная причина ДС. При поиске причины ДС у пациентов с БП необходимо учитывать, что клинически значимые тревога и депрессия также могут являться факторами ее развития.



В России стартовала наблюдательная программа по изучению флеботропных препаратов

Первый пациент включен в Российскую открытую многоцентровую наблюдательную программу VEIN ACT PROLONGED-C4 по изучению эффективности и переносимости флеботропных лекарственных препаратов в составе комбинированной терапии и их влияния на общие результаты лечения пациентов с трофическими нарушениями на фоне хронических заболеваний вен (ХЗВ) в реальной клинической практике. В программе примут участие 90 флебологов из 60 городов России. Планируемое количество пациентов – не менее 500.

Хронические заболевания вен широко распространены во всем мире. Однако на сегодняшний день в России не существует всеобъемлющего истинного регистра пациентов с ХЗВ. Российская часть международной программы Vein Act Program стартовала в 2013 году и продолжилась серией исследований, посвященных разным стадиям ХЗВ по классификации ХЗВ (CEAP). Целью этих программ стало получение данных о пациентах и методах лечения на той или иной стадии заболевания.

Хронические заболевания вен, относящиеся к клиническому классу С4 по международной классификации CEAP, характеризуются различными видами изменений кожи и подкожной клетчатки пораженных конечностей. К ним относятся гемосидероз кожи, белая атрофия кожи (атрофия Милиана), индуративный целлюлит и липодерматосклероз, варикозная экзема. Не являясь опасными заболеваниями, эти состояния тем не менее значительно снижают качество жизни пациентов.

Рандомизированных исследований, оценивающих регресс трофических изменений, не проводилось. Однако у пациентов с клиническим классом С4, вошедших в несколько рандомизированных клинических исследований, в качестве основных и дополнительных критериев оценки использовали уменьшение отека, интенсивности венозной боли, ночных судорог, чувства тяжести и дискомфорта в ногах. Эффективность в отношении этих симптомов у пациентов с трофическими расстройствами, но без язв, была выявлена только в отношении микронизированной очищенной флавоноидной фракции. В то же время доказано, что степень уплотнения кожи у пациентов, например с липодерматосклерозом, связана с плохим заживлением язв и, соответственно, худшим прогнозом. Поэтому важным и полезным, с клинической точки зрения, представляется получение дополнительных данных об эффективности того или иного метода лечения таких пациентов с возможностью точного измерения и объективизации оценки полученных результатов в реальной клинической практике.

Национальными координаторами исследования являются: д.м.н., проф., президент Ассоциации флебологов России, заслуженный деятель науки РФ Ю. М. Стойко; д.м.н., проф., акад. РАН, почетный президент Ассоциации флебологов России А. И. Кириенко; д.м.н., проф. кафедры факультетской хирургии № 2 РНИМУ им. Н. И. Пирогова, научный руководитель «Первого флебологического центра» В. Ю. Богачев.



XIII

www.ifdc.pro

Организаторы:

Национальный альянс дерматологов и косметологов (НАДК)
Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД)
Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путём (IUSTI)
Некоммерческое партнёрство «Междисциплинарный медицинский альянс» (МДМА)

При участии:

Национальной ассоциации дерматологов и онкологов (НАДО)
Профессионального общества трихологов
Российской парфюмерно-косметической ассоциации

Международный форум дерматовенерологов и косметологов

International Forum
of Dermatovenereologists and Cosmetologists

Москва, «Крокус Экспо»
11–13 марта 2020 года

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
электронная почта: ifdc@kstinterforum.ru
сайт: www.ifdc.pro

Реклама

Ежегодный конгресс «Человек и лекарство» ждет участников

6–9 апреля состоится XXVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Он пройдет в Центре международной торговли (г. Москва, Краснопресненская наб., 12)

«Человек и лекарство» – знаковое событие в календаре врачебных специалистов России и стран ближнего зарубежья. За свою четвертьвековую историю мероприятие стало, как говорят, культовым.

В 2019 году конгресс посетили 6 971 врач, 935 официальных участников, а также специалисты из Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Сербии, Узбекистана, Украины, Эстонии, Японии и других стран. Участие приняли 628 лекторов, состоялось 103 симпозиума, из них 29 мероприятий под руководством главных внештатных специалистов Минздрава России.

Важным направлением конгресса стало создание научно-практической площадки для института главных внештатных специалистов Минздрава России, которые представили свои научные школы и клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Миссия конгресса – непрерывное образование врачей. Каждый получит за участие в конгрессе зачетные единицы в рамках непрерывного медицинского образования, так как мероприятие аккредитовано экспертным советом по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

В рамках конгресса 2020 года состоится IV Съезд молодых терапевтов. Пройдут прямые трансляции научных симпозиумов.

Приглашаем вас принять участие в работе традиционного слета специалистов!

Регистрация открыта на официальном сайте национального конгресса chelovekilekarstvo.ru.

27 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

2020 / 06.04 - 09.04

Центр международной торговли
Москва

Реклама

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

В настоящее время наибольшую угрозу для здоровья и жизни людей представляют заболевания сердечно-сосудистой системы. По данным ВОЗ, от этого типа заболеваний в мире ежегодно умирает около 17,5 млн человек, что составляет почти треть всех смертей. Одно из наиболее грозных осложнений сосудистой патологии – острое нарушение мозгового кровообращения или инсульт, который ежегодно регистрируется более чем у полумиллиона россиян, причем он стремительно «молодеет». При этом реабилитация возможна только в специализированных реабилитационных центрах, зачастую она не по карману обычным людям. Однако это заболевание – не приговор: тем, кто перенес его, важна реабилитация, помогающая полностью или частично восстановиться и по возможности вернуться к обычной жизни.

До недавнего времени не существовало эффективных методов для

реабилитации в домашних условиях. Эксперты НПО «Технологии и продукты здоровья» более семи лет работали над специальными продуктами, дающими возможность пройти дома реабилитацию после инсульта. Аналогов этих продуктов на рынке не существует. В сентябре 2019 года Росздравнадзор включил в назначение к медицинским изделиям производства НПО «Технологии и продукты здоровья» анатомические подушку и матрас с наполнителем из микросфер. Назначение – для реабилитации после ОНМК (острое нарушение мозгового кровообращения) и профилактики пролежней. Теперь для пациентов, перенесших инсульт, появилась возможность проводить реабилитацию не только в специализированных лечебных и реабилитационных учреждениях, но и в домашних условиях. Для этого компания разработала новые

медицинские изделия – подушки и матрасы с противолежневый эффектом. Они предназначены для реабилитации после острых нарушений мозгового кровообращения методом лечения положением.

Благодаря этим разработкам миллионы людей, не имеющие возможности пройти дорогостоящее лечение, получают шанс на реабилитацию и восстановление здоровья в домашних условиях за доступную цену, используя инновационные медицинские изделия. Главное их свойство – улучшение микроциркуляции крови за счет отражения инфракрасного излучения, то есть тепла, излучаемого телом. Это стало прорывом в области реабилитации в домашних условиях. Новинки используются также в реабилитационных центрах. Они прошли клинические испытания и государственную регистрацию медицинских изделий в России и Европейском союзе.



04/03/20

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПСИХОСОМАТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ. ПАРАЛЛЕЛИ И ПЕРЕСЕЧЕНИЯ

Научные руководители:

Анатолий Болеславович Смулевич

Академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий Отделом по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ, заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Марина Антиповна Самушия

Доктор медицинских наук, профессор, кафедра Семейная медицина с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии проректор по научной работе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, руководитель курса Психиатрии и психотерапии

09:00 – 18:00

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, терапевтический корпус, 8 этаж, конференц-зал



МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва,
Большой Каретный пер., 7
+7 495 699 14 65 www.medq.ru
+7 495 699 81 84 info@medq.ru

XVI

www.veinconference.paininfo.ru

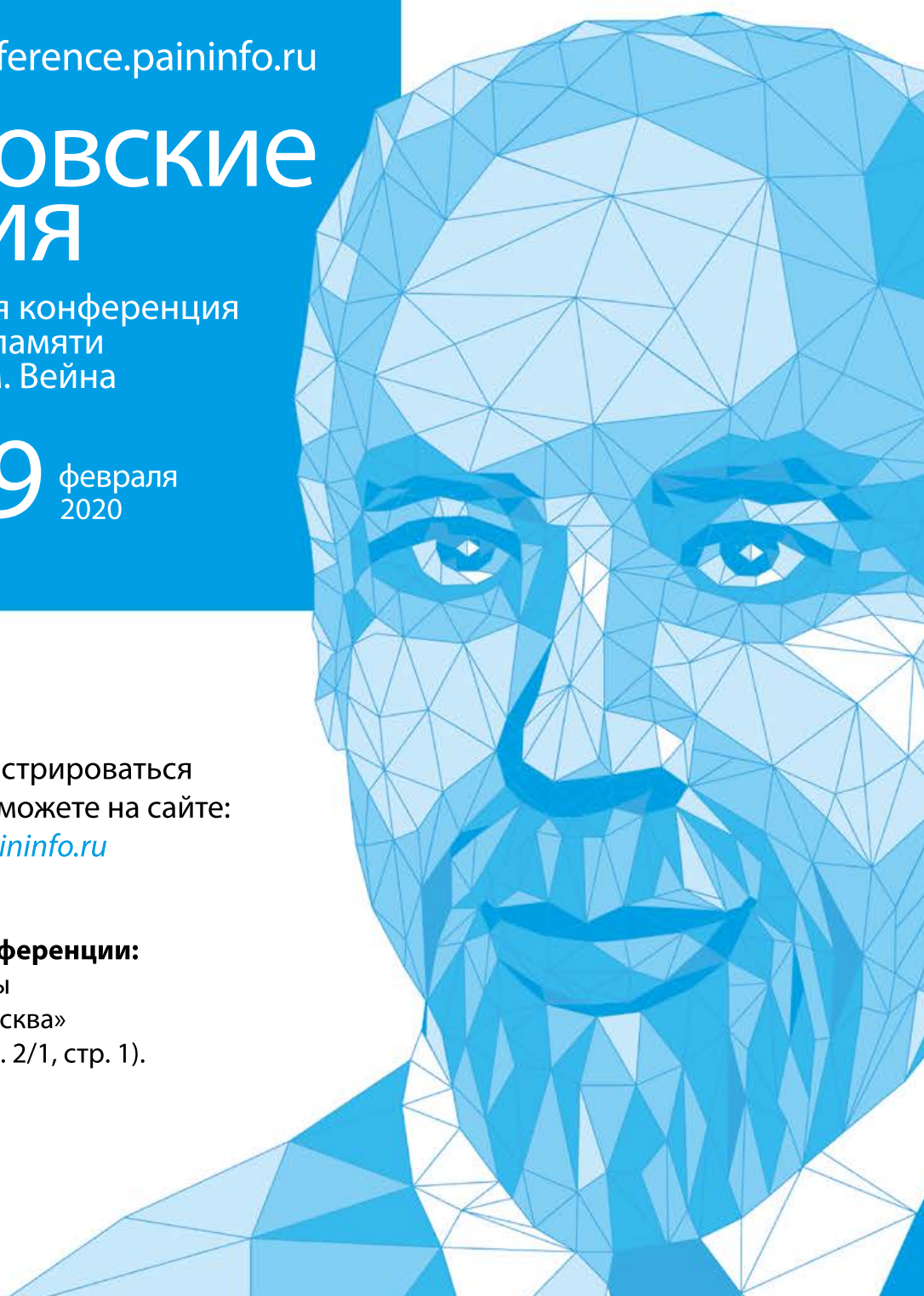
Вейновские Чтения

16-я ежегодная конференция
посвященная памяти
академика А.М. Вейна

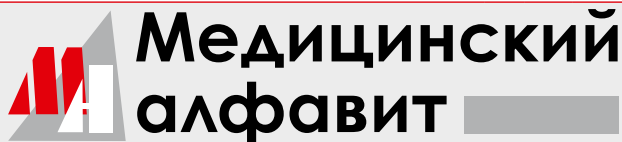
27–29 февраля
2020

Получить подробную
информацию и зарегистрироваться
на Конференцию Вы сможете на сайте:
www.veinconference.paininfo.ru

Место проведения Конференции:
Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Коллекшн, Москва»
(Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1).



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Обозрение» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»
☐ Спецвыпуск: «Урология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа)
	7716213348 (ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
Кассир	Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа)
	7716213348 (ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
Кассир	Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через онлайн-банки издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

КАК*... лечить БОЛЬ



Информация предназначена для медицинских, фармацевтических работников

РУ ЛП-003821 от 06.09.16; РУ ЛП-003769 от 08.08.16
РУ ЛСР-004199/08 от 30.05.08; РУ ЛСР-007059/09 от 07.09.09
РУ ЛСР-001758/09 от 10.03.09

* КАК – аббревиатура, обозначающая использование препаратов Калмирекс®, Калмирекс® табс, Амелотекс® и КомплигамВ®, согласно инструкциям по медицинскому применению данных препаратов



КАЛМИРЕКС®

ДВИЖЕНИЕ БЕЗ НАПРЯЖЕНИЯ



мышечный
спазм

«Крепчайшие сокращения, возникающие без
иной причины, сокращения мышц,
для которых характерны наличие
острого болевого ощущения. Основным
причиной спазмов, можно считать
дрожательный тетанус, на протяжении
которого, наблюдается паралич
интероспинальных кортикатов»



КАЛМИРЕКС® помогает
снимать мышечный спазм



Не вызывает
седативного эффекта



Усиливает
действие НПВП



Может применяться
с седативными и снотворными
препаратами



КАЛМИРЕКС табс® помогает
снимать мышечный спазм



Не влияет на способность
управлять транспортными
средствами



Обладает высокой аффинностью
к нервной ткани, достигая
наибольших концентраций
в стволе головного мозга,
спинном мозге и периферической
нервной системе



РУ ЛП-003821 от 06.09.2016.

МНН: Толперизон + Лидокаин. Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения 2,5 мг/мл + 100 мг/мл №5 и №10

РУ ЛП-003769 от 08.08.2016

МНН: Толперизон. Таблетки,
покрытые пленочной оболочкой