

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

2 (299) 2017

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

Неврология и психиатрия

том № 1



- Инсульт, терапия, реабилитация
- Нейрофизиология, фармакология боли
- Головная боль и вегетативные расстройства
- Проблемы ангионеврологии
- Болезнь Паркинсона, диагностика, лечение
- Проблемы психиатрии, наркологии
- Реабилитация психоневрологических больных
- Нейродегенеративные заболевания
- Нейрохирургия
- Нервно-мышечные болезни
- Дисфункциональные неврологические расстройства

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

СЕРМИОН®

НИЦЕРГОЛИН



Сермион – препарат для лечения нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией¹⁻⁷

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СЕРМИОН® (НИЦЕРГОЛИН)¹⁻³

СЕРМИОН® (ницерголин): Ницерголин – производное эрголина, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге, снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, проявляет альфа-1-адреноблокирующее действие, приводящее к улучшению кровотока. На фоне применения препарата увеличивается активность норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической церебральных систем, что способствует оптимизации когнитивных процессов. В результате длительной терапии ницерголином наблюдается стойкое улучшение когнитивных функций и уменьшение выраженности поведенческих нарушений, связанных с деменцией. Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень и скорость всасывания ницерголина. Фармакокинетика ницерголина в дозах до 60 мг – линейная, не меняется от возраста пациента.

ПОКАЗАНИЯ: Симптоматическая терапия когнитивных нарушений, в том числе деменции при хронических цереброваскулярных и органических поражениях головного мозга, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, мышления, активности, повышенной утомляемостью, эмоциональными расстройствами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, выраженная брадикардия, нарушение ортостатической регуляции, повышенная чувствительность к ницерголину другим производным эрготамина или другим компонентам препарата, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания.

ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ: таблетки 30 мг: внутрь, запивая небольшим объемом жидкости, не разжевывая. При сосудистой деменции Рекомендованная суточная доза составляет 30 – 60 мг в зависимости от тяжести симптомов и индивидуального ответа на лечение у пациента. Суточную дозу в 30 мг рекомендуется принимать за

завтраком. Больным с нарушением функции почек (сывороточный креатинин ≥ 2 мг/дл) Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах. На когнитивные нарушения препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, при этом врач должен периодически (по крайней мере каждые 6 месяцев) оценивать эффект лечения и целесообразность его продолжения.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Частые – ощущение дискомфорта в животе. Нечастые – психомоторное возбуждение, спутанность сознания, бессонница, сонливость, головокружение, головная боль, снижение артериального давления (АД), в основном после парентерального введения, «приливы» крови к коже лица, диарея, запор, тошнота, диспептические явления, кожный зуд, повышение концентрации мочевой кислоты в крови (этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии). Частота неизвестна – ощущение жара, кожные высыпания, аллергические реакции в виде кожного зуда и сыпи. Была отмечена связь развития фиброза (например, легочного, сердечного, клапанов сердца и ретроперитонеального) при применении алкалоидов спорыньи, обладающих агонистической активностью по отношению к 5HT_{2B} рецепторам серотонина. Симптомы эрготизма (включая тошноту, рвоту, диарею, боль в области живота и периферическую вазоконстрикцию) отмечались при приеме некоторых алкалоидов спорыньи и их производных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА: Симптомы: проходящее выраженное снижение АД. Специального лечения обычно не требуется, больному достаточно на несколько минут принять горизонтальное положение. В исключительных случаях при резком нарушении кровоснабжения головного мозга и сердца рекомендуется введение симпатомиметических средств под постоянным контролем АД.

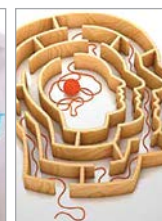
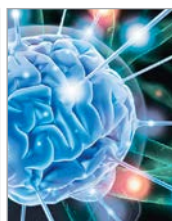
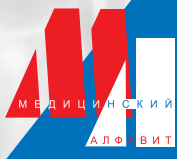
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: в терапевтических дозах Сермион® при однократном или многократном применении ницерголина может отмечаться снижение систолического и в большей степени диастолического артериального давления у пациентов с нормальными показателями и с повышенным артериальным давлением.

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® П N011253/01-281212.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® П N012181/01-061115.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион®, лиофилизат.
4. Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *European journal of neurology*. 1999;6(3):313-22.
5. Asai S, et al. Nicergoline enhances glutamate re-uptake and protects against brain damage in rat global brain ischemia // *Eur. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 383, № 3. P. 267–274.
6. Caraci F, et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity // *Brain Res.* 2005. Vol. 1047, № 1. P. 30–37.
7. Mizuno T, et al. Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes // *Brain Res.* 2005. Vol. 1066, № 1. P. 78–85.



ООО «Пфайзер»: 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на набережной» (блок С),
тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
www.pfizerprofi.ru



Неврология и психиатрия. Том 1

Медицинский алфавит №2 (299) 2017

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфамед»
Тел.: (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор
издательства Т. В. Синица

Почтовый адрес редакции:

129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

В. Г. Акимкин, д.м.н., проф.
В. Е. Балан, д.м.н., проф.
А. Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
В. Л. Голубев, д.м.н., проф.
Е. А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А. С. Ермолов, д.м.н., проф.
А. А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р. Г. Оганов, д.м.н., проф.
В. И. Покровский, д.м.н., проф.
С. А. Рабинович, д.м.н., проф.
В. Е. Синицын, д.м.н., проф.
С. К. Терновой, д.м.н., проф.
И. И. Чукаева, д.м.н., проф.
Н. В. Шестопапов, д.м.н., проф.
С. Н. Щербо, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга
и рекламы журнала «Неврология
и психиатрия» Е. Гершман
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 дополнитель-
ных согласований с авторами. Мнение редакции
может не совпадать с точкой зрения авторов опу-
бликованных материалов. Редакция не несет от-
ветственности за последствия, связанные с непра-
вильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством
РФ по делам печати теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12 000. Формат А4.

Подписан в печать 3 февраля 2017.

Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА»
обязательна. За содержание рекламы
ответственность несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных
в статьях, ответственность несет автор.

Содержание

- 5 К вопросу о лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией
А. А. Полховский
- 9 Особенности медикаментозной терапии болевого синдрома у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию хроническим гемодиализом
О. А. Прилепская, М. В. Дурова, И. А. Лебедев
- 13 Сертралин в неврологической практике
Е. Г. Филатова
- 18 Современные возможности методов нейровизуализации в исследовании двигательной системы и в клинической практике
Е. В. Екушева
- 23 Возможность применения в неврологической практике ишемического preconditionирования
П. Р. Камчатнов, Б. А. Абусева, Э. Н. Исмаил-Заде, К. Б. Манышева
- 28 Основные факторы риска и особенности ишемических инсультов у мужчин молодого возраста (по данным Ярославской области)
Н. А. Пизов, Н. В. Пизова
- 33 SUNCT-синдром. От клинической диагностики к возможности эффективной терапии
Е. В. Пархоменко, С. Э. Нартов, А. Н. Баринов, Д. Ю. Карпов
- 41 Особенности немедикаментозных методов лечения цервикалгий
А. Е. Пучков
- 47 Эффективность двусторонней электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара в лечении сегментарной и генерализованной форм дистонии
А. А. Гамалея, А. А. Томский, А. А. Поддубская, Е. М. Салова, А. В. Декопов, Э. Д. Исагулян, С. Б. Буклина, Н. В. Федорова, В. А. Шабалов
- 56 Повышение информированности школьников о признаках инсульта с использованием модифицированного теста УДАР
И. Сун Чер, А. А. Захарова, А. С. Орлова, Е. В. Силина, Д. С. Хан, А. Н. Комаров, С. В. Ильина, Е. В. Усова
- 60 Подписка

Contents

- 5 On treatment of patients with dyscirculatory encephalopathy
A. A. Polkhovsky
- 9 Features of medication therapy of pain syndrome in patients with end-stage renal disease receiving treatment with chronic hemodialysis
O. A. Prilepskaya, M. V. Durova, I. A. Lebedev
- 13 Modern possibilities of neuroimaging methods in the motor control system research and in clinical practice
E. V. Ekusheva
- 23 Possibility of application of ischemic preconditioning in neurological practice
P. R. Kamchatnov, B. A. Abusuev, E. N. Ismail-Zadeh, K. B. Manyшева
- 28 Main risk factors and characteristics of ischemic strokes in young men (according to Yaroslavl Region data)
N. A. Pizov, N. V. Pizova
- 33 SUNCT-syndrome. From clinical diagnosis to effective treatment
E. V. Parkhomenko, S. E. Nartov, A. N. Barinov, D. Yu. Karpov
- 41 Features of non-pharmacological treatment of cervicgia
A. E. Puchkov
- 47 Efficacy of bilateral pallidal deep brain stimulation in treatment of patients with segmental and generalized dystonia
A. A. Gamaleya, A. A. Tomsy, A. A. Poddubskaya, E. M. Salova, A. V. Dekopov, E. D. Isagulyan, N. V. Fyodorova, S. B. Buklina, V. A. Shabalov
- 56 Interactive lectures "UDAR" as a method of raising school children's awareness of stroke
I. Sun Cher, A. A. Zakharova, A. S. Orlova, E. V. Silina, D. S. Khan, A. N. Komarov, S. V. Ilyina, E. V. Usova
- 60 Subscription

Редакционный совет



Научный редактор

Голубев Валерий Леонидович (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

А.Н. Баринов (г. Москва), к. м. н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, с.н. с НИО неврологии НИЦ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», дир. Академии интервенционной медицины

Воробьева Ольга Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Дамулин Игорь Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Дюкова Галина Михайловна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Захаров Владимир Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

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

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

Путилина Марина Викторовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Скоромец Александр Анисимович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ имени акад. И.П. Павлова»

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

Шавловская Ольга Александровна (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник НИО неврологии НИЦ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Editorial Board

Science Editor

Golubev V.L., MD, DMSci, professor

Barinov A.N., MD, PhD

Vorobyova O.V., 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

Kamchatnov P.R., MD, DMSci, professor

Kostenko E.V., MD, DMSci

Putilina M.V., MD, DMSci, professor

Skoromets A.A., MD, DMSci, professor

Toroptsova N.V., MD, DMSci

Shavlovskaya O.A., MD, DMSci

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В.М., Фомина М.Б. Острый аппендицит. // Медицинский алфавит. — 2015. — Том 1 (Практическая гастроэнтерология), № 7. — С.24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты **medalfavit@mail.ru**.

К вопросу о лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

А. А. Полховский, к.м.н., врач высшей категории, заслуженный врач России, полковник медицинской службы в отставке, ведущий невролог медицинского центра преморбидных и неотложных состояний

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П. В. Мандрыка»
Минобороны России, г. Москва

On treatment of patients with discirculatory encephalopathy

A. A. Polkhovsky

Central Military Clinical Hospital n.a. P. V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia



Резюме

Сосудистые поражения головного мозга — наиболее частая причина смертности и стойкой инвалидизации пациентов. Увеличение частоты дисциркуляторной энцефалопатии в структуре сосудистых нарушений является социальной и медицинской проблемой и требует применения современных и безопасных средств, способных улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Наиболее перспективным современным антигипоксиком, применяемым с целью защиты мозга от ишемии, следует считать Астрокс. В Центральном военном клиническом госпитале имени П. В. Мандрыка (г. Москва) проведено исследование с целью изучения эффективности действия Астрокса на пациентах, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией. Отчетливо показаны эффективность и безопасность препарата в комплексной терапии.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные нарушения, антигипоксиканты, Астрокс.

Summary

Vascular lesions of the brain are the most common cause of mortality and permanent disability in patients. An increase in the frequency of discirculatory encephalopathy in the structure of vascular disorders is a social and medical problem that requires the use of modern and safe means to improve prognosis and quality of life of patients. The most promising modern antihypoxant used to protect the brain from ischemia, should be considered Astrox. In the Central Military Clinical Hospital named after P. V. Mandryka (Moscow, Russia) a study conducted to explore the effectiveness of Astrox in patients with discirculatory encephalopathy. The study clearly shown the efficacy and safety of the drug in combination therapy.

Key words: discirculatory encephalopathy, cognitive impairment, antihypoxants, Astrox.

Сосудистые поражения головного мозга — одна из наиболее частых причин смертности и стойкой инвалидизации пациентов [11]. В настоящее время наблюдается рост цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, что связано с увеличением средней продолжительности жизни и постепенным ухудшением экологической обстановки в большинстве развитых стран.

Клинические проявления дисциркуляторных энцефалопатий (ДЭ) многообразны и включают в себя когнитивные, эмоциональные, экстрапирамидные, координаторные нарушения и расстройства чувствительности. Нарушения когнитивных функций — наиболее социально значимые симптомы ДЭ, негативно влияющие на качество жизни пациентов и их родственников. Исключительно важно понимание того, что чем раньше выявляются указанные нарушения, тем выше оказывается вероятность положительного эффекта терапии [1, 4]. Пациенты с ДЭ, имеющие, как правило, различную

сопутствующую патологию, длительно принимают препараты различных фармакологических групп, что приводит к полипрагмазии, возникновению побочных эффектов и способствует развитию толерантности к применяемым препаратам. Стоимость проводимой терапии оказывается высокой. Поэтому весьма актуален поиск новых лекарственных средств для лечения ДЭ, влияющих на ключевые звенья патогенеза, обладающих минимальным количеством побочных эффектов, а также безопасных в сочетании с другими препаратами.

Развитию ДЭ способствуют ряд причин, которые принято называть факторами риска. Факторы риска делятся на корригируемые и некорригируемые. К некорригируемым факторам относятся пожилой возраст, пол, наследственная предрасположенность. На эти факторы нельзя повлиять, но они помогают заранее выявить пациентов с повышенным риском развития сосудистой патологии и помочь предотвратить развитие

заболевания. Корригируемых факторов риска ДЭ много, но основными являются атеросклероз и гипертоническая болезнь. По основным этиологическим факторам выделяют атеросклеротический, гипертонический, смешанный, венозный и иные варианты (кардиогенная, ревматическая и др.) ДЭ. Прогрессирование заболевания сопровождается нарушениями когнитивных и моторных функций, что приводит к инвалидизации пациентов [1, 5, 7–11, 16–18]. Нарушения локомоторных функций при ДЭ обусловлены не только патологией исполнительного звена статолокомоторной системы, но и дефектом центральных механизмов управления произвольными движениями. Важным звеном в патогенезе ДЭ является несоответствие между объемом крови, поступающей к веществу головного мозга, и его потребностями в кислороде и глюкозе. В этих условиях в веществе головного мозга развивается сложная последовательность патологических биохимических процессов. Хрониче-

Таблица 1
Клинико-анамнестическая характеристика пациентов исследуемых групп

Характеристика пациентов	Категории пациентов			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Число пациентов в группе, %	25	100	25	100
Мужчины	25	100	25	100
Средний возраст больных	69,5 ± 0,6		68,4 ± 0,8	
Дисциркуляторная энцефалопатия II степени	25		25	
Атеросклероз магистральных артерий головы	25	100	25	100
Артериальная гипертензия	25	100	25	100
Транзиторные ишемические атаки	6	24	7	28

ская ишемия, не приводящая к инфаркту мозга, ведет к нарушению синтеза белка, выработке индукторов воспаления, активации процессов свободнорадикального окисления [7, 10, 16]. В этой связи представляется оправданным применение антиоксидантных препаратов [12, 15] для лечения ДЭ. К препаратам, обладающим данными свойствами, относятся аскорбиновая кислота, витамин Е [3, 19, 20, 22], убихинон [2, 23], липоевая кислота [21], эмоксипин [6], этилметилгидроксипиридина сукцинат [13].

Наиболее перспективным антиоксидантом, применяемым с целью защиты мозга от ишемии в клинической практике, оказался этилметилгидроксипиридина сукцинат [6], современным представителем которого является Астрокс. По имеющимся в настоящее время данным, эффективность Астрокса, относящегося к группе антиоксидантных препаратов, обусловлена мембранопротективным, антигипоксическим, стрессопротекторным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Препарат относится к классу 3-оксипиридинов. Астрокс подавляет перекисное окисление липидов, повышает активность супероксидоксидазы, повышает соотношение липид-белок, улучшает структуру и функцию мембраны клеток, модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов, что способствует их

связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи, повышает концентрацию допамина в головном мозге. Астрокс усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением аденозинтрифосфорной кислоты и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующую функцию митохондрий. Препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (шок, гипоксия, хроническая и острая ишемия, интоксикация этанолом и антипсихотическими лекарственными средствами), улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембраны клеток крови, снижая вероятность развития гемолиза, обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Стрессопротекторное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений; восстановлении циклов сон – бодрствование, нарушенных процессов обучения и памяти; снижении дистрофических изменений в различных структурах

головного мозга. Астрокс способствует специфической стимуляции ЦНС с отдельными проявлениями седативного эффекта.

Цель исследования: изучение клинической эффективности Астрокса у пациентов с ДЭ на фоне традиционной вазоактивной и метаболической терапии, оценка его переносимости и безопасности.

Материалы и методы

Исследование выполнено в Центральном военном клиническом госпитале имени П. В. Мандрыка Министерства обороны России (г. Москва) на двух группах больных с ДЭ: основной и контрольной. Возраст пациентов варьировал от 65 до 75 лет.

Основная группа включала 25 пациентов (мужчин), страдающих ДЭ II степени, средний возраст 69,5 года. У всех больных основной группы в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертензии в сочетании с церебральным атеросклерозом. Транзиторные ишемические атаки в анамнезе встречались у шести (24 %) пациентов.

В контрольную группу вошли 25 пациентов (мужчин) с ДЭ II степени, средний возраст 68,4 года. По наличию соматической патологии распределение в группе было аналогично основной группе (табл. 1).

Пациенты контрольной и основной групп предъявляли сходные жалобы на головные боли диффузного характера, рассеянность, снижение

Таблица 2
Сравнение групповых показателей интенсивности головной боли по визуальной аналоговой шкале

Показатель	Группа	Основная, n = 25	Контрольная, n = 25	Статистическая значимость различий
ВАШ	До лечения	65,030 ± 0,153	64,050 ± 0,143	p > 0,05
	После лечения	50,260 ± 0,145	59,140 ± 0,134	p < 0,05

Таблица 3
Сравнение групповых показателей по самооценке функционального состояния по опроснику САН (самочувствие, активность, настроение)

Показатель	Группа	Основная, n = 25	Контрольная, n = 25	Статистическая значимость различий
САН	До лечения	29,000 ± 0,143	28,000 ± 0,156	p > 0,05
	После лечения	39,160 ± 0,124	30,120 ± 0,184	p < 0,05

Таблица 4
Сравнение групповых показателей нейропсихологического обследования пациентов с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA)

Показатель	Группа	Основная, n = 25	Контрольная, n = 25	Статистическая значимость различий
Шкала MoCA	До лечения	24,040 ± 0,161	24,000 ± 0,156	p > 0,05
	После лечения	24,160 ± 0,152	24,120 ± 0,148	p > 0,05

памяти, работоспособности и внимания, нарушения сна, головокружения, общую слабость. Пациенты основной группы получали Астрокс по 200 мг в сутки внутривенно в течение 14 дней на фоне традиционной терапии, включающей антиагрегантные и вазоактивные препараты. Пациенты контрольной группы получали только традиционную терапию указанными группами препаратов.

Методы обследования включали:

- 1) клиническое обследование с использованием опроса (жалобы), физикальных и аускультативных методов, измерения АД, частоты пульса, ЧСС, ЭКГ;
- 2) лабораторное обследование в рамках установленного стандарта;
- 3) неврологическое обследование;
- 4) нейропсихологическое обследование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций;
- 5) МРТ головного мозга (однократно);
- 6) оценку выраженности головной боли по визуальной аналоговой шкале боли ВАШ;
- 7) тест дифференциальной самооценки функционального состояния САН (самочувствие, активность, настроение).

Все виды обследования (за исключением МРТ) проводились в обеих группах до и после лечения.

В неврологическом статусе у пациентов обеих групп отмечалась рассеянная мелкоочаговая симптоматика.

Результаты исследования

Пациенты, получавшие Астрокс, по окончании терапии отмечали улучшение общего состояния, уменьшение выраженности и частоты головной боли и головокружений, уменьшение общей слабости, улучшение памяти и внимания. В контрольной группе уменьшение субъективных жалоб было менее выраженным, что нашло свое объективное подтверждение в показателях выраженности головной боли по опроснику ВАШ в основной и контрольной группах (табл. 2), а также в самооценке функционального состояния по опроснику САН (табл. 3).

Достоверных различий в группах по Монреальской шкале оценки когнитивных функций за время исследования отмечено не было (табл. 4), что может быть объяснено коротким сроком наблюдения за пациентами, находившимися в стационаре 14 дней, а также высоким уровнем социального статуса и образования пациентов.

Следует отметить, что Астрокс не оказал негативного воздействия на показатели лабораторного обследования. Гематологические показатели (эритроциты, тромбоциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула), а также биохимические показатели крови (креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, ЛДГ, общий билирубин и его фракции, липидограмма [общий холестерин, липиды высокой плотности, липиды низкой и очень низкой плотности], глюкоза) достоверно не изменились после курса лечения в основной группе, принимающей Астрокс.

Аллергических реакций зарегистрировано не было. Лекарственные взаимодействия не зафиксированы. Обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

Установлено, что использование Астрокса у пациентов, страдающих ДЭ, улучшает их общее состояние, уменьшает интенсивность жалоб и улучшает качество жизни. Астрокс является безопасным препаратом, хорошо переносится больными, что особенно важно у пациентов пожилого и старческого возрастов, страдающих, как правило, набором взаимоотягощающих заболеваний и вынужденных принимать несколько лекарственных препаратов.

Таким образом, с учетом полученных результатов, можно заключить, что препарат Астрокс (при его использовании в комплексном лечении у лиц, страдающих ДЭ) улучшает клиническое течение болезни, повышает эффективность проводимой терапии.

Список литературы

1. Агафонов Б.В., Подрезов Л.А., Каравашкина Е.А. Лечение двигательных и когнитивных расстройств у больных в резидуальном периоде инсульта. Журн. неврол. и псих. 2010; 110: 2: 55–58.
2. Аронов Д. М. Фармакокинетика коэнзима Q10 // Русский медицинский ж-л, 2004. Т. 12. N 15. с. 905–909.
3. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения лечения) // М.: Медицина, 1989, с. 386.
4. Головкова М. С., Яхно Н. Н., Захаров В. В. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной степени выраженности. Журн. неврол. и псих. 2007; 107: 9: 20–26.
5. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под редакцией Н. Н. Яхно. М.: 2002; 85.
6. Дюмаев К. М., Воронина Т. А., Смирнов Л. Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС // М.: Изд. института биомед. химии РАН, 1995. с. 271–272.
7. Маджидова Е. Н., Усманова Д. Д., Байтурсунова Ж. М. Терапия основных клинических проявлений хронической ишемии мозга. Журн. неврол. и псих. 2011; 111: 8: 2: 60–62.
8. Маркин С. П. Нарушения когнитивных функций в практике врача. Журн. неврол. и псих. 2010; 110: 11: 2: 66–72.
9. Маркин С. П. Реабилитация больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Журн. неврол. и псих. 2010; 110: 12: 2: 41–45.
10. Румянцев С. А., Федин А. И., Сохова О. Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга. Журн. неврол. и псих. 2011; 111: 4: 28–31.
11. Танаева К. К., Дугина Ю. Л., Качаева Е. В. Перспективы применения препарата диваза в терапии хронической ишемии мозга. Журн. неврол. и псих. 2014; 114: 9: 100–104.
12. Танащян М. М., Лагода О. В., Антонова К. В. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. М. ОАО «Континт», 2011. с. 45–51.
13. Усанова А. А., Инчина В. И., Зорькина А. В. Цитопротекторы в коррекции метаболических нарушений: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Старая Купавна, 2010. с. 47.
14. Федин А. И., Румянцев С. А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. М: медицинская книга. 2004; с. 61–87.
15. Чугунов А. В., Камчатнов П. Р. Возможности метаболической терапии у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения // Consilium Medicum, 2006. N 2.
16. Шутеева Т. В., Чернышков Е. В. Применение препарата нейромидин в лечении хронической ишемии мозга. Журн. неврол. и псих. 2012; 112: 4: 77–78.
17. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006; 106: 11: 1: 4–12.
18. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журн. неврол. и псих. 2005; 105: 2: 3–17.
19. Azen S. P., Qian D., Mack W. J. et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. 1996; 94: 2369–2372. Abstract / FREE Full Text.
20. Bisbi R. H. Interactions of vitamin E with free radicals and membranes / R. H. Bisbi // Free Radic. Res. Commun., 1990. Vol. 8. P. 299–306.
21. Panigrahi M., Sadguna Y., Shivakumar B. R. et al. Brain Res., 1996; 717: 1–2: 184–188.
22. Stephens N. G. et al. Randomised controlled trial of α-Tocopherol in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Lancet, 1996; V. 347, 781–786.
23. Zaghoul A., Gurley b., Khan M. et al. // Drug. Dev. Ind. Pharm., 2002. V. 28. N 10. P. 1195–1200.

АСТРОКС®

Этилметилгидроксипиридина сукцинат



ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ БОРЬБЫ С ГИПОКСИЕЙ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ

Острые нарушения
мозгового
кровообращения

Невротические
расстройства с
синдромом тревоги

Интеллектуально-
мнестические
нарушения различного
генеза

Дисциркуляторная
энцефалопатия

Вегето-сосудистая дистония

Острая интоксикация
антипсихотическими
средствами

Алкогольный абстинентный
синдром

АНТИСТРОКС

ПРОГРАММА ПО БОРЬБЕ С СОСУДИСТЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

HOMEXPHARM

109044, Москва, Крутицкий вал, 14
Телефон / Факс: +7 (495) 748-56-26
Интернет-сайт: www.homexpharm.ru

Особенности медикаментозной терапии болевого синдрома у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию хронического гемодиализа

О. А. Прилепская, ассистент кафедры нервных болезней
М. В. Дурова, к. м. н., доцент кафедры нервных болезней
И. А. Лебедев, д. м. н., доцент кафедры нервных болезней

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Тюмень

Features of medication therapy of pain syndrome in patients with end-stage renal disease receiving treatment with chronic hemodialysis

O. A. Prilepskaya, M. V. Durova, I. A. Lebedev
Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia



О. А. Прилепская



М. В. Дурова



И. А. Лебедев

Резюме

В статье отражены основные аспекты проблемы противоболевой медикаментозной терапии пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ. Описаны основные патофизиологические механизмы воздействия лекарственных препаратов на структуры почки. Приведены критерии, которым должно отвечать лекарственное средство, назначаемое с анальгетической целью нефрологическим больным. Проанализированы возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов, антидепрессантов и антиконвульсантов в терапии боли среди пациентов с исследуемой патологией. Представлены рекомендации зарубежных сообществ нефрологов по анальгетической терапии у больных с патологией почек.

Ключевые слова: почечная недостаточность, боль, гемодиализ, нестероидные противовоспалительные препараты, антидепрессанты, противосудорожные препараты в лечении боли.

Summary

The article describes the major aspects of analgesic drug treatment of pain in patients with end-stage renal failure receiving chronic hemodialysis. The basic pathophysiological mechanisms of action of drugs on kidney structure. The criteria to be met by a drug administered with the analgesic purpose of nephrology patients. The possibilities of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants and anticonvulsants in the treatment of pain in patients with the studied disease. Presented recommendations for analgesic therapy in patients with kidney disease of foreign nephrologists' communities.

Key words: renal failure, pain, hemodialysis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants, anticonvulsants in treatment of pain.

Боль различной локализации и интенсивности является одной из основных жалоб пациентов с терминальной почечной недостаточностью в условиях диализных центров.

Боль представляет собой неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения (Международная ассоциация по изучению боли, 1986). Однозначно, что она представляет собой важное ощущение, которое позволяет адекватно воспринимать повреждающие воздействия и избегать фак-

торов, вызывающих опасность для организма в целом, но очень часто у данной категории больных болевой синдром является хроническим и становится самостоятельной болезнью, снижая не только качество жизни пациентов, но и ухудшая их комплаентность к проведению диализных сессий. Кроме того, любая боль всегда имеет и эмоциональный аспект, что накладывает свой отпечаток на аффективный статус пациента и на его отношение не только к болезни, но и к проводимому лечению в целом. Адекватная анальгетическая терапия относится к числу важнейших задач повседневной клинической практики, так как важна

с этической и экономической точек зрения и является неременным компонентом успешных лечения и реабилитации таких пациентов.

В настоящее время для выбора методов медикаментозной терапии болевого синдрома наиболее важным является понимание патогенетических механизмов, лежащих в его основе, так называемая механизм-обусловленная терапия. Выделяют острую и хроническую боль. Необходимо помнить, что боль может быть ноцицептивной, нейропатической, дисфункциональной и смешанной, следовательно, будут отличаться и подходы к лекарственной терапии.

При ноцицептивной боли показано применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), анальгетиков, в ряде случаев при выраженной ноцицептивной боли и опиоидных анальгетиков. При нейропатической боли показаны антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды, местные анестетики либо комбинация перечисленных групп лекарственных препаратов [1].

Больные с терминальной почечной недостаточностью, получающие терапию программным гемодиализом, — особая когорта пациентов, подходы к терапии болевого синдрома у которых также должны быть особенными. В данной статье мы рассматриваем особенности каждой группы лекарственных препаратов, применяемых для анальгетической терапии у пациентов с исследуемой патологией.

В 1986 году ВОЗ рекомендовала основанный на исследованиях трехступенчатый подход к фармакотерапии боли. Однако данная концепция не всегда применима у диализных больных. Остановимся на некоторых важных моментах.

Функциональной единицей почки является нефрон. В его структуре нет ни одного компонента, в котором не было бы рецепторов циклооксигеназы (ЦОГ) —1 или ЦОГ-2. Рецепторы ЦОГ-1 отвечают за контроль внутрипочечной гемодинамики и скорости клубочковой фильтрации, рецепторы ЦОГ-2 — за экскрецию соли и воды. Именно ЦОГ-2 является протектором от ренопривной артериальной гипертензии [11].

Отрицательное действие НПВС на почки проявляется повреждением интерстиция, снижением клубочковой фильтрации, повышением артериального давления (АД) и уменьшением эффективности действия большинства антигипертензивных препаратов (бета-блокаторов, диуретиков, антагонистов ангиотензинпревращающего фермента).

Воздействие НПВС на почки здоровых людей незначительное. Так, риск развития таких НПВС-ассоциированных осложнений, как повышение АД, гиперкалиемия, задержка жидкости и сердечная недо-

статочность, небольшой и составляет 3 %. Риск повышения уровня креатинина до 1,3 от нормы равен 1 %. Длительный (более года) и кратковременный (до 15 дней) прием любых НПВС в терапевтических дозах с нефрологической точки зрения относительно безопасен. ЦОГ-2 — селективные НПВС не имеют преимуществ перед неселективными в отношении развития ренальных осложнений. Однако следует обратить внимание, что препараты, влияющие преимущественно на ЦОГ-2, обладают более сильным потенциалом к задержке жидкости, натрия и калия, чем неселективные [2].

Рекомендации национальных обществ нефрологов (Европа, США) гласят, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) III стадии (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] = 30–59 мл в минуту) следует избегать применения НПВС в дозах выше рекомендуемых, особенно коксибов, у пациентов с ХБП IV (СКФ = 15–29 мл в минуту) и V (менее 15 мл в минуту или диализ) стадий использование любых НПВС противопоказано [2]. Однако в реальной клинической практике ситуация обстоит иначе, ХБП различной стадии относительно широко распространена у пациентов, при этом частота назначения НПВС таким больным соответствует такой же частоте назначения этих лекарственных средств у лиц без ХБП. Это связано и с объективными причинами (купирование послеоперационной боли, ограниченное применение опиоидных анальгетиков, неосведомленность медицинского персонала отделений нефрологии и диализа, требование необходимости коррекции сопутствующих заболеваний) и субъективными факторами (самостоятельный прием противовоспалительных средств, прием некорректных доз или совместное использование нескольких НПВС, невыполнение рекомендаций врача). Согласно рекомендациям Международной ассоциации нефрологов (NKF, 2011) путь к минимизации возможных неблагоприятных почечных реакций лежит через выбор безопасного препарата. Исходя из этого, можно выделить

особенности лекарственного средства, о котором можно говорить как о безопасном, для пациентов с нарушенной функцией почек:

1. препарат должен ингибировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (но преимущественно ЦОГ-2), приближаясь к селективным НПВС;
2. он должен иметь короткий период полувыведения;
3. не должно быть кумуляции препарата после многократного введения;
4. желательно отсутствие необходимости коррекции дозы у пожилых пациентов;
5. в сочетании с диуретиками лекарственное средство не должно вызывать изменений АД и осмолярности мочи / экскреции натрия;
6. должно быть отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов с нетяжелыми формами почечной недостаточности;
7. препарат должен отвечать требованиям общей безопасности, включая безопасность повреждения желудочно-кишечного тракта.

Выбор противовоспалительного средства при оценке ренальных рисков должен осуществляться на основе данных требований к безопасности НПВС [3]. При необходимости применения препаратов из этой группы возможно назначение ацетилсалициловой кислоты или ацеклофенака, обладающих наименее выраженным побочным действием на клубочковую фильтрацию. Рекомендуется увеличивать интервал приема между дозами до шести часов, избегать применения длительно действующих средств с периодом полувыведения более 12 часов, чтобы предотвратить стойкое и клинически значимое снижение СКФ, связанное с ингибированием вазодилаторных ренальных простагландинов. Следует избегать совместного использования рентгеноконтрастных препаратов, средств, способных оказывать нефротоксическое действие или ухудшать почечную гемодинамику [4]. Также на период приема НПВС у диализных пациентов необходимо исключить назначение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

мы и диуретиков, а также проводить тщательный, при необходимости ежедневный, контроль состояния пациента для своевременного выявления перегрузки объемом [5, 8].

Ацетаминофен в качестве монотерапии или в комбинации со слабыми опиатами считается одним из самых безопасных ненаркотических анальгетиков для пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих терапию хронического гемодиализом, но он может оказывать нефротоксическое действие при длительном применении в высоких дозах.

Трамадол как представитель слабых опиоидов обычно используется при средней интенсивности боли у пациентов с хроническими заболеваниями почек, так как он не обладает прямым нефротоксическим действием. Однако при ТПН выведение препарата снижается. Период полувыведения метаболитов трамадола составляет пять часов, и он может увеличиваться вдвое у больных с нефрологической патологией. При накоплении в крови этих метаболитов у пациентов может развиваться угнетение дыхания и снижаться судорожный порог. Кроме того, препарат может провоцировать развитие злокачественного серотонинового синдрома у больных, получающих терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Максимальная доза трамадола у больных с ТПН не должна превышать 50 мг два раза в сутки в таблетированной форме. Такая доза не требует ее коррекции после проведения сеансов гемодиализа, так как трамадол посредством диализа и гемодифльтрации не выводится.

Назначение других опиоидных анальгетиков при получении хронического гемодиализа ограничено их фармакодинамическими характеристиками. Накопление активных и токсичных метаболитов препаратов из этой группы может привести к выраженному угнетению деятельности головного мозга и к депрессии дыхания, что крайне характерно для морфина, оксикадона, пропоксифена. Однако использование метадона и фентанила разрешено в связи с тем, что

основной метаболит метадона выводится через желудочно-кишечный тракт, а при ТПН с калом (компенсаторный путь экскреции) и не накапливается в значительной степени в организме больных с почечной недостаточностью. Метаболиты же фентанила фармакологически неактивны и не оказывают токсического действия. Использование фентаниловой трансдермальной системы является резервным методом для больных с хорошей переносимостью опиатов, если другие методы оказались неэффективны.

Лечение пациентов ТПН, получающих терапию программным гемодиализом, страдающих нейропатической болью, представляется гораздо более сложной задачей, чем с лечение больных с другими вариантами болевого синдрома. Основным методом борьбы с нейропатической болью является фармакотерапия. Последние рекомендации EFNS подтверждают высокую эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА) в суточной дозе 25–150 мг, кроме того, подчеркивается значимость антиконвульсантов, габапентина (1 200–3 600 мг в сутки) и прегабалина (150–600 мг в сутки) в качестве препаратов первой линии (уровень доказательности А) в терапии различных видов боли, связанной с повреждением нервной системы. Терапевтический выбор в пользу какого-либо класса препаратов из рекомендованных в качестве первой линии должен базироваться на оценке соотношения эффективности и безопасности и клинического состояния пациента (коморбидные состояния, противопоказания, сопутствующая терапия).

В перекрестном открытом клиническом исследовании, проведенном в Турции, сравнивались эффективность габапентина и прегабалина в лечении пациентов с нейропатической болью, находящихся на программном гемодиализе, а также воздействие этих препаратов на качество жизни, ассоциирующееся со здоровьем. Несмотря на высокую распространенность нейропатической боли у диализных пациентов, исследований по оценке эффективности применения современных

антиконвульсантов в данной когорте больных ранее не проводилось. В единичных публикациях отражены исследования применения габапентина и прегабалина, которые больные получали после каждого сеанса гемодиализа в дозе 300 и 75 мг соответственно в течение шести недель, после чего следовал двухнедельный период вымывания. Все исследования продемонстрировали высокую эффективность вышеуказанных антиконвульсантов в терапии нейропатического болевого синдрома у диализных больных, а также значительное улучшение качества жизни пациентов на фоне терапии обоими препаратами (Atalay H. et al., 2013).

Обзор исследований разного уровня по эффективности и безопасности приема антидепрессантов у больных с ТПН, находящихся на гемодиализе, в том числе и Кокрановский обзор, также показал недостаточность изученности данного вопроса. Практически во всех публикациях говорится о пользе применения антидепрессантов при хронической боли, однако у многих пациентов с ТПН наблюдались побочные эффекты их применения, хотя они и были оценены как легкие и не требующие отмены терапии [6, 7, 10].

Благодаря высокой связи с тканевыми и плазменными белками и большому объему распределения антидепрессанты плохо диализируются, поэтому гемодиализ исключается как метод лечения передозировки. Это является важным условием применения данной группы медикаментов у больных с грубой почечной патологией, находящихся на программном гемодиализе. Рекомендуются к использованию антидепрессанты с мягким психостимулирующим действием, сниженные дозы amitриптилина, венлафаксина, дулоксетина, рексетина. В качестве препаратов первой линии рекомендованы препараты из группы СИОЗС [6, 9]. Исключение составляет лишь флуоксетин, так как при выраженном нарушении функции почек выведение самого препарата замедляется, а его метаболиты гемодиализ абсолютно не выводит ввиду высокой степени связывания

с белками плазмы и большого объема распределения, что чревато передозировкой даже при использовании низких доз.

Очень важной частью работы с пациентами диализных центров, страдающими от боли, является разъяснение смысла, принципов и правил терапии, что позволяет достичь оптимального для больного и врача комплаенса и доверия в решении проблемы борьбы с болью. Больной должен понимать, почему ему назначены те или иные лекарственные средства, быть информирован об их особенностях и влиянии на функцию почек, иметь возможность задать интересующие вопросы и обсудить высказать свои сомнения [1].

Таким образом, несмотря на значительные ограничения в применении лекарственных средств для лечения боли у пациентов с ТПН, получающих терапию программным гемодиализом, практический врач, знающий особенности применения той или иной группы медикаментов, может составить адек-

ватную и эффективную программу борьбы с болевым синдромом. Это позволит повысить качество жизни данной категории больных, достичь высокой степени доверия к врачу при проведении диализных сессий и, тем самым, повысить эффективность комплексной терапии, а также уменьшить число отказов продолжать диализную терапию.

Список литературы

1. Данилов Ан.Б., Данилов А.Б. Управление болью: биосоциальный подход. АММ Пресс.— Москва, 2014 г., 592 с.
2. Гордеев А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и почки. // Consilium medicum. Экстравыпуск. Материалы II Евразийского конгресса ревматологов, научный симпозиум «Боль у пациентов с ревматическими заболеваниями: от начала развития к лечению», с. 11–15.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015; 1: 4–24.
4. Griffin M. R., Yared A., Ray W. A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute failure in elderly persons // Am. J. Epidemiol., 2000, Vol. 151, P. 488–496.

5. Lafrance J. P. et al. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. // Pharmacoeconomics. Drugs Saf., 2009, Vol. 18, P. 923–931.
6. Mor M., Sevvick M. A., Shields A. M. et al. Associations of depressive symptoms and pain with Dialysis Adherence, Health resource utilization and mortality in patients receiving chronic hemodialysis. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology — 2014.
7. Phuong-Chi T. Pharm, Edgar Toscano, Phuong-Mai T. Pharm et al. Pain management in patients with chronic kidney disease // NDT Plus. Volume 2, N2, 2009.
8. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper/ // Arthritis Rheum., 2008, Vol. 59, P. 1058–1073.
9. Rossat J. et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects.
10. Saarto T., Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database of Systemic Reviews 2005; 20: CD005454.
11. Swan S. K. et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. // Ann. Intern. Med., 2000, Vol. 133, P. 1–9.





20-22

ФЕВРАЛЯ 2017

ГОСТИНЫЙ ДВОР
ИЛЬИНКА, 4
МОСКВА
WWW.BIOMOS.RU



IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

15-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

МИР БИОТЕХНОЛОГИИ 2017

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ПОТОКИ КОНГРЕССА:

- Фундаментальные вопросы биотехнологии
- Биотехнология и медицина
- Промышленная и фармацевтическая биотехнология
- Биоинформатика и IT
- Биоэкономика
- Конкурс молодых ученых
- Научно-популярная секция

ТЕМАТИКА ВЫСТАВКИ:

BIOTech2C

Продукция и услуги биотехнологических компаний для конечного пользователя.
Медицинские продукты питания. Детское питание.
Биологически активные добавки, герпротекторы.
Биопрепараты для медицины их косметологии, а также готовые продукты на их основе.
Биологические и генетические тесты.
Мобильные технологии и индивидуальное диагностическое оборудование.

BIOLab

Лабораторно-аналитическое оборудование и биоаналитические комплексы.
"Умные" (smart) лаборатории.
Процессы и аппараты для биотехнологических производств и лабораторных исследований (биореакторы и измерительное оборудование).
Реактивы и наборы.
Питательные среды.
Расходные материалы.

BIOSoft

Программные продукты для биотехнологии.

Большие массивы данных – Big Data.
Облачные технологии и сервисы.
Банки данных в биотехнологии.
IT- решения для биологических задач.

BioMed

Персонализированная диагностика и лечение.
Биофармацевтика и фармацевтические компании.
Биочипы и биосенсоры.
Генетическая инженерия и биосовместимые материалы.
Биомедицинские и роботические технологии

BIOEconomy

Весь спектр биопродуктов для пищевой промышленности, агропромышленного комплекса, биотехнологии, промышленных производств, а также биоагенты для охраны и восстановления окружающей среды.
Технологии производства.
Альтернативные источники энергии, в т.ч. из возобновляемого сырья.
Биобезопасность.



+7 (495) 780-41-09
+7 (495) 722-20-74

119071 Москва, ул.Стасовой, 4
БЦ «Донской Посад», офис C506

www.expo-red.com
info@expo-red.com



Сертралин в неврологической практике

Е. Г. Филатова, д. м. н., проф.

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

Sertraline in neurological practice

E. G. Filatova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia



Е. Г. Филатова

Резюме

В статье обсуждаются возможности клинического применения антидепрессанта сертралина при таких неврологических синдромах, как постинсультная депрессия, синдроме вегетативной дистонии, хронических болях. Приведены данные по эффективности, переносимости, а также рассматриваются вопросы дозировок и длительности терапии.

Ключевые слова: депрессия, СИОЗС, сертралин, постинсультная депрессия, вегетативная дистония, хроническая боль.

Summary

The article discusses the clinical use of antidepressant sertraline in such neurological syndromes as post-stroke depression, the syndrome of vegetative dystonia, chronic pain. The data are given on efficacy and tolerability. It also discusses issues of dosage and duration of therapy.

Key words: depression, SSRIs, sertraline, post-stroke depression, vegetative dystonia, chronic pain.

Депрессия широко распространена в популяции: по данным различных эпидемиологических исследований депрессией на протяжении жизни заболевают от 5 до 12% мужчин и от 12 до 20% женщин [1]. По прогнозам ВОЗ, к 2020 году депрессия займет второе место после сердечно-сосудистых заболеваний среди причин нетрудоспособности населения. Депрессивные расстройства негативно влияют на продолжительность и качество жизни и наносят большой ущерб обществу [2]. Депрессия утяжеляет течение любых органических заболеваний (эпилепсии, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера и Паркинсона, инсульта, ишемической болезни сердца, диабета, рака, ВИЧ-инфекции, ожирения и других), влияет на их прогноз, замедляет процесс выздоровления и восстановление функций. Наконец длительно существующая депрессия приводит к органическим изменениям в головном мозге [3, 4, 5].

Распространенность депрессии среди пациентов с неврологической и соматической патологией особенно велика. Исследование КОМПАС, проведенное в 2002 году, которое включало 10 541 пациента общемедицинской сети, выявило распространенность расстройств депрессивного спектра у 45,9% пациентов, а выраженной депрессии у 23,8% [6]. Большинство пациентов с депрессией не получают квалифицированной медицинской помощи. Это, прежде всего, связано с тем, что большинство пациентов с депрессией никогда не обращались и активно не хотят обращаться к психиатрам. Их наблюдают и лечат врачи других специальностей, в противном случае они остаются вообще без медицинской помощи. Для врачей-непсихиатров не только диагностика, но и лечение депрессии является сложной задачей. В том же исследовании КОМПАС было убедительно показано, что только 10% пациентов с депрессией общемедицинской сети получали антидепрессанты, у 41% была монотерапия транквилизаторами, а большинство 53% получали травяные седативные средства, которые не обладают антидепрессивными свойствами.

Наиболее часто в неврологической практике встречаются атипичные депрессии в виде синдромов, при которых основные депрессивные проявления — снижение настроения, психомоторная заторможенность, идея виновности и другие — мало выражены. В других случаях симптомы депрессии отсутствуют, а на передний план выступают вегетативные, соматические или эндокринные симптомы, которые и маскируют депрессию (см. схему). Такие виды депрессии обозначают как маскированные депрессии (Kielholz, 1973). В таких случаях пациенты убеждены в наличии у них редкого и труднодиагностируемого соматического или неврологического заболевания.

Схема. Основные жалобы на приеме у невролога.

- боль (хронические болевые синдромы);
- вегетативно-вестибулярные нарушения (головокружение, одышка, озноб, сердцебиение, парестезии);
- нарушения сна (инсомния);
- астения (слабость, утомляемость, нарушения памяти и внимания);
- нейро-эндокринные нарушения (предменструальный синдром, патологический климакс, дисменорея, булимия, отеки).

При наличии множества перечисленных жалоб, колебаний в течение суток самочувствия с преобладанием жалоб в утренние часы и некоторым улучшением к вечеру, отсутствием признаков органического неврологического страдания, способного объяснить эти жалобы, следует подумать о депрессии и попытаться выявить ее. При подозрении на депрессию особое внимание надо уделять анамнестическим данным: психические заболевания у родственников, депрессивные эпизоды в прошлом, опыт применения антидепрессантов, злоупотребление алкоголем или наркотиками, выраженная психотравмирующая ситуация

или острый стресс должны насторожить в отношении депрессии. Специальные тесты и шкалы могут помочь в выявлении депрессивного состояния.

Вопрос о том, кто может диагностировать и лечить депрессию, постарались решить в Руководстве по первичной медико-санитарной помощи (2006). Согласно тексту руководства лечение легкой и умеренной степени депрессии может осуществлять врач общей практики. Однако при тяжелой депрессии, особенно при наличии суицидальных мыслей, психотических расстройств или отсутствии эффекта от адекватно назначенной терапии, только врач-психиатр [7].

Основное место в фармакологическом лечении депрессии занимают антидепрессанты, нормализующие функцию медиаторных систем мозга, моноаминовых рецепторов, снижают стрессиндуцированную гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нормализуют уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF), уровень цитокинов, влияют на состояние NMDA-рецепторов к глутамату, таким образом противостоят апоптозу и улучшают нейропластичность мозга [3].

Основным правилом при выборе антидепрессанта для пациента с неврологической патологией является хорошая переносимость и безопасность препарата. Назначение антидепрессантов пожилым больным или пациентам с неврологической патологией сопряжено с высокой вероятностью осложнений из-за имеющихся сочетанных заболеваний и приема других лекарственных средств [3]. Многим больным не рекомендуется назначать трициклические антидепрессанты из-за их возможных побочных эффектов, обусловленных альфа-1-адренергическим блокирующим (ортостатическая гипотензия), антихолинергическим (задержка мочи, запор, аритмия), гистаминергическим (седативное действие, ухудшение когнитивных функций) действием. Поэтому в настоящее время при лечении депрессии у неврологических больных чаще используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [8].

Мета-анализ эффективности и переносимости 12 наиболее популярных антидепрессантов, проведенный в 2009 году, показал, что наилучшую переносимость имеют эсциталопрам и сертралин [9].

Сертралин — мощный специфический ингибитор обратного захвата серотонина. Сертралин избирательно угнетает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной нейронов головного мозга и тромбоцитами. Подавление активности обратного захвата серотонина повышает серотонинергическую передачу. Хорошая переносимость препарата обусловлена очень слабым влиянием на обратный захват норадреналина и дофамина; он не обладает сродством к мускариновым (холинергическим), серотониновым (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂), дофаминовым, гистаминовым, GABA (ГАМК), бензодиазепиновым и адренергическим рецепторам; не ингибирует MAO. Сертралин обладает сбалансированным механизмом действия, не вызывая как стимулирующего, так и седативного воздействия. В отличие от трициклических антидепрессантов, характеризуется низким риском развития кардиотоксических реакций, что особенно важно для пациентов, перенесших инсульт; не увеличивает массу тела, у некоторых пациентов

она даже снижается. Начальный антидепрессивный эффект развивается в течение 7–14 дней регулярного приема препарата и достигает максимума через 4–6 недель.

Сертралин — самый хорошо изученный антидепрессант у пациентов с ИБС, а также у лиц пожилого возраста с сопутствующими ССЗ [10]. Он является, согласно заключению недавно опубликованного мета-анализа, одним из самых эффективных антидепрессантов у пожилых [11]. Кроме того, это единственный антидепрессант, последствия лечения которым кардиологических пациентов был прослежены на протяжении 10 лет. Результаты 10-летнего наблюдения за участниками исследования SADHART показали, что у пациентов с ремиссией депрессии наблюдалось значительное улучшение физических функций, социального функционирования и качества жизни [12]. Благоприятное влияние сертралина на сердечно-сосудистую систему обусловлено его антитромбоцитарным и противовоспалительным действием, улучшением функции эндотелия и угнетением активности симпатической нервной системы [13].

Сертралин в терапии постинсультной депрессии

Эффективность и безопасность сертралина показана при постинсультной депрессии (ПД). Murray V. et al. опубликовали результаты исследования 123 пациентов с ПД из четырех шведских инсультных центров. Была показана высокая эффективность сертралина как в отношении большой, так и малой депрессии и хорошая переносимость препарата [14].

Недавно опубликованы результаты российского исследования, целью которого явилось изучение особенности депрессивных расстройств и нарушений сна у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и оценка эффективности комплексной реабилитационной программы, включающей применение сертралина (Серената). В исследовании 109 пациентов в раннем восстановительном периоде было убедительно показано, что включение в реабилитационную программу пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, адекватной фармакотерапии с назначением сертралина (Серената 50–150 мг в сутки) в комплексе с немедикаментозными методами лечения приводит к значительному улучшению реабилитационного прогноза и качества жизни пациента [15].

Сертралин в лечении вегетативной дистонии

Пациенты с синдромом вегетативной дистонии являются частой категорией больных на приеме у врача любой специальности, особенно невролога. Вегетативно-сосудистая дистония (ВСД) — устоявшийся синдромальный диагноз, который по МКБ 10 неврологами обозначается G 90.8 — другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы или G 90.9 — расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное.

Диагностика ВСД представляет собой непростую задачу, так как пациенты предъявляют массу соматических симптомов. На первом этапе необходимо исключить соматическую патологию, это негативная диагностика. На втором этапе позитивной диагностики проводят уточнение характера вегетативных нарушений: полисистемность, перманентность — пароксизмальность, определение характера аффективных нарушений.

Основным клиническим признаком ВСД является полисистемность нарушений. Даже в том случае, если пациент активно предъявляет одну жалобу, например, на периодическое повышение АД, при активном расспросе опытный врач выявит расстройства в других органах и системах (рис. 1). Моносистемность характерна для соматической патологии, полисистемность — признак ВСД.

Течение ВСД также разнообразно: пароксизмальное в виде приступов (вегетативный криз или паническая атака), которые протекают наиболее ярко и драматично, и перманентное в виде субъективных и объективных полисистемных вегетативных нарушений.

Основной причиной ВСД являются психические нарушения, другими словами, ВСД — психовегетативный синдром. Наиболее частыми причинами ВСД являются депрессия, тревога или их сочетание, реже ипохондрические и конверсионные расстройства. Точное определение характера психических нарушений, безусловно, является делом врача-психиатра. Психические симптомы депрессии и тревоги имеют большое сходство, кроме того, эти расстройства в 70% коморбидны друг другу [3]. Длительно существующая тревога может вызывать депрессию, а симптомы депрессии, например, хронические боли или снижение аппетита, усугублять тревожные проявления. Возможна и обратная ситуация, когда сначала возникают эпизоды депрессии, а тревога, например, в виде панических атак присоединяется позже [16].

При выборе тактики лечения психовегетативных расстройств прежде всего исходят из характера психопатологического синдрома. В случае депрессивных расстройств нередко единственными препаратами являются антидепрессанты (АД), при наличии тревоги или тревожно-депрессивного расстройства АД сочетают с транквилизаторами и малыми нейролептиками. Таким образом, лидирующие позиции в лечении как депрессивных, так и тревожных нарушений занимают антидепрессанты СИОЗС. Терапия антидепрессантами показана не только в тех ситуациях, когда вегетативные расстройства являются проявлением депрессии, в том числе маскированной, но и тогда, когда вегетативные расстройства, как перманентные, так и пароксизмальные, протекают в рамках тревожных, тревожно-фобических или тревожно-ипохондрических расстройств. Транквилизаторы, седативные препараты, а также малые нейролептики используются в качестве симптоматической, вспомогательной терапии. Сетралин является эффективным препаратом не только для лечения депрессии, но и для купирования различных типов тревожных расстройств. Препарат отличается тем, что при паническом расстройстве он эффективен не только в отношении улучшения симптомов паники, но и способен снижать тревожное ожидание новой атаки и существенно улучшать качество жизни пациента. В исследовании Pollack M. H., Marzoli P. C. [13] было показано, что сертралин был эффективен даже у пациентов с плохим прогнозом исхода заболевания (агорафобия, коморбидная депрессия, расстройство личности, высокая длительность заболевания, женский пол).

Паническое расстройство является хроническим заболеванием, поэтому у больного, отвечающего на лечение, терапию целесообразно продолжить. При этом следует подобрать минимальную эффективную дозу и периодически оценивать целесообразность продолжения поддерживающей терапии.



Рисунок 1.

Индивидуальный подбор сертралина, начало с половины таблетки (25 мг) с постепенным повышением, применение малых доз (50–100 мг в сутки), сочетание с когнитивно-поведенческой терапией и социально адаптацией позволяют успешно справляться с таким распространенным и социально дезадаптирующим страданием, как психовегетативный синдром или синдром вегетативной дистонии.

Применение сертралина при хронической боли

Хронический болевой синдром и депрессия, по данным различных исследований, часто сочетаются друг с другом. Длительно существующий болевой синдром всегда сопровождается негативными эмоциональными переживаниями, ограничивает активность человека, снижает качество жизни и порождает вторичную депрессию. С другой стороны, хроническая боль является клиническим проявлением депрессии, при соматизированной депрессии ее излюбленной клинической маской. В более редких случаях боль и депрессия могут возникать независимо друг от друга, однако в любом случае они формируют «порочный круг», усугубляя проявления друг друга [3].

Эффективность антидепрессантов (АД) при лечении хронической боли самого различного происхождения достигает 75%. АД обладают не только собственно анальгезирующим действием, но и значительно уменьшают сопровождающую ее эмоциональную (аффективную) реакцию, то есть облегчают переживание боли и страдания больного. Ведь вслед за уменьшением боли обычно появляется и отчетливое психотропное действие: улучшается настроение, повышается работоспособность, восстанавливаются интересы, исчезает фобическая симптоматика (тревожное ожидание боли). Меняется само восприятие боли и отношение к ней: оно становится более рациональным, устраняется ее аффективная насыщенность, что позволяет активизировать защитные механизмы и адаптационные возможности. Анальгетическое действие АД наступает быстрее, чем собственно антидепрессивное и на меньших дозах. Антидепрессанты могут оказывать антиноцептивный эффект по основным механизмам: редуцируя депрессию, что важно в случаях, когда болевой синдром носит вторичный характер или является маской депрессии; потенцируя действие экзогенных или эндо-

генных анальгезирующих веществ в силу собственных анальгезирующих свойств, за счет активации норадренергических и серотонинергических нейронов. Современные теории эндогенного контроля боли предполагают вовлеченность в этот процесс норадренергической и серотонинергической нейромедиаторных систем. Поэтому для терапии хронической боли используются главным образом трициклические антидепрессанты или СИОЗСН. Однако в ряде случаев хорошего эффекта можно достичь и при применении препаратов, воздействующих главным образом на серотонинергическую систему. Были проведены работы, показавшие высокую эффективность сертралина при лечении головной боли напряжения, при синдроме болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, при мышечно-фасциальном болевом синдроме, при боли у женщин в области малого таза и даже при диабетической полинейропатии [17, 18, 19].

Применение сертралина может быть показано особенно в тех случаях, когда пациент плохо переносит прием амитриптилина или хронический болевой синдром сочетается с психовегетативными нарушениями. Однако для рекомендации применения сертралина при болевых синдромах в широкой медицинской практике необходимы дополнительные, более широкомасштабные исследования, которые бы подтвердили обнаруженную эффективность сертралина при хронической боли.

Другие области применения сертралина

Нарушение эякуляции является одним из самых распространенных сексуальных нарушений у мужчин. Известно, что одним из побочных явлений сертралина является задержка эякуляции. В исследовании McMahon C.G., Samali R. (1999) было показано, что применение сертралина у мужчин с преждевременной эякуляцией оказывало нормализующий эффект на сексуальную функцию [20].

Сертралин использовали также при лечении психовегетативных проявлений патологического климакса. Терапевтическое действие препарата было сравнимо с эффектом заместительной гормональной терапии (ЗГТ), что позволило позиционировать его как альтернативный метод лечения выраженных климактерических проявлений у тех пациенток, которые имели противопоказания для ЗГТ [21].

При назначении сертралина не следует ждать быстрого наступления эффекта от приема препарата. Симптомы депрессии и сниженный интерес к жизни обычно проходят в течение 4–6 недель после начала приема препарата. Уменьшение некоторых соматических симптомов и нормализация сна могут наступить раньше, через 1–2 недели после начала приема препарата, до того как появится ощутимое улучшение настроения или появится интерес к какой-либо деятельности. Это может быть указанием на то, что терапия будет эффективной. Прежде чем судить об эффективности препарата в отношении депрессии, следует принимать сертралин не менее двух месяцев. В неврологической практике обычно используются небольшие дозы препарата: 50–100 мг один раз в сутки. В начале приема препарата могут возникнуть некоторые побочные явления. Наиболее часто встречаются повышенная потливость, сонливость, тошнота, диарея, дро-

жание, сухость во рту, потеря силы, головная боль, снижение или набор веса, головокружение и беспокойство, а также ухудшение сексуальной функции. Эти побочные явления, как правило, легкие или умеренные и обычно проходят через 1–2 недели при продолжении приема препарата. Благодаря высокому профилю безопасности и простоте применения сертралин является эффективным препаратом, удобным для применения в неврологической и общей медицинской практике.

Список литературы

1. Kanner A.M. Depression in neurological disorders. 2005. Lundbeck Institute. 160p.
2. Murray C.J.L., Lopez A.D. (eds.). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health 1996.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. и др. Депрессия в неврологической практике. МИА 2007. 197 с.
4. Frodl et al. Am. J. Psych. 2002; McKittrick et al. Synapse. 2000;
5. Duman R. CNS Spectrum. 2002.
6. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общей медицинской практике (по результатам программы «Компас») // Consilium Medicum. 2004; 6 (2). С. 154–155.
7. Руководство по первичной медико-санитарной помощи. А.А. Баранов, Денисов И.Н., Чучалин А.Г. Издатель. ГЭОТАР-Медиа, 2006. ISBN.
8. Jacob R.G., Lilienfeld S.O. Panic disorder: diagnosis, medical assessment and psychological assessment. In: Walker I.R., Norton G.R., Ross C.A. (eds) Panic Disorder and Agoraphobia. Belmont 1991; part 3: 433–69.
9. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Geddes J.R., Julian P.T., Higgins J.P.T., Churchill R., Watanabe N., Nakagawa A., Omori I.M., McGuire H., Tansella M., Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. 2009; 373: 746–758.
10. Sheikh J.I., Cassidy E.L., Doraiswamy P.M., et al. Efficacy, safety, and tolerability of sertraline in patients with late-life depression and comorbid medical illness. — J. Am. Geriatr. Soc. — 2004. — Vol. 52. — P. 86–92.
11. Thorlund K., Druyts E., Wu P., et al. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. — J. Am. Geriatr. Soc. — 2015. — Vol. 63. — P. 1002–1009.
12. Xiong G.L., Fiuzat M., Kuchibhatla M., et al. Health status and depression remission in patients with chronic heart failure: patient-reported outcomes from the SADHART-CHF trial. — Circ. Heart Fail. — 2012. — Vol. 5. — P. 688–692.
13. Serebrany V.L., Glassman A.H., Malinin A.I. et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) platelet substudy. — Circul. — 2003. — Vol. 108. — P. 939–944.
14. Murray V., von Arbin M., Bartfai A., Berggren A.L., et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. J. Clin. Psychiatry. 2005 Jun; 66 (6): 708–16.
15. Костенко Е.В., Энеева М.Е., Бобырева С.Н. Антидепрессанты в комплексной терапии депрессивных расстройств и нарушений сна в постинсультном периоде. Медицинский алфавит. 2015, т. 2, № 19 с.
16. Pollack M.H., Marzol P.C. Panic: course, complications and treatment of panic disorder. J Psychopharmacol. 2000; 14 (2 Suppl 1): S25–30.
17. Gustaw K. Myofascial pain syndrome in farmers — a comprehensive approach to treatment. Ann. Agric. Environ. Med. 2000; 7 (2): 95–9.
18. Engel C.C. Jr., Walker E.A., Engel A.L., Bullis J., Armstrong A. A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. J. Psychosom. Res. 1998 Feb; 44 (2): 203–7.
19. Goodnick P.J., Jimenez I., Kumar A. Sertraline in diabetic neuropathy: preliminary results. Ann. Clin. Psychiatry. 1997 Dec; 9 (4): 255–7.
20. McMahon C.G., Samali R. Pharmacological treatment of premature ejaculation. Curr. Opin. Urol. 1999 Nov; 9 (6): 553–61.
21. Дюкова Г.М., Сметник В.П., Назарова Н.А. 2001. Состояние психовегетативной и сексуальной сфер у женщин в перименопаузе. Руководство по климаксу: Руководство для врачей. Под. ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. М., МИА: 361–380.





СЕРЕНАТА® – ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ВРАЧА!

СЕРТРАЛИН 50 мг №30, 100 мг №30

- Доказанная эффективность при лечении депрессий и тревоги любой степени тяжести ^{1, 2}
- Сбалансированное соотношение стимулирующих и седативных свойств ³
- Безопасен и хорошо переносится
- Единственный антидепрессант, разрешенный к применению у детей с ОКР с 6 лет ^{1, 3}
- Не оказывает кардиотоксического действия ^{1, 2, 3}
- Не вызывает физической и/или психической зависимости ^{1, 3}
- Отсутствует «синдром отмены» (рикошета) ^{1, 3}
- Узкий спектр межлекарственного взаимодействия ³
- Однократный прием в сутки
- Производится по стандартам GMP
- Включена в Оранжевую книгу FDA (США)
Дженерик класса А, т.е. обладает доказанной терапевтической эквивалентностью



Рег. УдЛ: ЛС - 000063



"Торрент Фармасьютикалс Лтд" (Индия)
www.torrentpharma.ru

Представительство в Москве:
Адрес: г. Москва, ул. Новочерёмушкинская, д.61, 3 этаж
Телефон: 8 (495) 258-59-90, Факс: 8 (495) 258-59-89

1. FDA, Registration DataBase, DrugReference 2006

2. Н.А. Корнетов. "Сертралин: новый в России селективный антидепрессант и его значение в терапии типичных депрессивных расстройств" (Обзор) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 1998, №3, С.65-79.

3. Инструкция по применению препарата Серената

4. Preskom SH, 1999

5. Яковлева О.Б. "Вопросы эффективности и безопасности антидепрессантов при лечении депрессий позднего возраста". Клиническая психофармакология, т.1, №4, 1993г.



Е. В. Екушева

Современные возможности методов нейровизуализации в исследовании двигательной системы и в клинической практике

Е. В. Екушева, К.М.Н., С.Н.С.

Научно-исследовательский отдел неврологии научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Modern possibilities of neuroimaging methods in motor control system research and in clinical practice

E. V. Ekuшева

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Двигательная система отличается сложной организацией, при этом анализ и понимание интегративных механизмов, лежащих в основе осуществления разнообразных моторных актов, продолжают оставаться актуальными и до конца не решенными проблемами. В статье обсуждаются наиболее распространенные методы исследования двигательной системы, преимущества использования и различные диагностические возможности.

Ключевые слова: двигательная система, магнитно-резонансная томография, транскраниальная магнитная стимуляция, позитронно-эмиссионная томография.

Summary

Motor system characterized by the complex organization, with the analysis and understanding of integrative mechanisms underlying the implementation of a variety of motor acts continue to be valid until the end of the unsolved problems. The article discusses the most common methods of investigation of the motor system, in particular, how they work, and the advantages of using different diagnostic possibilities.

Key words: motor system, magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation, positron emission tomography.

Способность индивидуума к осуществлению самых разнообразных движений, в том числе произвольной активности, обеспечивает двигательная система [1, 2], которая с ее протяженностью и связями уникальна в плане строения и функционирования. Это сложное образование, с одной стороны, подвержено патологическим изменениям, выраженным в разной степени практически при большинстве заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), а двигательные нарушения являются основной причиной инвалидизации при заболеваниях головного и спинного мозга [2]. С другой стороны, отмечается избирательное вовлечение моторной системы при некоторых патологических состояниях, например, при боковом амиотрофическом склерозе, полиомиелите или спинальных амиотрофиях. Система произвольных движений характеризуется тонкой и сложной организацией, при этом анализ и понимание интегративных механизмов, лежащих в ее основе при осуществлении разнообразных мотор-

ных актов, продолжают оставаться актуальными и до конца не решенными проблемами.

Бурное развитие и внедрение высокотехнологичных и высокоинформативных методов диагностики в последние десятилетия способствовало изучению организации центральных механизмов двигательной системы как в норме (например, при обучении), так и при разнообразных патологических состояниях. Значительный прогресс был достигнут в том числе благодаря внедрению в клиническую практику с конца прошлого века магнитно-резонансной томографии (МРТ). На сегодняшний день это нейровизуализационное исследование является неотъемлемой составляющей диагностического алгоритма в клинической практике.

Наиболее распространенными методами исследования двигательной системы являются различные варианты МРТ, позитронно-эмиссионная томография и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Нейровизуализационные технологии облегчают понимание организации и функционирования

системы двигательного анализатора в норме и при патологии, расширяя наши представления о механизмах ее реорганизации при разнообразных патологических процессах [3]. Использование современных методов структурной и функциональной визуализации позволяет выявлять изменения уже в первые часы появления неврологической симптоматики и оценивать вероятность и степень спонтанного восстановления и планировать продолжительность реабилитационного периода у больных с двигательным дефицитом [4].

МРТ является неинвазивным и высокоинформативным методом исследования внутренних органов и тканей, основанном на феномене ядерного магнитного резонанса. При стандартном магнитно-резонансном (МР) сканировании получают T1-, T2-взвешенные изображения исследуемой ткани в нескольких плоскостях, используя различные последовательности импульсов. Применяя различные вариации подачи импульсов для получения изображения, можно анализировать больший объем

информации о характере, локализации и распространенности патологического процесса [5]. Таким образом, широкий набор импульсных последовательностей при МРТ обеспечивает различные вариации тканевой контрастности на полученном изображении, позволяя более детально по сравнению с компьютерной томографией изучать и характеризовать разнообразные структурные элементы ЦНС.

В современной клинической практике используются томографы с различной разрешающей способностью, определяемой напряженностью создаваемого магнитного поля и выражаемой в тесла (Тл). В 2004 году в США организацией FDA (англ. Food and Drug Administration — Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств) магнитно-резонансные томографы с напряженностью магнитного поля до 3 Тл включительно были разрешены к применению в клинической практике [6, 7]. При этом оптимальными для исследования считаются аппараты с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Установки МРТ с большей разрешающей способностью (5, 7 и более Тл) используются только в научно-исследовательских целях [7]. Применяют томографы закрытого (туннельного) и открытого типов; последние являются менее мощными, однако предпочтительны при исследовании пациентов, страдающих клаустрофобией, выраженным ожирением, гиперкинезами и требующих постоянного мониторингирования.

При МРТ используют дополнительное контрастирование тканей с помощью внутривенного введения препаратов на основе гадолиния (например, магневиста, омнискана, гадовиста), сокращающих продолжительность T1-, T2-релаксации. Данная процедура позволяет получить более четкую визуализационную картину, например, усилить яркость сигнала на T1-изображении от содержащих контраст тканей, и соответственно повысить информативность проводимой томографии.

Стандартный режим МРТ при исследовании головного и спинного мозга с высокой степенью достоверности позволяет диагностировать неврологические заболевания на ранних стадиях

развития. Томографы последнего поколения с мощностью магнитного поля 1,5 Тл и выше имеют быстро нарастающие градиенты, обеспечивающие точную локализацию радиочастотного сигнала и селективную активацию протонов в определенной области МР-исследования, что способствует сокращению времени сканирования. Эти более сложные нейровизуализационные методы предоставляют новые диагностические возможности, однако требуют дополнительной математической обработки полученного набора изображений. Речь идет о диффузионной, перфузионной, функциональной МРТ и МР-спектроскопии, называемых еще методами молекулярной визуализации. Использование технически усовершенствованных вариантов МРТ позволяет более детально изучать различные процессы как на клеточном, так и на молекулярном уровне и выявлять минимальные патологические изменения нейрональной функции [6, 7]. В частности, с помощью МР-трактографии возможно визуализировать диффузионное движение протонов в тканях посредством перфузионной и функциональной МРТ — перемещение этих частиц с региональным кровотоком; на основе полученных с помощью диффузионной томографии данных изучать активные нейронные связи.

Большая информативность полученных изображений при диффузионно-взвешенной МРТ достигается за счет использования специальной серии импульсных последовательностей и регистрации микроскопических движений протонов без введения контрастного вещества. Важно отметить, что диффузионно-взвешенная МРТ — это один из наиболее быстрых, неинвазивных и высокоспецифичных методов диагностики ишемического инфаркта мозга на самых ранних стадиях его развития (до шести часов) [8], когда существует «терапевтическое окно» для использования тромболитика и частичного или полного восстановления кровотока в пораженных тканях мозга. Полученные при сканировании карты измеряемого коэффициента диффузии позволяют в динамике наблюдать за развитием патологических изменений в церебральных тканях вследствие нарушения мозгового крово-

обращения. Это обусловлено тем, что скорость измеряемого коэффициента диффузии в тканях головного мозга является чувствительным индикатором наличия и степени выраженности ишемических нарушений, прямо пропорциональной снижению скорости коэффициента диффузии [8]. Кроме того, диффузионно-взвешенная МРТ помогает дифференцировать свежие сосудистые очаги от более старых по относительной гиперденсивности первых, что имеет важное практическое значение для проведения необходимых лечебных мероприятий.

Спектр клинического применения данного нейровизуализационного исследования весьма широкий: в частности, выявление внутричерепных кровоизлияний на ранней стадии; диагностика воспалительных поражений мозга, например, абсцесса; прогнозирование еще перед операцией гистологического типа опухоли (например, менингиомы или невриномы) [7]. Полученная дополнительная информация имеет важное практическое значение для проведения необходимых лечебных мероприятий.

Значимым фактором в процессе восстановления произвольной моторной активности после поражения головного мозга является степень повреждения проводящих путей и активация ипсилатеральных двигательных трактов [9, 10, 11]. Оценка структурной целостности кортикоспинального тракта возможна при использовании стандартного режима МРТ и методики диффузионно-взвешенной МРТ, что не всегда осуществимо, например, при небольших повреждениях мозга [4, 12].

В белом веществе мозга молекулы воды легко диффундируют вдоль аксонов нервных клеток, однако их движение поперек волокон ограничено непроницаемой миелиновой оболочкой [13]. Это явление зависимости проникающей способности молекул от направления их перемещения называют анизотропией диффузии, для визуализации которой в ткани применяют диффузионно-тензорную МРТ. С помощью данной методики исследуют траекторию волокон, образующих нервные тракты, реконструируя трехмерную макроскопическую картину проводящих путей,

составляющих белое вещество мозга, вследствие чего ее часто называют МР-трактографией.

Диффузионно-тензорная МРТ позволяет количественно оценить сохранность кортикоспинального тракта и более точно локализовать поражение функционально значимых проводящих путей, а у постинсультных больных соотносить эти данные с зоной инфаркта [12, 13, 14]. Зная расположение проводящих путей и учитывая их заинтересованность в патологическом процессе (смещение / деформация или повреждение) с помощью данной нейровизуализационной методики стало возможным планировать операционный доступ и объем оперативного удаления внутримозговых опухолей. Двигательные нарушения являются основной причиной инвалидизации и выраженной дезадаптации пациентов после инсульта [15], именно поэтому своевременная диагностика патологических изменений в системе двигательного анализатора имеет важное практическое значение. Диффузионная и перфузионная МРТ используются в острейшем и остром периодах ишемического инсульта для выявления изменений нейронов головного мозга. Сопоставление данных, полученных при помощи обоих методов сканирования, имеет прогностическое значение, в частности, позволяет дифференцировать обратимые и необратимые ишемические повреждения нейронов головного мозга [7].

Функциональная МРТ (фМРТ), как и позитронно-эмиссионная томография, является методом исследования функционально-обусловленных изменений нейрональной активности головного мозга в зависимости от уровня метаболизма и скорости локального мозгового кровотока [16, 17, 18].

Возможно проведение фМРТ с несколькими техническими вариациями, однако в большинстве исследований используется неинвазивная нейровизуализация, основанная на изменении уровня оксигенации крови (англ. сокр. BOLD, Blood Oxygenation Level Dependent — уровень-зависимая оксигенация крови). Метод основан на регистрации региональных гемодинамических изменений, возникающих при активации церебральной коры в ответ на специфическую стимуляцию в виде определенных заданий, полу-

чаемых пациентом во время сканирования (чередование фаз двигательной, мыслительной или иной активности больного и покоя) [16]. Сопоставление карт активации и стандартных томограмм исследуемой области позволяет провести структурно-функциональные параллели. Пространственное разрешение фМРТ ныне достигает субмиллиметрового уровня и является наиболее высоким среди всех методов функциональной диагностики [16, 19].

фМРТ применяют для изучения работы нормального мозга (в том числе картирования функционально-специализированных церебральных зон) и его межполушарной асимметрии. Основной целью данного варианта томографии является исследование процессов «перестройки» мозговых структур при повреждении: «выпадения», смещения и (или) переключения церебральных областей и т.д., а также динамическое наблюдение за реорганизацией зон активации головного мозга в ответ на проводимую медикаментозную терапию или реабилитационные мероприятия [17]. Это помогает определить прогностическое значение различных вариантов пластических изменений церебральной коры для восстановления нарушенных функций и выработать оптимальные алгоритмы лечения [4]. Важными клиническими аспектами применения фМРТ являются оценка операбельности очаговых поражений головного мозга и планирование минимально инвазивных нейрохирургических вмешательств [17].

Вместе с тем методика фМРТ является довольно сложной (как в интерпретации данных, так и в условиях применения), дорогостоящей и имеет ряд ограничений при ее использовании; есть недостатки, связанные с тем, что получаемый сигнал зависит от многих физических и биологических факторов, например, возникновение артефактов при произвольных движениях пациента; нередко применяются некорректно разработанные протоколы без учета известной схемы функциональной организации мозга [16, 20].

Рассматриваемые варианты МР-сканирования не входят в число стандартных диагностических методов; как правило, их используют только в научно-исследовательских целях. Однако наблюдаемое в настоящее вре-

мя во всем мире развитие информационных технологий и компьютерных сетей позволяет предположить, что в недалеком будущем и эти исследования станут рутинными.

Абсолютным противопоказанием при проведении всех вариантов МРТ является наличие металлических инородных тел и электронных приборов, находящихся в теле пациента, например, кардиостимуляторов, автоматических дозаторов лекарственных средств, искусственных клапанов сердца с металлическими элементами, стальных имплантатов, слуховых аппаратов. Это обусловлено тем, что под влиянием сильного магнитного поля эти устройства могут нагреваться, смещаться и травмировать окружающие ткани. Относительными противопоказаниями для осуществления МРТ являются первый триместр беременности, клаустрофобия, некупированный судорожный синдром, двигательная активность пациента и психические заболевания. В последнем случае у больных в тяжелом состоянии, как и у детей используют средства для анестезии до проведения процедуры сканирования. При этом в большинстве случаев МРТ является безопасным и высокоинформативным методом диагностики с возможностью многократного повторного выполнения исследования [5, 6, 7].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — это метод нейровизуализации, основанный на картировании распределения в различных органах инертных молекул с радиоактивной меткой, свободно диффундирующих и накапливающихся в ткани в зависимости от скорости локального мозгового кровотока и уровня метаболических процессов, что позволяет прижизненно изучать биохимические и физиологические процессы в тканях организма. Используемые при ПЭТ радиоактивные маркеры являются изотопами химических элементов, участвующих в обменных процессах организма человека, и они включаются в физиологически активные субстанции, не меняя их биологических свойств. Это ультракороткоживущие позитрон-излучающие радионуклеидные вещества, например, 18F-флуоро-2-дезоксид-глюкоза или 18F-L-ДОФА, в местах наибольшего накопления которых отмечаются выраженные активации церебральных

клеток и усиление локального кровотока изучаемой области головного мозга [4, 15].

Следует отметить, что при ПЭТ оценивают функциональные изменения на уровне клеточного метаболизма, происходящие еще в ранних, доклинических стадиях заболевания, когда структурные методы нейровизуализации не выявляют каких-либо патологических отклонений. Применение ПЭТ в неврологии позволяет решать следующие задачи: изучать активность определенных церебральных зон при предъявлении различных стимулов; проводить дифференциальную диагностику сходных по клиническим проявлениям патологических процессов; прогнозировать течение болезни и анализировать эффективность проводимой терапии.

Временное разрешение при ПЭТ определяется временем изменения локального мозгового кровотока (приблизительно 90 с) и интервалом для повторного измерения (не менее шести минут) при пространственном разрешении 5–10 мм [21]. Однако анатомически скудная информация от полученных изображений, затрудняющая локализацию выявленных патологических очагов (что требует привлечения других нейровизуализационных методик), относительная инвазивность (инъекция или вдыхание радиоактивного вещества во время исследования, то есть лучевое воздействие во время процедуры) и высокая стоимость ограничивают применение этого метода в клинической и научно-исследовательской практике.

Основным противопоказанием для проведения ПЭТ, как и для других методов радионуклидной диагностики, является беременность, относительным — сахарный диабет при исследованиях с препаратами, содержащими глюкозу. Следует с осторожностью обследовать больных с почечной недостаточностью и при грудном вскармливании, которое должно быть прекращено минимум на шесть часов после введения радиоактивного препарата.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) является неинвазивным методом исследования проводящих двигательных систем головного и спинного мозга и широко применяется в клинической неврологии и нейробиологии благодаря безболезнен-

ности, толерантности и относительной методической простоте [1, 21]. Методика позволяет дать объективную количественную оценку степени вовлечения в патологический процесс кортикоспинального тракта [1, 21], определить возбудимость корковых мотонейронов по величине порога магнитного стимула, необходимого для получения сокращения мышц [21, 22].

Изучение функционального состояния кортикоспинального тракта в полной мере началось только после внедрения этого метода. Размеры карт активации (совокупность возбудимых точек на поверхности черепа) и амплитуда вызванного моторного ответа зависят от интенсивности стимуляции, количества и возбудимости корковых нейронов и сохранности всего кортикоспинального тракта [1]. ТМС применяется для оценки функциональной целостности системы верхнего мотонейрона, неизмененных двигательных функций и прогнозирования функционального восстановления [1, 21, 23]. ТМС применяется для оценки функциональной целостности системы верхнего мотонейрона, неизмененных двигательных функций и прогнозирования функционального восстановления [1, 21, 23]. Следует отметить, что ТМС парными импульсами (парно-импульсная ТМС) позволяет изучать механизмы внутрикоркового торможения и возбуждения, межполушарного ингибирования, исследовать кортикотопическое представительство различных мышц с помощью локального интенсивного магнитного поля [18], а также уточнять роль церебральных полей в реорганизации и других пластических изменениях головного мозга при различных физиологических и патологических процессах [21, 24, 25].

Противопоказаниями к использованию рутинной одноимпульсной ТМС являются беременность и наличие у больного имплантированного водителя ритма сердца или любых других электронных приспособлений, управляющих физиологическими функциями организма [1]. Следует избегать проведения любого варианта ТМС пациенту после нейрохирургической операции с использованием встраиваемых металлических устройств, которые могут нагреваться и сдвигаться (например, металлические клипсы для лечения аневризм). Применение ритмической

ТМС противопоказано больным, принимающим препараты, снижающие судорожный порог (трициклические антидепрессанты, нейролептики и пр.), пациентам после массивного острого инфаркта мозга или тяжелой черепно-мозговой травмы, когда происходит повышение внутричерепного давления с увеличением риска провокации судорог. В таких ситуациях для оценки состояния моторной коры рекомендуется использовать ТМС однократными стимулами [1].

Исследования последних десятилетий в области нейронаук, применение высокоинформативных и высокотехнологичных методов нейровизуализации и электрофизиологической диагностики позволили достигнуть определенных успехов в раскрытии механизмов возникновения и развития моторных расстройств, определить вклад различных отделов нервной системы в организацию движений в норме и при патологии [26].

Поскольку ни один из описанных методов исследования не может полностью заменить другого для успешного и всестороннего анализа двигательных систем и реорганизации мозга как в норме, так и в условиях патологии, необходимо применение разнообразных методик структурной и функциональной нейровизуализации, основанных на отличных физических принципах при изучении данных вопросов. В частности, совместное использование фМРТ и ТМС продемонстрировало роль частично сохраненных нейронов в зоне, окружающей очаг поражения, и непосредственно в поврежденных проводящих путях в восстановлении утраченных функций [9, 11]. Другими примерами целесообразных комбинаций являются стандартная МРТ и ТМС, сочетание диффузионно-тензорной и функциональной МРТ, одновременное или последовательное применение ТМС с фМРТ и ПЭТ, используемых для изучения корковых полей двигательного анализатора [7, 27]. Данные высокотехнологические методы исследования позволят в дальнейшем решить ключевые вопросы интегративных механизмов, лежащих в основе двигательных нарушений, для разработки современных и эффективных методов лечения и реабилитации.

Список литературы

1. Никитин С. С., Куренков А. А. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы: руководство для врачей / С. С. Никитин, А. А. Куренков. — М.: САШКО, 2003. — 378 с.
2. Haas B. Motor Control. In: T. Everett, C. Kell (eds.). Human Movement. Edinburgh: Churchill, Livingstone. 2010: 47–60.
3. Bonaiuti D., Grimaldi M. Neuroimaging: a new challenge in neurorehabilitation of stroke patients. *Eura. Medicophys.* 2007; 43 (2): 215–219.
4. Добрынина Л. А. Возможности функциональной и структурной нейровизуализации в изучении восстановления двигательных функций после ишемического инсульта. *Анналы неврологии.* 2011; 5 (3): 53–61.
5. Меллер Т. Б., Райф Э. Укладки и режимы при магнитно-резонансной томографии. Пер. с нем. Под общ. ред. Ш. Ш. Шотемора. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 232 с.
6. Труфанов Г. Е. Лучевая диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 416 с.
7. Moser E., Meyerspeer M., Fischmeister F. et al. Windows on the human body — in vivo high-field magnetic resonance research and applications in medicine and psychology. *Sensors (Basel).* 2010; 10 (6): 5724–5757.
8. Copen W. A., Lev M. H. Acute ischemic stroke: an evidence-based approach. Eds. by D. G. Greer. Wiley-Liss; 2007: 3–39.
9. Jang S. H. The role of the corticospinal tract in motor recovery in patients with a stroke: a review. *Neuro Rehabilitation.* 2009; 24 (3): 285–290.
10. Perez M. A., Cohen L. G. The corticospinal system and transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke Rehabil.* 2009; 16 (4): 254–269.
11. Stinear C. M., Barber P. A., Smale P. R. et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain.* 2007; 130: 170–180.
12. Lee J. S., Han M.-K., Kim S. H. et al. Fiber tracking by diffusion tensor imaging in corticospinal tract stroke: Topographical correlation with clinical symptoms. *Neuro Image.* 2005; 26: 771–776.
13. Basser P. J., Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J. Magn. Reson. B.* 1996; 111: 209–219.
14. Konishi J., Yamada K., Kizu O. et al. MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts. *Neurology.* 2005; 64: 108–113.
15. Bruno A. A. Motor recovery in stroke. In: *Physical Medicine and Rehabilitation.* M. J. Klein et al. (eds.). Medicine; 2002: 452–489.
16. Deichmann R., Nöth U., Weiskopf N. The basic of functional magnetic resonance imaging. EEG-fMRI. Physiological basis, technique and applications. Eds. Mülert C., Lemieux L. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010: 39–62.
17. Schmel A. Locally measured neuronal correlates of functional MRI signals. EEG-fMRI. Physiological basis, technique and applications. Eds. Mülert C., Lemieux L. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010: 63–82.
18. Ward N. S. Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery. *Eura. Medicophys.* 2007; 43: 285–294.
19. Matthews P. M., Honey G. D., Bullmore E. T. Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 732–744.
20. Logothetis N. K. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature.* 2008; 453 (12): 869–878.
21. Rossini P. M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology.* 2015; 126: 1071–1107.
22. Romero J. R., Anselmi D., Sparing R., Gangitano M., Pascual-Leone A., Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin. Neurophysiol.* 2002; 113(1): 101–107.
23. Екушева Е. В. Использование транскраниальных ответов для анализа степени вовлечения верхнего мотонейрона в патологический процесс у больных рассеянным склерозом. *Врач-аспирант.* 2011; 1.1 (44): 153–161.
24. Talelli P., Rothwell J. Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19: 543–550.
25. Shimizu T., Hosaki A., Hino T. et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain.* 2002; 125: 1896–1907.
26. Дамулин И. В. Особенности структурной и функциональной организации головного мозга. *Журнал неврол. и психиатр. им. Корсакова.* 2016; 11: 163–168.
27. Bestmann S., Swayne O., Blankenburg F. et al. Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cereb. Cortex.* 2008; 18 (6): 1281–1291.



ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

Научно-практическая конференция Неврологический больной в терапевтической практике. Ранняя диагностика, формулирование диагноза, прогноз, ведение

22 МАРТА 2017

Председатель конференции

Левин Олег Семенович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской Академии неврологии.

Начало регистрации и работа выставки с 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

Место проведения

г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 5, ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, корпус 22, 5-й этаж

Возможность применения в неврологической практике ишемического preconditionирования

П. Р. Камчатнов, д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета¹,

Б. А. Абусуева, к.м.н., доцент, зав кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики²

Э. Н. Исмаил-Заде, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики²

К. Б. Манышева, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики²



П. Р. Камчатнов



Б. А. Абусуева



К. Б. Манышева



Э. Н. Исмаил-Заде

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, г. Россия

Possibility of application of ischemic preconditioning in neurological practice

P. R. Kamchatnov, B. A. Abusuev, E. N. Ismail-Zadeh, K. B. Manyшева

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow; Dagestan State Medical University, Makhachkala; Russia

Резюме

Цереброваскулярные заболевания представляют собой ведущую причину летальности и стойкой инвалидизации. Созданы и внедрены в клиническую практику большое число лекарственных и оперативных способов их лечения и профилактики, многие из которых продемонстрировали свою высокую эффективность. Перспективной является разработка новых способов терапии, основанных на использовании мобилизации собственных ресурсов организма. Значительный интерес представляет повышение толерантности тканей к ишемии — ишемическое preconditionирование (ИПК). В основе данного метода лежит возможность повышения толерантности мозгового вещества к ишемии вследствие перенесенных эпизодов его обратимой ишемии, не приведшей к развитию его структурного повреждения. Представлены результаты анализа современных исследований, посвященных изучению протективного эффекта ИПК у больных с коронарной и цереброваскулярной патологией. Рассматривается возможность клинического применения ИПК.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, транзиторная ишемическая атака, ишемическое preconditionирование, лечение.

Summary

Cerebrovascular diseases present the leading cause of mortality and permanent disability. A large number of medicinal and surgical methods of treatment and prevention, many of which showed its high efficiency, were created and introduced in clinical practice. The development of new therapies based on the use of mobilizing own resources of organism is promising. The increased tolerance of tissues to ischemia, that is, is considerably interesting. The method is based on the possibility of increasing the tolerance of the medulla to ischemia due to its reversible episodes of ischemia, which have not led to the development of its structural damage. Results of the analysis of modern researches devoted to the study of the protective effects of ischemic preconditioning in patients with coronary and cerebrovascular diseases are shown. The possibility of clinical application of ischemic preconditioning is considered.

Key words: cerebral ischemia, ischemic stroke, ischemic heart disease, transient ischemic attack, ischemic preconditioning, treatment.

Расстройства мозгового кровообращения — одна из основных причин летальности и стойкой инвалидизации. Исключительно высокая чувствительность головного мозга млекопитающих к недостатку поступающей артериальной крови обусловлена, с одной стороны, его значительной потребностью в глюкозе и кислороде (составляя около 2% массы человеческого организма, мозг потребляет около 20% всех поступающих энергетических субстра-

тов, что эквивалентно 150–200 г глюкозы и 60–70 л кислорода в сутки) и, с другой, отсутствием сколь бы то ни было значимых их запасов, способных позволить пережить период энергетического голодания с минимальными потерями [8]. Полное прекращение поступления крови к головному мозгу в целом или к отдельным его участкам в течение нескольких минут приводит к необратимым последствиям с развитием ишемического некроза (инфаркт).

Значительное, весьма длительное снижение мозгового кровотока, не приводящее к инфаркту, способно инициировать сложный комплекс механизмов отсроченной гибели мозгового вещества. Необходимо отметить, что последнее практически всегда сочетается с эпизодами острой церебральной ишемии, что дает веские основания рассматривать такое состояние в рамках дисциркуляторной энцефалопатии (указанный термин на протяжении

длительного времени широко используется в отечественной медицинской литературе).

Вместе с тем в ходе долгих процессов эволюции у живых существ выработалась жизненно важная способность адаптироваться к воздействию разнообразных повреждающих факторов, обеспечивающая устойчивость к их воздействию даже исключительно высокой интенсивности. В этой связи следует упомянуть способность некоторых живых существ практически без вреда для себя переносить гипо- или гипертермию, изменения в широком диапазоне значений многих важных биохимических показателей (концентрация в крови глюкозы, мочевины, липидов, макро- и микроэлементов), воздействие других потенциально повреждающих факторов [1]. По мере приобретения клетками и тканями сложных организмов способности к выполнению высокоспециализированной деятельности устойчивость к такого рода экстремальным воздействиям снизилась, что, в частности, в особой степени относится к ткани головного мозга человека. Вместе с тем вполне вероятно, что многие сценарии реакций на воздействие вероятного повреждающего агента полностью не исчезли и в определенных условиях могут быть восстановлены. Учитывая широкую распространенность сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, исключительный интерес представляет изучение способности тканей организма адаптироваться к снижению поступления кислорода и энергетических субстратов, а также возможность управления этими процессами.

Экспериментальные подтверждения адаптации к гипоксии

В результате экспериментальных исследований уже к середине прошлого столетия было установлено, что ткань или орган, перенесшие эпизод (эпизоды) обратимой ишемии, которая не привела к их структурному повреждению, оказываются устойчивыми к последующему воздействию даже выраженной ишемии.

Оказалось, что такие ткани приобретают своего рода устойчивость к негативному воздействию дефицита кислорода и с меньшими потерями переживают глубокую ишемию, способную привести к необратимым последствиям в тканях, которая ранее ишемии не переносили. Указанный феномен рассматривается как толерантность ткани к гипоксии или феномен ишемического preconditionирования (ИПК) [4].

Уже первые исследования феномена ИПК показали, что пятиминутная окклюзия обеих сонных артерий у монгольских песчанок приводит к массивной гибели нейронов гиппокампа. Вместе с тем, если экспериментальных животных подвергали двухминутному обратному пережатию сонных артерий за 24–48 часов перед окклюзией артерий, то обширность поражения нейронов резко уменьшалась. То есть было продемонстрировано защитное действие преходящей ишемии в отношении тяжелого ишемического поражения, которое хотя и реализуется в виде гибели клеток, однако носит менее тяжелый характер. Полученные данные о положительных эффектах ИПК в условиях тотальной ишемии головного мозга явились основанием для проведения исследований на моделях региональной ишемии, обусловленной окклюзией одной из средних мозговых или внутренних сонных артерий [2]. Результаты экспериментов, проведенных в различных условиях (способ формирования окклюзии артерии, длительность ишемии, состояние центральной гемодинамики, применение лекарственных препаратов и пр.), оказались полностью сопоставимыми. Было подтверждено, что использование дозированной ишемии, не приводящей к развитию структурных изменений мозгового вещества, оказывает выраженное защитное действие в отношении последующей глубокой ишемии. Важным оказалось обеспечение цикличности эпизодов ишемии и полного восстановления кровотока, что коренным образом отличает ИПК от интермиттирующей ишемии, при которой кровоток способен периодически возрастать,

но не достигает нормальных показателей. Положительный эффект ИПК был подтвержден результатами гистологических, биохимических и других методов исследования.

Последующие исследования были направлены на поиск того критического уровня ишемии (как в отношении степени снижения кровотока, так и ее длительности), который оказался бы способен повысить толерантность головного мозга к гипоксии, не вызывая негативных последствий. Оказалось, что параметры адаптирующей ишемии имеют исключительно важное значение, так как даже незначительное превышение ее длительности способно привести к негативным последствиям. В частности, было установлено, что более длительная ишемия не обязательно приводит к острому некрозу мозгового вещества. Однако инициация повреждающих механизмов (нарушение ионного мембранного транспорта, активизация перекисного окисления липидов и пр.) способна привести к отсроченной гибели клеток. Вероятно, диапазон показателей тяжести и длительности ишемии, в которых она способна оказывать свое адаптирующее действие, определяется многими факторами, включая видовую принадлежность, пол и возраст экспериментальных животных, другие факторы.

Важным результатом экспериментальных исследований оказалось установление факта существования ИПК, обусловленного ишемией отдаленных органов. Так, обратимая ишемия конечностей животных оказывала защитное действие на их головной мозг, сопоставимое с таковым, которое наблюдалось при кратковременном повторном пережатии общих сонных артерий. Также интересными оказались результаты исследований, показавших возможность повышения эффективности ИПК вследствие одновременного применения лекарственных препаратов, повышающих устойчивость нервных клеток головного мозга к ишемии, гипоксии и гипогликемии, а также стимулирующих репаративные и защитные процессы на уровне как организма в целом, так и пораженных тканей.

Клинические свидетельства защитной роли ИПК

Эмпирически было установлено, что предшествующие приступы стенокардии достоверно связаны с меньшим объемом инфаркта миокарда. Клиницистами этот факт уже на протяжении многих десятилетий рассматривается в качестве свидетельства того, что у длительно болеющего пациента, который неоднократно переносил приступы стенокардии, формируется сосудистое русло, обеспечивающее возможности коллатерального кровообращения. Нельзя исключить, что указанное предположение может оказаться справедливым с учетом высокой вероятности того, что ИПК способно стимулировать неогенез в пораженных областях. Последующие исследования также показали, что предшествующая стенокардия оказалась благоприятным прогностическим фактором эффективной тромболитической терапии у больных с острым коронарным синдромом. Указанные эффекты авторы объяснили в первую очередь феноменом ИПК.

В последующем было изучено влияние предшествующих эпизодов острой церебральной ишемии (ТИА) на течение острого ишемического инсульта (ИИ). Так, было установлено, что у пациентов, перенесших предшествующие ТИА, в дебюте ИИ не наблюдалось нарастания очагового неврологического дефицита, а исход заболевания носил более благоприятный характер [10]. Наличие перенесенных ранее ТИА оказалось достоверно ассоциированным с меньшей выраженностью двигательных нарушений у больных с ИИ.

В другое исследование были включены 148 пациентов, перенесших острый верифицированный ИИ, из которых 37 ранее перенесли ТИА в той же сосудистой системе [9]. Оказалось, что функциональный исход ИИ (значения по шкале исходов Глазго и модифицированной шкале Ренкина через один и три месяца после дебюта заболевания) оказался более благоприятным у пациентов, перенесших ИИ с предшествующими ТИА. Также было установлено, что ИИ с незначительно выраженным

очаговым неврологическим дефицитом достоверно чаще наблюдался у тех больных, которые ранее переносили ТИА. Соответственно, у этих пациентов в отдаленном периоде имела место более высокая степень независимости от посторонней помощи в повседневном быту. Интерпретацию полученных результатов затрудняют ряд факторов, в частности, различная длительность периода между ТИА и ИИ (от шести месяцев до двух лет). Нельзя исключить, что у пациентов, перенесших ТИА, имела место большая приверженность к проведению профилактической терапии. Кроме того, недостаточная статистическая мощность исследования не позволяла обеспечить адекватный учет патогенетического подтипа ИИ. Вместе с тем, учитывая установленную связь перенесенной ТИА с более благоприятным исходом ИИ, авторы отметили необходимость изучения проблемы. Надо отметить, что последующие исследования показали, что защитный эффект ТИА реализуется в первую очередь у пациентов с нелакунарным инфарктом головного мозга (атеротромботическим и кардиоэмболическим инсультом), при этом наиболее выраженный защитный эффект наблюдается в ближайшее время после перенесенного ИИ. Это представляется вполне обоснованным, так как ИПК, не оказывая значимого влияния на причины развития острого нарушения мозгового кровообращения, обеспечивает лучшую переносимость головным мозгом ишемии.

В последующем проводилась оценка влияния на исход последующего ИИ не просто самого факта наличия предшествующей ТИА, но и ее длительности (менее 10 минут, 10–20 минут и более 20 минут). Оказалось, что течение ИИ было более тяжелым у пациентов, которые ранее не переносили ТИА, что проявлялось, в частности, в более длительном угнетении сознания в остром периоде заболевания. Более благоприятный исход ИИ (меньшая выраженность очагового неврологического дефицита и более широкие возможности к самообслуживанию) достоверно чаще наблюдался среди больных,

ранее переносивших ТИА продолжительностью от 10 до 20 минут. Вероятно, именно этот временной промежуток обратимой церебральной ишемии обеспечивает должное протективное действие, не приводя к отсроченным повреждающим эффектам.

Изучение связи между перенесенными ТИА и объемом ИИ в целом позволило подтвердить нейропротективное действие «дозированной» ишемии головного мозга. Несмотря на то что между больными, переносившими и не переносившими предшествующие ТИА, нет существенных различий по возрасту, коморбидным состояниям, характеру лечения, факторам сердечно-сосудистого риска и пр., связь между наличием ТИА, с одной стороны, и меньшей выраженностью неврологического дефицита и большей независимостью от посторонней помощи, с другой, представляется несомненной. Наиболее вероятным объяснением этому факту может служить именно нейропротективное действие ИПК.

С другой стороны, не все исследования смогли столь однозначно подтвердить защитную роль ТИА, в частности, в отношении характера течения острого периода ИИ. Так, при анализе связи тяжести ИИ и времени с момента развития ТИА не было установлено различий выраженности неврологического дефицита у больных, перенесших ТИА более чем за семь дней до развития ИИ или за меньший срок, также отсутствовали различия между больными, у которых промежуток между ТИА и ИИ оказался больше или меньше 72 часов. Несмотря на то что предшествующие ТИА были связаны с менее тяжелым исходом ИИ, роль ИПК в этом эффекте остается не вполне ясной. Исходя из представлений о патогенезе феномена ИПК, следует ожидать существования зависимости его эффективности и временного периода между ТИА и ИИ. Нельзя исключить, что у части пациентов, перенесших ТИА перед развитием ИИ, более мягкое течение заболевания обусловлено не только непосредственно ИПК, но и другими факторами.

Возможности практического применения ИПК

В настоящее время обнадеживающими оказались результаты изучения ИПК у пациентов с различными формами ЦВЗ. Были показаны эффективность и безопасность проведения ИПК путем 10-минутной обратимой компрессии артерий нижней конечности у пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием. Авторам удалось установить уменьшение выраженности вазоспазма и, соответственно, тяжести ишемического поражения мозгового вещества у таких пациентов в ходе 1а-фазы клинического исследования [5]. У больных со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием было установлено преходящее повышение мозгового кровотока, а также длительное (до 54 часов) улучшение состояния соотношения лактата и пирувата в ткани мозга по данным микродиализной оценки. Эти результаты, вероятно, обусловлены улучшением церебральной перфузии и вторичным восстановлением энергетического метаболизма (улучшение утилизации глюкозы), поддержанием сохранности клеточных мембран.

Было проведено рандомизированное клиническое исследование, посвященное возможности применения ИПК не только до развития ишемии, но и после острого нарушения кровотока в головном мозге [3]. В исследование были включены пациенты с острым ИИ, подтвержденным результатами МРТ с использованием диффузионно-взвешенного режима, которым на протяжении 4,5 часа от дебюта заболевания проводилась тромболитическая терапия. На догоспитальном этапе проводилась компрессия артерий предплечья (четыре цикла по пять минут каждый). Авторы исследования отметили сохранность зоны пенумбры, кроме того, на протяжении 30 суток от момента развития инсульта отсутствовали признаки увеличения объема инфаркта по результатам МРТ в режиме FLAIR. Каких-либо осложнений проводимой терапии отмечено не было.

Значительный практический интерес представляет возможность

применения ИПК с целью предупреждения острого ИИ у пациентов с симптомным или асимптомным стенозирующим поражением экстра- или интракраниальных артерий, не приводящим к развитию инвалидизирующего инсульта. Естественно, что использование в этой ситуации ИПК ни в коей мере не может быть противопоставлено медикаментозной профилактической терапии, оно дополняет ее, усиливая защитное действие лекарственных препаратов. В одно из таких исследования были включены 68 пациентов с симптомным стенозирующим поражением интракраниальных артерий [6]. Пациенты основной группы получали немедикаментозное лечение, которое заключалось в создании пяти коротких циклов ишемии обеих верхних конечностей с последующей реперфузией два раза в сутки на протяжении 300 дней, пациенты группы сравнения получали только унифицированную базисную медикаментозную терапию. В группе сравнения ИИ на 90-й и 300-й дни исследования развились у 23,3 и 26,7% больных соответственно, тогда как в основной группе их количество уменьшилось на 5,0 и 7,9% соответственно (различия носили достоверный характер; $p < 0,01$). Выраженность неврологического дефицита у больных основной группы, перенесших инсульт за период наблюдения, оказалась достоверно меньшей, чем у пациентов группы сравнения (различия также достоверны; $p < 0,01$). Кроме того, темпы восстановления нарушенных вследствие перенесенного ИИ функций и достижение независимости в повседневной жизни (оценивались по шкале Ренкина) оказались более высокими у больных основной группы. Интересно, что авторы исследования отметили улучшение показателей мозгового кровообращения у пациентов основной группы, которые оценивались на основании ультразвуковой транскраниальной доплерографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Последний факт может быть объяснен в том числе и улучшением функции эндотелия

на фоне регулярного воздействия обратимой ишемии, что ранее было отмечено в условиях эксперимента.

В последующем этой же группой исследователей было проведено рандомизированное проспективное контролируемое исследование, посвященное изучению эффективности ИПК с целью предупреждения ИИ у пациентов старческого возраста (регистрационный номер NCT01321749) [7]. В исследование были включены больные в возрасте 80–90 лет, назначение активной антитромбоцитарной терапии у которых ассоциировано с высокой вероятностью осложнений, а эндоваскулярное вмешательство ассоциировано со значительным интраоперационным риском. У больных основной группы ИПК ($n = 30$) вызывалось двусторонне обратимой компрессией артерий верхних конечностей (пять циклов по пять минут два раза в сутки) на протяжении 180 дней. Пациенты группы сравнения ($n = 28$) в аналогичном режиме получали имитацию компрессии плечевых артерий. Одновременно все больные получали идентичную унифицированную терапию, направленную на уменьшение влияния факторов сердечно-сосудистого риска. Состояние мозгового кровотока оценивали по результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, состояние структур головного мозга методом МРТ.

На фоне проведенной терапии ИИ развились у двух больных основной группы и у семи из группы сравнения, ТИА — у восьми и 11 больных соответственно (различия достоверны; $p < 0,05$). Наличие новых эпизодов острой церебральной ишемии было подтверждено результатами МРТ. Кроме того, применение ИПК сопровождалось достоверным уменьшением концентрации в периферической крови лейкоцитов, уменьшением концентрации С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-6 и ингибитора активатора плазминогена-1. Имело место нарастание церебральной перфузии, подтвержденной результатами однофотонной эмиссионной томографии. Авторы исследования подчеркивают,

что полученные результаты однозначно свидетельствуют об эффективности предложенного терапевтического метода, однако, учитывая относительно небольшую мощность исследования, отмечают необходимость проведения более масштабного изучения возможности применения ИПК в первую очередь среди больных пожилого и старческого возрастов, у которых риск сосудистого поражения головного мозга высок, а возможности лекарственной терапии и хирургической профилактики ИИ ограничены.

Заключение

Имеющиеся ныне результаты клинических наблюдений и рандомизированных контролируемых исследований эффективности применения ИПК свидетельствуют о значительных потенциальных возможностях данного метода. Областью применения ИПК могут

быть предупреждение острого ИИ, а также хронических ишемических поражений головного мозга, сопровождающихся когнитивными нарушениями. Дальнейшие исследования позволят определить наиболее перспективные в отношении достижения терапевтического эффекта группы пациентов, режимы проведения ИПК, возможности и эффективность ее комбинирования с медикаментозной терапией.

Список литературы

1. Хочачка П., Сомеро Дж. Стратегия биохимической адаптации. Москва. Мир 1977. 398 с.
2. Щербак Н. С., Галагудза М. М., Баранцевич Е. Р. и соавт. Новый способ моделирования обратимой глобальной ишемии головного мозга у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011; 152; 11: 592–595.
3. Hougaard K., Hjort N., Zeidler D. et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke*. 2014; 45(1): 159–67.
4. Janoff A. Alterations in lysosomes (intracellular enzymes) during shock: Effects of preconditioning (tolerance) and protective drugs. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1964; 2: 251–269.
5. Koch S., Katsnelson M., Dong C., Perez-Pinzon M. Remote ischemic limb preconditioning after subarachnoid hemorrhage: a phase Ib study of safety and feasibility. *Stroke*. 2011; 42: 1387–1391.
6. Meng R., Asmaro K., Meng L. et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology*. 2012; 79 (18):1853–61.
7. Meng R., Ding Y., Asmaro K. et al. Ischemic Conditioning Is Safe and Effective for Octo- and Nonagenarians in Stroke Prevention and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2015; 12 (3): 667–77.
8. Siebert G., Gessner B., Klasser M. Energy supply of the central nervous system. *Biblioth. Nutr. Dieta*. 1986; 38: 1–26.
9. Weih M., Kallenberg K., Bergk A. et al. Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke*. 1999; 30 (9): 1851–4.
10. Yamamoto H., Bogousslavsky J., van Melle G. Different predictors of neurological worsening in different causes of stroke. *Arch Neurol*. 1998; 55: 481–486.



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

11-12 / 05 / 2017, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Актуальные вопросы современной кардиологии
- Ревматология в практике врача терапевта
- Лечение заболеваний органов дыхания
- Актуальные вопросы нефрологии в клинике внутренних болезней
- Современные аспекты гастроэнтерологической патологии
- Эндокринология в общеклинической практике
- Инновации в дерматологии
- Патофизиология боли
- Клиническая фармакология в системе современного здравоохранения

ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ И ДАТЫ

До 15 февраля 2017 г. - Прием заявок на доклады
До 1 апреля 2017 г. - Прием тезисов

До 7 апреля 2017 г. - Гарантированное бронирование гостиницы
До 17 апреля 2017 г. - Предварительная регистрация



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 380 3155; 380 3156
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



ООО «Ай Си Эс»
+7 (812) 380 3153; 380 3154
welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru



Н. В. Пизова

Основные факторы риска и особенности ишемических инсультов у мужчин молодого возраста (по данным Ярославской области)

Н. А. Пизов, Н. В. Пизова, д.м.н., проф., кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ярославль

Main risk factors and characteristics of ischemic strokes in young men (according to Yaroslavl Region data)

N. A. Pizov, N. V. Pizova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Резюме

Цереброваскулярные заболевания являются второй ведущей причиной смерти во всем мире. Результаты различных исследований продемонстрировали высокий процент лиц молодого возраста среди пациентов с инсультом. Мужчины испытывают более высокий риск развития инсульта большую часть жизни. Мужчины и женщины с ишемическим инсультом различаются по факторам риска развития инсульта. Этиология инсультов также отличается у мужчин и женщин. В ходе работы был проведен про- и ретроспективный анализ 90 историй болезни мужчин молодого возраста с ишемическим инсультом, пролеченных в сосудистых отделениях г. Ярославля в 2013–2015 годах. Среди обследованных пациентов средний возраст на момент развития ишемического инсульта составил $38,9 \pm 4,9$ года. В данной выборке регистрировались как первичные ($n = 63$; 70%), так и повторные ($n = 27$; 30%) инсульты. Согласно критериям TOAST при полном и углубленном обследовании этих пациентов выявлялись атеротромботический подтип (46,7%), лакунарный подтип (25,6%), кардиоэмболический подтип (4,5%), ишемический инсульт другой известной этиологии (5,6%) и неуточненный подтип (17,6%). Среди пациентов молодого возраста в качестве значимых факторов риска определены курение (особенно в сочетании с гиперхолестеринемией), наличие артериальной гипертензии, ожирение (повышенный ИМТ), которые вносят наибольший вклад в развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у мужчин до 45 лет.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, мужчины.

Summary

Cerebrovascular diseases are the second leading cause of death worldwide. The results of various studies showed a high percentage of young adults among stroke patients. Men have a higher risk of stroke most of their life. Men and women with ischemic stroke differ in risk factors for stroke. The etiology of stroke is also different in men and women. In the course of the work a pro- and retrospective analysis of 90 case histories of young age men with ischemic stroke treated at the vascular department of Yaroslavl city (Russia) in 2013–2015 years was done. Among the patients studied, the average age at the time of ischemic stroke was 38.9 ± 4.9 years. In the sample, there were recorded as primary ($n = 63$; 70%) and repeated ($n = 27$; 30%) strokes. According to the TOAST criteria with full and in-depth examination of these patients atherothrombotic subtype (46.7%), lacunar subtype (25.6%), cardioembolic subtype (4.5%), ischemic stroke of other known etiology (5.6%) and unspecified subtype (17.6%) revealed. As important risk factors among the patients of young age were smoking (especially in combination with hypercholesterolaemia), presence of hypertension, obesity (increased BMI). They make the greatest contribution to the development of atherosclerotic lesions of the carotid arteries in men up to 45 years.

Key words: ischemic stroke, young age, men.

Введение

Цереброваскулярные заболевания являются второй ведущей причиной смерти во всем мире, что составляет 10% от всех смертей [1]. Более пяти миллионов человек умирают от инсульта каждый год, или один человек каждую минуту [2]. Инсульт является одной из ведущих причин взрослой инвалидности во всем мире [1, 2]. Ишемический инсульт (ИИ) составляет 87% всех инсультов, геморрагический инсульт (ГИ) — 10%, и в 3% развиваются субарахноидальные кровоизлияния [3]. Профилактика инсульта достижима, поскольку эпи-

демиологические данные показывают множество модифицируемых факторов риска развития инсульта. Тем не менее опубликованные данные также указывают на различия в возникновении инсульта между мужчинами и женщинами. В последние годы значительное число статей были опубликованы по проблеме инсульта, они добавляют знания по эпидемиологическим различиям между полами в различных частях мира. В целом женщины имеют более низкий риск развития инсульта по сравнению с мужчинами, но это

несоответствие уменьшается после менопаузы, когда они имеют больше инсультов и худшие результаты по сравнению с мужчинами [4, 5]. Взаимодействие биологического пола с физиологическими, генетическими составляющими, образом жизни и учет других факторов риска развития инсульта могут выявить более эффективные стратегии его профилактики.

Ежегодная заболеваемость первичного инсульта для пациентов всех возрастов составляет 158 на 100 тысяч человек [6]. Пациен-

ты моложе 50 лет имеют в десять раз меньшую вероятность развития инсульта с предполагаемой ежегодной заболеваемостью приблизительно 10 на 100 тысяч человек в этой возрастной группе [7]. Результаты различных исследований продемонстрировали высокий процент лиц молодого возраста среди пациентов с инсультом: 13 % [8]. Мужчины испытывают более высокий риск развития инсульта большую часть жизни с несколькими исключениями [9, 10]. У мужчин риск инсульта в 1,25 раза выше, чем у женщин [11]. В перинатальном, неонатальном и детском возрастах мужчины подвергаются более высокому риску как геморрагического, так и ишемического инсульта [12, 13, 14, 15, 16, 17]. Следующий пик у мужчин отмечается после тридцати лет [7].

Мужчины и женщины с ИИ различаются по факторам риска развития инсульта. У мужчин с инсультом чаще наблюдаются ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий, сахарный диабет, употребление алкоголя и курение, в то время как у женщин с инсультом чаще встречаются фибрилляции предсердий и артериальная гипертензия [18, 19, 20, 21, 22]. Этиология инсультов также отличается у мужчин и женщин [21, 22, 23].

В настоящее время было проведено несколько клинических испытаний, направленных на изучения в зависимости от пола ответа на лечение. Различные эффекты аспирина у мужчин и женщин в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта являют собой разительный пример того, какими эти ответы могут быть. Исследование Physicians Health Study показало, что аспирин значительно снизил риск сердечно-сосудистых заболеваний, но не инсульт, у мужчин [24]. В противоположность этому у женщин в исследовании Women's Health Study аспирин снижал риск инсульта на 24 %, но не имел никакого влияния на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Последующий мета-анализ взаимосвязи пола и приема аспирина подтвердил дифференциальные эффекты его

у мужчин и женщин по отношению к риску развития инсульта и ишемической болезни сердца [28]. Механизм, лежащий в основе этих различий в эффектах аспирина между мужчинами и женщинами, в настоящее время исследуется [29].

Таким образом, проблема ИИ у мужчин молодого возраста обусловлена недостаточной изученностью данного вопроса, сложностью медицинских и диагностических аспектов, отличием причин инсультов от таковых в старших возрастных группах, социально-экономическими факторами, связанными с работоспособным возрастом больных.

Цель исследования: оценить основные факторы риска и особенности течения ИИ у мужчин молодого возраста, что позволит выявить группу высокого риска среди мужчин данного возраста по развитию ИИ с последующими рекомендациями по первичной и вторичной профилактике.

Материал и методы

Проведен про- и ретроспективный анализ 90 историй болезни мужчин молодого возраста с ИИ, пролеченных в сосудистых отделениях г. Ярославля в 2013–2015 годах. Всем пациентам при поступлении были проведены компьютерная томография (КТ) головного мозга, при необходимости магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование сосудов шеи и головы, ЭКГ, ЭХО-кардиоскопия, биохимическое исследование крови, исследование крови на липидный спектр, коагулограмма, анализ крови на ВИЧ, сифилис, ревмопробы. Обработка полученной информации проводилась в программном пакете Statistica 6.0.

Результаты

В данной выборке регистрировались как первичные ($n = 63$; 70 %), так и повторные ($n = 27$; 30 %) ИИ. Средний возраст на момент развития ИИ составил $38,9 \pm 4,9$ года (при первичных ИИ $39,9 \pm 5,3$, при повторных ИИ $38,0 \pm 5,4$ года). Согласно критериям TOAST при полном и углубленном обследовании этих пациен-

тов выявлялись атеротромботический подтип (46,7 %), лакунарный подтип (25,6 %), кардиоэмболический подтип (4,5 %), ИИ другой известной этиологии (5,6 %) и неуточненный подтип (17,6 %). Средний возраст на момент развития атеротромботического подтипа ИИ составил $42,3 \pm 3,09$ года, в то время как лакунарный и неуточненный подтипы развивались в более молодом возрасте ($35,3 \pm 4,3$ и $35,6 \pm 4,6$ года). На момент поступления степень выраженности неврологических изменений по шкале NIHSS составила $8,4 \pm 4,1$ балла, причем наихудший балл наблюдался у пациентов с атеротромботическим подтипом ($10,1 \pm 5,3$ балла) и ИИ другой известной этиологии ($11,7 \pm 4,8$ балла). Степень нарушений в функциональной повседневной жизнедеятельности по шкале Бартела в группе в целом варьировала от 65,5 до 88,5 балла. ИИ развивались в бассейнах правой или левой СМА в 70 % ($n = 63$) и в 30 % ($n = 27$) в вертебрально-базиллярном бассейне.

В группе в целом основными факторами риска были артериальная гипертензия (АГ) (75,6 %), курение (70 %), атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы (МАГ) и дислипидемия (68,5 %). Только 10 % пациентов принимали гипотензивные препараты, половина из которых осуществляли нерегулярный их прием. Средняя продолжительность курения составила $20,1 \pm 3,9$ года в группе в целом и была больше у пациентов с лакунарным подтипом ИИ ($22,2 \pm 2,1$ года), чем у пациентов с атеротромботическим подтипом ($17,9 \pm 2,8$ года). Среднее число выкуриваемых в день сигарет было равно $19,1 \pm 3,6$. В единичных случаях встречались такие факторы риска, как мерцательная аритмия ($n = 3$; 3,3 %) и сахарный диабет ($n = 2$; 2,2 %). Сочетание АГ и курения отмечалось в 52,2 % случаев ($n = 47$) и атеросклеротического поражения МАГ и курения в 45,5 % случаев ($n = 41$). Индекс массы тела был повышен у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта (среднее значение 27,2) и оставался в пределах нормальных значений

у пациентов с лакунарным ИИ (23,8) и ИИ неизвестной этиологии (23,3). Четкое указание на прием алкоголя в течение суток до развития ИИ отмечено в 20 % случаев.

Атеросклеротическое поражение МАГ различной степени выраженности встречалось практически у половины пациентов ($n = 44$; 48,9 %). Атеросклеротическое поражение сонных артерий носило сегментарный характер и локализовалось преимущественно в области бифуркации ОСА с переходом на устье ВСА, дистальные отделы при этом оставались проходимыми. Классификация атеросклеротических бляшек (АБ) в сонных артериях проводилась согласно классификации A. S. Gray-Weale [30]. Согласно данной классификации АБ делятся на пять типов: I тип — однородная эхонегативная АБ (мягкая гомогенная); II тип — неоднородная преимущественно эхонегативная — гипоехогенная неоднородная АБ; III тип — неоднородная преимущественно эхопозитивная — эхогенная (плотная) неоднородная АБ; IV тип — однородная эхопозитивная — плотная гомогенная АБ; V тип — кальцинированная АБ. Среди обследованных пациентов не было выявлено АБ I и II типов. У пациентов с атеротромботическим подтипом наблюдались АБ преимущественно IV типа (33,3 %), реже III (23,8 %) и V (19,1 %) типов. Степень стеноза варьировала от 45 до 70 %. В 23,8 % определялась окклюзия сосуда. В половине случаев АБ локализовалась в ОСА, в 28,6 % случаев в ВСА и в 14,3 % в области бифуркации ОСА с переходом на устье ВСА с формированием эшелонированного стеноза. Размеры АБ варьировали от $9,3 \times 6,0$ до $19,0 \times 3,5$ мм. В группе пациентов с лакунарным подтипом также отмечалось атеросклеротическое поражение МАГ, которое проявлялось преимущественно фиброинтимальной гиперплазией комплекса интима-медиа $1,02 \pm 0,21$ мм. Показатели липидного спектра сыворотки крови представлены в табл. 1.

Очаги инфаркта головного мозга на момент поступления, по данным КТ / МРТ, выявлялись в 72 % случаев ($n = 65$), при первичном ИИ у 41 па-

Таблица 1
Показатели липидного спектра сыворотки крови у мужчин молодого возраста с ИИ

Показатель	Атеротромботический подтип	Лакунарный подтип	Неизвестный подтип
Холестерин, ммоль/л	$5,2 \pm 2,2$	$4,5 \pm 1,8$	$4,8 \pm 2,0$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$2,5 \pm 1,4$	$2,39 \pm 0,80$	$2,5 \pm 1,2$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$1,15 \pm 0,90$	$1,17 \pm 0,80$	$1,2 \pm 0,9$
Триглицериды, ммоль/л	$1,96 \pm 1,20$	$1,7 \pm 1,3$	$1,8 \pm 1,2$
КА	3,5	2,8	3,0

циента (65,1 %), при повторном ИИ у 19 пациентов (70,4 %). При факте первичного ИИ также наблюдались «старые» очаги у пяти пациентов (7,9 %). У пациентов с повторным ИИ «старые» очаги наблюдались в 33,3 % случаев. Не выявлялись «свежие» очаги инфаркта головного мозга на момент поступления, по данным КТ / МРТ, преимущественно у пациентов с лакунарным и неуточненным подтипами ИИ.

Обсуждение

В настоящее время огромное внимание исследователей уделяется изучению различных аспектов инсультов в связи с особенностями их этиологии, течения и исходов. ИИ представляет собой клинический синдром с чрезвычайно гетерогенной этиологией, особенно в молодом возрасте. Частота развития инсультов у лиц молодого возраста, по различным данным, варьирует от 3 до 23 на 100 тысяч человек и увеличивается в последние годы [31, 32, 33]. Обзор эпидемиологических данных показывает, что риск развития инсульта зависит от биологического пола, но возраст является тем не менее определяющим фактором. Общий уровень заболеваемости инсультом у мужчин на 33 % выше, чем у женщин [34]. Именно поэтому в данном исследовании был сделан акцент на мужчин молодого возраста с ИИ.

Выделяют пять патогенетических подтипов ИИ [35]: вследствие атеросклероза крупных артерий (атеротромбоэмболический); кардиоэмболический вследствие окклюзии мелкого сосуда (лакунарный); инсульт другой установленной эти-

ологии и инсульт неустановленной этиологии. По полученным данным, основными подтипами ИИ у мужчин молодого возраста являются атеротромботический (46,7 %), лакунарный (25,6 %), кардиоэмболический (4,5 %), ИИ другой известной этиологии (5,6 %) и неуточненный подтип (17,6 %), что согласуется с данными других исследований. Так, у молодых пациентов с инсультами в Коре, согласно критериям TOAST, атеротромботический подтип выявлялся в 20,8 %, окклюзия мелких сосудов в 17,4 %, кардиоэмболический подтип в 18,1 %, по неустановленной причине в 16,8 % и другим известным причинам инсульта в 26,8 % случаев [36].

В проведенных исследованиях отмечен широкий диапазон причин, вызывающих инсульт в молодом возрасте, которые различаются в разных странах и в разных центрах. Большинство работ указывают, что криптогенный инсульт встречается в 24–36 % случаев [33, 37, 38].

В недавно опубликованных данных, где в исследование были включены 110 пациентов, большинство из которых составляли мужчины (60,9 %; соотношение 1,6 : 1) [8]. В исследованной нами группе основными факторами риска развития ИИ были АГ (75,6 %), курение (70 %), атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы (МАГ) и дислипидемия (68,5 %). Схожие результаты представлены и другими авторами. Так, F. J. González-Gómez с соавт. показали, что большинство их пациентов имели сердечно-сосудистые факторы риска. Курение является наиболее распространенным фактором риска (56,4 %), далее следуют АГ (50 %), дислипидемии

(42,7%), ожирение (33%), сахарный диабет (18,2%) и кардиоэмболии (12,7%) [8].

Кардиоэмболический подтип встречается чаще у женщин в связи с более частым наличием у них фибрилляции предсердий, в то время как атеросклеротический подтип чаще встречается у мужчин [22, 39]. По нашим результатам, среди обследованных пациентов чаще наблюдались атеротромботический подтип (46,7%), несколько реже лакунарный (25,6%) и в единичных случаях кардиоэмболический подтип (4,5%), так как мерцательная аритмия была только у трех мужчин в молодом возрасте. В то же время атеросклеротическое поражение МАГ различной степени выраженности встречалось практически у половины пациентов ($n = 44$; 48,9%). Сочетание АГ и курения отмечалось в 52,2% ($n = 47$), атеросклеротического поражения МАГ и курения в 45,5% случаев ($n = 41$). Индекс массы тела был повышен у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта (среднее значение 27,2), что указывает на наличие еще одного фактора риска развития ИИ. Оба таких фактора риска, как сахарный диабет и метаболический синдром, способны увеличивать риск развития ИИ и у мужчин, и у женщин [40, 41].

В результате проведенных по всему миру исследований была установлена зависимость атеросклеротического поражения от расы [42], пола [43], повышения артериального давления [44], увеличения в крови концентрации апополипротеидов, снижения липопротеидов низкой плотности в сыворотке [45] и др. факторов. У пациентов с атеротромботическим подтипом наблюдались АБ преимущественно однородные эхопозитивные — плотные гомогенные (33,3%), реже неоднородные преимущественно эхопозитивные — эхогенные (плотные) неоднородные (23,8%) и кальцинированные АБ (19,1%). Степень стеноза варьировала от 45 до 70%. В 23,8% случаев определялась окклюзия сосуда. Размеры АБ варьировали от $9,3 \times 6,0$ до $19,0 \times 3,5$ мм. Подобная закономерность распространенности бля-

шек в крупных артериях у мужского населения разных стран отмечена в целом ряде работ еще до развития у них ИИ [46, 47, 48, 49]. По результатам различных исследований, у курящих людей отмечается более распространенное атеросклеротическое поражение аорты, коронарных артерий и брюшной аорты в сравнении с некурящими пациентами [42]. По данным исследования, проведенного J. P. Strong с соавт., бляшки у курящих пациентов отличались более плотной волокнистой покрышкой в сравнении с АБ у некурящих пациентов [50], что также выявлено в нашем исследовании. Также нами показано, что у мужчин молодого возраста с атеротромботическим ИИ имелись более высокие показатели общего холестерина и триглицеридов и снижение концентрации ЛПВП. В группе пациентов с лакунарным подтипом также отмечалось атеросклеротическое поражение МАГ, которое проявлялось преимущественно фиброинтимальной гиперплазией комплекса интима-медиа $1,02 \pm 0,21$ мм.

Заключение

В Ярославской области средний возраст развития ИИ у мужчин молодого возраста составляет $38,9 \pm 4,9$ года. Повторные ИИ у мужчин молодого возраста наблюдаются в 30% случаев. Основными подтипами ИИ у мужчин молодого возраста являются атеротромботический (46,7%), лакунарный (25,6%) и неуточненный (17,6%). Основными факторами риска развития ИИ были АГ (75,6%), курение (70%), атеросклеротическое поражение МАГ и дислипидемия (68,5%). Основными факторами, оказывающими наибольшее влияние на выраженность атеросклеротического поражения у пациентов молодого возраста, были курение, особенно в сочетании с гиперхолестеринемией, и наличие АГ. Таким образом, при обследовании пациентов, особенно курящих мужчин, в возрасте старше 18 лет с высоким уровнем общего холестерина, а также наличием АГ целесообразно проводить оценку структурно-функционального состояния магистральных артерий головы.

Взаимодействие биологического пола с физиологическими, генетическими составляющими, образом жизни, и учет других факторов риска развития инсульта могут выявить более эффективные стратегии его профилактики [51, 52, 53, 54, 55].

Список литературы

1. WHO. The Top 10 Causes of Death. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2011. The 10 leading causes of death by broad income group, 2008.
2. WHO. The World Health Report 2002 — Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2002. Educ. Health (Abingdon). 2003; 16 (2): 230.
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123 (4): e18-e209.
4. Gall S.L., Tran P.L., Martin K. et al. Sex differences in long-term outcomes after stroke: functional outcomes, handicap, and quality of life. *Stroke*. 2012; 43 (7): 1982–7.
5. Manolio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L. et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996; 27: 1479–1486.
6. Kleindorfer D., Broderick J., Khoury J. et al. The changing incidence and case-fatality of stroke in the 1990s: a population-based study. *Stroke*. 2006; 37 (10): 2473–2478.
7. Putaala J., Metso A.J., Metso T.M. et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009; 40 (4): 1195–203.
8. González-Gómez F.J., Pérez-Torre P., DeFelipe A. et al. Stroke in young adults: Incidence rate, risk factors, treatment and prognosis. *Rev. Clin. Esp.* 2016 Jun 10. pii: S0014-2565(16)30081-9. doi: 10.1016/j.rce.2016.05.008.
9. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics — 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117: e25–146.
10. Turtzo L.C., McCullough L.D. Sex-specific responses to stroke. *Future Neurol*. 2010; 5: 47–59.
11. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J. et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999; 99: 1465–72.
12. Armstrong-Wells J., Johnston S.C., Wu Y.W. et al. Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the Kaiser Pediatric Stroke Study. *Pediatrics*. 2009; 123 (3): 823–8.
13. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. et al. Arterial ischemic stroke and cerebral

- venous thrombosis in children: a 12-year Argentinean registry. *Acta Haematol.* 2006; 115 (3-4): 180-185.
14. Golomb M.R., Dick P.T., MacGregor D.L. et al. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *J. Child Neurol.* 2004; 19 (7): 493-497.
 15. Golomb M.R., Fullerton H.J., Nowak-Gottl U., Deveber G.; International Pediatric Stroke Study Group. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study. *Stroke.* 2009; 40 (1): 52-7.
 16. Raju T. N., Nelson K. B., Ferriero D., Lynch J. K. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics.* 2007; 120 (3): 609-616.
 17. Salih M. A., Abdel-Gader A. G., Al-Jarallah A. A. et al. Stroke in Saudi children. *Epidemiology, clinical features and risk factors.* *Saudi Med. J.* 2006; 27 (1): 12-20.
 18. Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al. European BIOMED Study of Stroke Care Group. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke.* 2003; 34: 1114-19.
 19. Holroyd-Leduc J. M., Kapral M. K., Austin P. C., Tu J. V. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke patients. *Stroke.* 2000; 31: 1833-37.
 20. Kapral M. K., Fang J., Hill M. D. et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke.* 2005; 36: 809-14.
 21. Niewada M., Kobayashi A., Sandercock P. A. et al. International Stroke Trial Collaborative Group. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology.* 2005; 24: 123-28.
 22. Roquer J., Campello A. R., Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke.* 2003; 34: 1581-85.
 23. Arboix A., Oliveres M., Garcia-Eroles L. et al. Acute cerebrovascular disease in women. *Eur. Neurol.* 2001; 45: 199-205.
 24. Gray L. J., Sprigg N., Bath P. M. et al. TAIST Investigators. Sex differences in quality of life in stroke survivors: data from the tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST) *Stroke.* 2007; 38: 2960-64.
 25. Kolominsky-Rabas P. L., Weber M., Gefeller O. et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria — incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 2001; 32: 2735-40.
 26. Group SCotPHSR. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321 (3): 129-135.
 27. Ridker P. M., Cook N. R., Lee I. M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (13): 1293-1304.
 28. Berger J. S., Roncaglioli M. C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295 (3): 306-313.
 29. Zuern C. S., Lindemann S., Gawaz M. Platelet function and response to aspirin: gender-specific features and implications for female thrombotic risk and management. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009; 35 (3): 295-306.
 30. Gray-Weale A. C., Graham J. C., Burnett J. R. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J. Cardiovasc. Surg.* 1988; 29 (6): 676-81.
 31. Haapaniemi H., Hillbom M., Juvela S. Life-style-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke.* 1997; 28: 26-30.
 32. Kittner S. J., McCarter R. J., Sherwin R. W. et al. Black-white differences in stroke risk among young adults. *Stroke.* 1993; 24 (1): 1-3-5.
 33. Kittner S. J., Stern B. J., Wozniak M. et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology.* 1998; 50: 890-4.
 34. Appelros P., Stegmayr B., Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009; 40 (4): 1082-90.
 35. Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993; 24 (1): 35-41.
 36. Kwon S. U., Kim J. S., Lee J. H., Lee M. C. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol. Scand.* 2000; 101: 19-24.
 37. Lee T. H., Hsu W. C., Chen C. J., Chen S. T. Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. *Stroke.* 2002; 33: 1950-5.
 38. Nedeltchev K., der Maur T. A., Georgiadis D. et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76: 191-5.
 39. Förster A., Gass A., Kern R. et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke.* 2009; 40 (7): 2428-32.
 40. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006; 119: 812-19.
 41. Kannel W. B., McGee D. L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979; 241: 2035-38.
 42. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990; 264 (23): 3018-24.
 43. Wissler R. W., Vesselinovitch D. An update on the pathogenesis of atherosclerosis (principles of prevention, intervention, retardation, and regression). *Hawaii Med. J.* 1990; 49 (7): 237-40.
 44. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337 (8752): 1235-43.
 45. Volkow N. D., Mullani N., Gould K. L. et al. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br. J. Psychiatry.* 1988; 152: 641-8.
 46. Кузьмина Л. П., Тарасов А. А., Хайбулина А. З. Клинико-биохимические изменения при воздействии производственных стресс-факторов у шахтеров-угольщиков. *Медицина труда и промышленная экология* 2001; (8): 42-5.
 47. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoproteins of plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18 (6): 499-502.
 48. McGill H. C. Jr., McMahan C. A., Malcom G. T. et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17 (1): 95-106.
 49. Persson J., Stavenow L., Wikstrand J. et al. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler. Thromb.* 1992; 12 (2): 261-6.
 50. Strong J. P. Natural history and risk factors for early human atherogenesis. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Clin. Chem.* 1995; 41 (1): 134-8.
 51. Пизова Н. В. Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2014; 2: 62-69.
 52. Пизов Н. А., Пизова Н. В. Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016; 8 (1): 90-95.
 53. Пизова Н. В. Острые нарушения мозгового кровообращения у лиц с недифференцированными дисплазиями соединительной ткани в молодом возрасте. *Невроныс* 2015; 6 (9): 5-9.
 54. Пизова Н. В., Дружинин Д. С. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов молодого возраста. *Клиницист.* 2014; 1: 28-34.
 55. Пизова Н. В. Наследственные тромбофилии и инсульт. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова,* 2013; 8 (113): 76-81.



SUNCT-синдром. От клинической диагностики к возможности эффективной терапии

Е. В. Пархоменко, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО¹

С. Э. Нартов, врач-невролог²

А. Н. Баринов, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии с.н.с. НИО неврологии НИЦ³

Д. Ю. Карпов, к.м.н., директор², зав. первичным нейрососудистым отделением КГБУЗ «ГБ № 5», г. Барнаул

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

²ООО «Нейроклиника Карпова», г. Барнаул

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

SUNCT-syndrome. From clinical diagnosis to effective treatment

E. V. Parkhomenko, S. E. Nartov, A. N. Barinov, D. Yu. Karpov

Altai State Medical University, Barnaul; Karpov's Neuroclinic Co., Barnaul; First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Russia

Резюме

В статье рассматриваются классификация, диагностические критерии, клинические особенности и дифференциальная диагностика SUNCT-синдрома. Представлены рекомендации по ведению пациентов с SUNCT-синдромом в соответствии с современными мировыми представлениями о патогенезе и лечении данного заболевания. Приводится клинический пример типичного больного.

Ключевые слова: первичные головные боли, SUNCT, SUNA, лечение.

Summary

The article deals with classification, diagnostic criteria, clinical features and differential diagnosis of SUNCT-syndrome. Recommendations for management of patients with SUNCT-syndrome in accordance with the modern international concepts of pathogenesis and treatment of this disease are given. We present a clinical example of a typical patient.

Key words: primary headache disorders, SUNCT, SUNA, treatment.



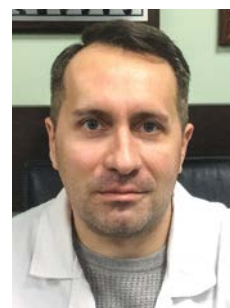
Е. В. Пархоменко



С. Э. Нартов



А. Н. Баринов



Д. Ю. Карпов

Головные боли с вегетативными проявлениями часто является тем камнем преткновения, о который разбиваются всякие надежды врачей и пациентов об избавлении от страданий.

Дифференциальная диагностика тригеминальных вегетативных (автономных) цефалгий является трудной задачей, в связи со схожестью клинических проявлений, а выявление конкретной нозологии — это ключ к успеху специфической терапии, которая может быть неэффективна при других формах головной боли.

Классификация тригеминальных вегетативных цефалгий

Тригеминальные вегетативные цефалгии (ТВЦ) характеризуются односторонними головными болями короткой продолжительности, которые сопровождаются инсультальными вегетативными проявлениями [1]. ТВЦ отличаются от других форм первичных головных болей — мигрени и головной боли напряжения

такими особенностями, как относительная непродолжительность и высокая интенсивность головной боли, а также симптомы парасимпатической дисфункции (слезотечение, инъектирование конъюнктивы, ринорея, заложенность носа) и симпатической дисфункции (птоз, миоз, парциальный синдром Горнера).

Международная классификация расстройств, сопровождающихся головной болью, третье издание, бета-версия (МКГБ-3-бета, 2013) выделяет следующие формы ТВЦ: пучковая головная боль, пароксизмальная гемикрания, гемикрания континуа (*hemicrania continua*), возможная тригеминальная вегетативная цефалгия, а также кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли (Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing, SUNCT), которые являются основной темой данной публикации. Эти синдромы отличаются по длительности, частоте и ритмичности приступов, интенсивности боли и вегетативных симптомов (табл. 1).

Название SUNCT-синдрома (кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъектированием конъюнктивы и слезотечением) включает его типичные клинические проявления.

Эта форма первичной головной боли встречается редко, распространенность ее составляет 6,6 на 100 тысяч, а заболеваемость — 1,2 случая на 100 тысяч человек в год [2]. Соотношение случаев SUNCT у мужчин и женщин составляет 1 : 4 [3], а обычный возраст начала заболевания — 35–65 лет.

Историческая справка

SUNCT впервые был описан норвежским исследователем О. Sjaastad еще в 1978 году [4]. Тем не менее нозологическая самостоятельность этого синдрома длительное время считалась дискуссионной из-за недостаточно четких диагностических критериев [5], этот синдром не вошел в перечень головных и лицевых болей Международной классификации первого издания 1988 года [6]. Только в 2003 году Международная классификация головных болей второго издания включила SUNCT-синдром в третью часть классификации в рубрику «Кластерная головная боль и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии», были сформулированы диагностические критерии [7].

В МКГБ-3-бета (2013) феноменология SUNCT-синдрома существенно дополнилась. Согласно определениям этой классификации кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли (КОНГБ) включают в себя два подтипа:

1. кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъектированием конъюнктивы и слезотечением (КОНКБ) (Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing, SUNCT);
2. кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли с краниальными вегетативными симптомами (Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with cranial Autonomic symptoms, SUNA).

Диагностические критерии КОНГБ (МКГБ-3-бета, 2013)

Описание

Приступы умеренной или тяжелой строго односторонней головной боли продолжительностью несколько секунд или минут, возникающей по крайней мере один раз в сутки и, как правило, ассоциирующейся с выраженным слезотечением и покраснением ипсилатерального глаза.

Диагностические критерии

- А. Как минимум 20 приступов, отвечающих критериям В–D.
- В. Умеренная или тяжелая односторонняя головная боль орбитальной, супраорбитальной, височной локализации и (или) в других зонах тригеминальной иннервации продолжительностью в течение 1–600 с по типу одиночных уколов, серии уколов или имеющей пилообразный паттерн боли.

С. По меньшей мере один из следующих краниальных вегетативных симптомов или признаков, ипсилатеральных к боли:

1. инъектирование конъюнктивы и (или) слезотечение;
2. заложенность носа и (или) ринорея;
3. отечность века;
4. потливость лба и лица;
5. гиперемия лба и лица;
6. ощущение заложенности в ухе;
7. миоз и (или) птоз.

D. Приступы возникают с частотой по крайней мере один раз в день более половины времени активного периода заболевания.

E. Нет более подходящего соответствия с другим диагнозом МКГБ-3.

SUNCT может быть одним из вариантов SUNA, хотя это, видимо, требует дальнейшего изучения. Между тем в настоящее время каждый из них все еще классифицируется как отдельный подтип КОНГБ.

SUNCT и SUNA обычно имеют триггеры (механическое раздражение в зоне иннервации тройничного нерва) или могут быть спонтанными [8] без рефрактерного периода в отличие от невралгии тройничного нерва, при которой боль обычно имеет рефрактерный период после каждой атаки.

В МКГБ-3-бета для каждого подтипа КОНГБ имеются диагностические критерии.

3.3.1 Диагностические критерии SUNCT (кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъектированием конъюнктивы и слезотечением):

- А. приступы, отвечающие критериям КОНГБ;
- В. сочетание инъекции конъюнктивы и слезотечения.

Данные литературы свидетельствуют, что чаще всего SUNCT имитируют поражения в задней черепной ямке. Описаны сочетания SUNCT с невралгией тройничного нерва, в таком случае выставляются оба диагноза. Дифференциальная диагностика этих двух заболеваний довольно сложна [1, 7].

3.3.1.1 Эпизодический SUNCT

Приступы SUNCT, возникающие в срок от семи дней до одного года, с ремиссиями, свободными от боли, продолжительностью от одного месяца и более.

Диагностические критерии:

- А. приступы, отвечающие критериям для SUNCT;
- В. не менее двух приступов продолжительностью от семи дней до одного года, разделенных ремиссией от одного месяца и более.

3.3.1.2 Хронический SUNCT

Атаки SUNCT, возникающие в течение более чем одного года без ремиссии или периоды ремиссии продолжительностью менее одного месяца.

Диагностические критерии:

- А. приступы, отвечающие критериям для SUNCT;

Таблица 1

Дифференциальная диагностика SUNCT-синдрома со сходными клиническими синдромами (тригеминальными вегетативным цефалгиями)

Характеристики	Кластерная головная боль	Пароксизмальная гемикрания	SUNCT-синдром	Гемикрания континуа
Эпидемиология				
Пол (мужчины : женщины)	3 : 1	1 : 2	8 : 1	1 : 1,6
Распространенность, %	0,9	0,02	Очень редко	Очень редко
Возраст больных к периоду начала заболевания, лет	20–30	20–40	20–50	30
Характеристика болевого синдрома				
Особенность	Жгучая, пульсирующая, сверляющая	Острая, пульсирующая	Прокалывающая, пульсирующая	Острая постоянная
Интенсивность	Очень выраженная	Очень выраженная / выраженная	Выраженная / умеренная	Умеренная / выраженная
Локализация	Периорбитально	Глазница, висок	Глазница, висок	Глазница, висок
Длительность атаки	15–180 мин.	2–45 мин.	5–240 с	Нет
Частота атак, в день	1–10	1–40	3–200	
Триггеры	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют	Отсутствуют
Периоды ремиссии	Более 1 мес. (эпизодическая форма) Менее 1 мес. (хроническая форма)	1 мес.— несколько лет	1 нед.— годы	Отсутствуют
Вегетативные симптомы	Очень часто	Очень часто	Часто	Часто
Циркадианная ритмичность	Нечасто	Редко	Нет	Нет
Провоцирующий фактор: алкоголь	Очень часто	Нечасто	Редко	Часто
Лечение				
Индометацин	Нет	Очень часто	Нет	Очень часто
Кислород	Часто	Нет	Нет	Нет
Суматриптан	Очень часто	Нечасто	Редко	Нет

Примечание: таблица составлена с использованием данных литературы [3, 10].

В. приступы возникают без периода ремиссии или с ремиссиями продолжительностью менее одного месяца в течение как минимум одного года.

3.3.2 Диагностические критерии SUNA (кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли с краниальными вегетативными симптомами):

- А. приступы, отвечающие критериям КОНГБ;
В. отмечается только один симптом (инъекционное конъюнктивы, слезотечение) или нет ни одного из этих симптомов;

3.3.2.1 Эпизодический SUNA

Приступы SUNA, возникающие в срок от семи дней до одного года с ремиссиями, свободными от боли, продолжительностью от одного месяца и более.

Диагностические критерии:

- А. приступы, отвечающие критериям для SUNA;
В. не менее двух приступов продолжительностью от семи дней до одного года, разделенных ремиссией от одного месяца и более.

3.3.2.2 Хронический SUNA

Атаки SUNA, возникающие в течение более чем одного года без ремиссии или периоды ремиссии продолжительностью менее одного месяца.

Диагностические критерии:

- А. приступы, отвечающие критериям для SUNA;
В. приступы возникают без периода ремиссии или с ремиссиями продолжительностью менее одного месяца в течение как минимум одного года.

Помимо диагностических критериев МКГБ-3-бета, в научной литературе упоминаются различные клинические особенности SUNCT-синдрома. Приступ головной боли начинается внезапно, достигая максимальной интенсивности за 2–3 с. Высокая интенсивность боли сохраняется на протяжении всего приступа, и так же внезапно боль заканчивается. В 23 % случаев боль описывается пациентами как непереносимая, лишь у 14 % пациентов боль умеренного характера. Продолжительность приступов при SUNCT-синдроме значительно варьирует. Анализ данных литературы показывает, что при SUNCT-синдроме могут встречаться три основных по длительности типа приступов: относительно короткие (длится менее 5 с или от 5 до 120 с), длительные (более 120 с) и продолжительные интермиттирующие с наличием фоновой головной боли. Как правило, болевой приступ продолжительнее, чем при тригеминальной невралгии, но короче, чем при кластерной головной боли. Атаки обычно носят строго односторонний характер без смены сторон, а их средняя частота составляет 60 в день (3–200 в сутки). Характерная

для SUNCT строго односторонняя цефалгия нередко провоцируется прикосновением, речью или жеванием, чаще наблюдаются правосторонние приступы. Боль носит невралгический характер, описывается как острая колющая, прокалывающая, по типу прохождения электрического тока, жгучая. Атаки SUNCT-синдрома часто возникают утром и поздно вечером, в 2 % случаев в ночное время [9]. Приступы нередко провоцируются движениями головой, жеванием, кашлем, раздражением кожных триггерных зон в области лица. Практически в 100 % случаев атака при SUNCT-синдроме сопровождается конъюнктивальной инъектированностью, в 95 % слезотечением, в 55 % ринореей, в 44 % заложенностью носа, в 30 % случаев отеком века. Конъюнктивальная инъектированность обычно возникает быстро, через 1–2 с после возникновения боли, а ринорея, наоборот, носит отсроченный характер и возникает относительно поздно в течение приступа. В некоторых атаках боль может становиться непереносимой, поэтому пациенты не могут находиться в состоянии покоя, а пребывают в состоянии двигательного возбуждения. SUNCT-синдром может протекать в виде эпизодической и хронической форм, но у большинства больных отмечается эпизодическое течение. Симптоматический период длится от нескольких дней до нескольких месяцев. Продолжительность ремиссии обычно составляет несколько месяцев, но ремиссии могут варьировать от одной недели до нескольких лет. У 28 % пациентов заболевание носит хронический характер с симптоматическим периодом длительностью более одного года.

Патогенез SUNCT-синдрома

В настоящее время полного понимания природы SUNCT нет. Этот синдром представляет собой первичную головную боль, хотя подобные проявления могут быть ассоциированы с поражением в области задней черепной ямки, инсультом, черепно-мозговой травмой, артерио-венозными мальформациями, диссекцией позвоночной артерии, нейрофиброматозом, опухолью гипофиза [1, 7, 10, 11]. С целью дифференциальной диагностики SUNCT-синдрома с вторичной цефалгией необходимо тщательное клиническое обследование с обязательным нейровизуализационным исследованием.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ТВЦ, лишь частично поняты. Согласно последним исследованиям, были выдвинуты несколько гипотез, в том числе с участием вазомоторных механизмов, воспаления, иммунных реакций, дисфункцией гипоталамо-гипофизарной и вегетативной нервной систем, с вовлечением центральной и периферической нейромодуляции. Возможно, эти процессы также могут быть связаны между собой [12]. Купирование приступов головной боли на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов (бромкриптин, каберголин) наводит на мысль об участии гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе данного заболевания [13, 14]. Cohen [8] с использованием функциональной нейровизуализации выявил повышенную активность гипоталамуса во время приступа, уровень активации этого центра был связан с интенсивностью боли. Из девяти обследованных больных

с SUNCT-синдромом у пяти отмечалась двусторонняя активация гипоталамуса, в то время как у двух пациентов выявлена активация на стороне контралатеральной к боли. Это привело к предположению, что гипоталамус является центральным генератором тригеминальных вегетативных цефалгий. Задняя зона гипоталамуса получает информацию от тройничного нерва посредством прямого тригеминально-гипоталамического пути, а прямая электрическая или химическая стимуляция области задней части гипоталамуса модулирует активность каудального ядра тройничного нерва. Это объясняет, почему стимуляция гипоталамуса может восстановить модуляцию каудального ядра тройничного нерва, предотвращая активацию тригеминального рефлекса, который, как считается, ответственен за возникновение боли и вегетативных проявлений [10]. На основании этих наблюдений глубокая стимуляция мозга в настоящее время стала применяться в качестве стратегии лечения в тяжелых случаях заболевания, резистентных к медикаментозной терапии. Этот метод применяется чаще в случае кластерной головной боли, хотя он также начинает находить применение при SUNCT-синдроме [10].

Вегетативная дисфункция при SUNCT-синдроме может иметь свои особенности, отличные от других форм ТВЦ или невралгии тройничного нерва. По данным Ottar Sjaastad (1992), Juan A. Pareja, Ottar Sjaastad (1996) [15], в иктальном периоде отмечается повышение внутриглазного давления, а также повышение температуры роговицы ипсилатерально. Исследователями был сделан вывод, что данные изменения являются вторичными вследствие сосудистых изменений (дилатации артериол). Hardy с соавт. в 1989 году при невралгии тройничного нерва выявили противоположные данные: более низкую температуру лица на стороне боли, чем на асимптомной стороне. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о локальном гипергидрозе в области лба на ипсилатеральной стороне во время приступа (Kruszewski et al., 1993). Этот феномен можно объяснить эффектом стимуляции рефлекторных дуг потоотделения в иктальном периоде. Из других показателей организма: во время атаки происходят повышение артериального давления, гипервентиляция.

По данным транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга было установлено, что в момент приступов SUNCT на стороне боли отмечается достоверное снижение средней скорости кровотока в средних мозговых артериях с последующей нормализацией в межприступном периоде [16].

Лечение SUNCT-синдрома

В настоящее время не существует данных исследований, которые бы позволяли обсуждать специфическую терапию SUNCT-синдрома. На данный момент рекомендации по фармакологическому лечению SUNCT-синдрома основаны на руководствах по лечению ТВЦ, учитывая существующие общие механизмы всей этой группы цефалгий (табл. 2, 3 [17, 18]).

Существующие рекомендации базируются на анализе ретроспективных данных и описаниях отдельных клинических случаев. По данным литературы, среди всех пре-

Таблица 2
Лечение различных форм тригеминальных цефалгий

	Кластерная головная боль	Пароксизмальная гемикрания	SUNCT / SUNA	Гемикрания континуа
Купирование приступов	Ингаляции кислородом Суматриптан (подкожное введение) Суматриптан (интраназально)	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта
Краткосрочная профилактическая терапия	Преднизолон	Нет эффекта	Внутривенное введение лидокаина	Нет эффекта
Профилактическая терапия				
Индометацин	Нет эффекта	Выраженный эффект	Нет эффекта	Выраженный эффект
Верапамил	Выраженный эффект	Возможный эффект	Нет эффекта	Возможный эффект / нет эффекта
Другие антагонисты кальциевых каналов	Нет эффекта	Возможный эффект	Нет эффекта	Нет эффекта
Топирамат	Умеренный эффект	Возможный эффект	Возможный эффект	Возможный эффект
Препараты лития	Умеренный эффект	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта
Ламотриджин	Нет эффекта	Нет эффекта	Выраженный эффект	Нет эффекта
Габапентин	Нет эффекта	Нет эффекта	Умеренный эффект	Возможный эффект
Амитриптилин	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта	Возможный эффект
Немедикаментозные методы				
Лечебно-медикаментозная блокада большого затылочного нерва (2% лидокаин 2мл + метилпреднизолон 80 мг)	Умеренный эффект	Возможный эффект / нет эффекта	Умеренный эффект	Умеренный эффект
Стимуляция затылочного нерва	Умеренный эффект	Возможный эффект	Умеренный эффект	Умеренный эффект

паратов, которые можно использовать для лечения SUNCT-синдрома, самая высокая вероятность положительного эффекта предполагается у блокатора потенциалзависимых натриевых каналов ламотриджина, применение которого в дозе не менее 100 мг рассматривается как терапия первой линии [3]. В исследовании Cohen A. (2007) диапазон суточной дозы ламотриджина составлял от 25 до 600 мг, что позволило достичь умеренного и хорошего эффекта у 68 % больных SUNCT-синдромом и у 25 % пациентов с SUNA-синдромом [19].

В лечении SUNCT-синдрома эффективность также продемонстрировали топирамат [20–22], габапентин [23–25], окскарбазепин [26], верапамил [27], внутривенное введение лидокаина, стероиды, внутривенное введение фенитоина или их комбинации. Из-за тяжелой дезадаптации, сопряженной с этим заболеванием, в процессе подбора терапии эксперты настоятельно рекомендуют испытание всех обоснованных методов лечения.

При тяжелых приступах с целью купирования боли оправданно применение внутривенного введения лидокаина (1,3–3,3 мг/кг в час в течение 7–10 дней) [28].

Пероральное введение метилпреднизолона в течение 3–6 недель в дозе до 1 мг/кг эффективно в подавлении приступов SUNCT с эпизодической формой заболевания [29].

Согласно некоторым клиническим описаниям умеренной эффективностью обладает также локальное введение анестетиков. В литературе приводятся данные об эффективности лечебно-медикаментозных блокад крылонебного, верхнего шейного ганглия, а также большого затылочного

Таблица 3
Алгоритм медикаментозного лечения SUNCT и SUNA

	Лекарственные средства, дозы (максимально эффективные дозы)
1-я линия терапии	Lamotrigine (до 600 мг в сутки)
2-я линия терапии	Oxcarbazepine (до 2400 мг в сутки) Topiramate (до 700 мг в сутки) Duloxetine (30–120 мг в сутки)
3-я линия терапии	Carbamazepine (до 1600 мг в сутки) Gabapentin (до 3600 мг в сутки) Pregabalin (до 600 мг в сутки) Mexiletine (до 1,200 мг в сутки) Лидокаиновый пластырь (5%)
Кратковременная терапия	Внутривенное введение лидокаина (1,3–3,3 мг/кг/час, 7–10 дней) Лечебно-медикаментозная блокада большого затылочного нерва (метилпреднизолон 80 мг + лидокаин 2% 2 мл) Кортикостероиды перорально

нерва 2-процентным раствором лидокаина в сочетании с метилпреднизолоном [18]. Есть данные об успешном применении термокоагуляции тригеминального ганглия, ризиолиза и баллонной компрессии тригеминального нерва. В некоторых случаях эффективна стимуляция задней гипоталамической области [30]. Хирургические методы могут быть рекомендованы лишь в тяжелых инкурабельных случаях [31]. Хроническая стимуляция гипоталамуса в качестве альтернативы при резистентном болевом синдроме

должна рассматриваться как перспективное направление, однако требуется накопление дополнительной доказательной базы по данному вопросу. Кроме того, существуют отдельные публикации об эффективности ботулинического токсина типа А при SUNCT-синдроме [32, 33].

Собственное наблюдение пациента с SUNCT-синдромом

Пациент, пожилой мужчина 85 лет, пенсионер, житель сельской местности. Обратился с жалобами на исключительно одностороннюю слева головную боль височной и супраорбитальной локализации выраженной интенсивности (до восьми баллов по визуальной аналоговой шкале [ВАШ]). Характер боли: по типу кратковременных проколов продолжительностью до 2–3 с в виде серий приступов. Боли часто провоцировались прикосновением к левому виску и к коже левой супраорбитальной области, нередко возникали при умывании. Частота описываемых приступов до 50–60 раз в сутки на протяжении около двух лет, без ремиссий. Также больной жаловался на неустойчивость при ходьбе, снижение памяти и внимания, которые возникли на фоне увеличения дозы принимаемого карбамазепина до 800 мг в сутки, при этом препарат не влиял на интенсивность боли.

Из анамнеза известно, что описываемые симптомы отмечаются у пациента в течение пяти лет. Вначале приступы были редкими, спонтанными или провоцировались прикосновением к левому виску, при умывании. В течение последних двух лет головные боли участились, стали более продолжительными и интенсивными. Пациент наблюдается у невролога с диагнозом «невралгия тройничного нерва слева», принимает карбамазепин в дозе до 800 мг в сутки, который не эффективен, но отмечаются нежелательные реакции в виде нарушения постурального контроля, снижения когнитивных функций. Также больной самостоятельно принимал кеторолак и другие НПВС, которые не влияли на выраженность и частоту болей.

Из хронических заболеваний: эпизодический подъем артериального давления во время болевых приступов с последующей нормализацией АД в межприступном периоде. Антигипертензивную терапию до момента обращения в клинику пациент не получал. Травмы, операции, аллергические реакции, вредные привычки пациент отрицает.

Объективно. Пациент осмотрен в момент приступа боли. Больной астенического телосложения. Видимые кожные покровы туловища и конечностей без особенностей. На пациенте не по сезону надета шапка-ушанка (по словам пациента, она «защищает от боли»). Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД — 15 в минуту, SpO_2 — 97 %. АД — 180 / 90 мм рт. ст. ЧСС — 76 в минуту, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

Неврологический статус. Сознание ясное, пациент ориентирован в месте, времени, личности.

Когнитивные функции. Тест «пять слов»: непосредственное воспроизведение — пять слов, отсроченное воспроизведение — три слова и два с подсказкой (восемь баллов). Тест рисования часов с ошибками: неправильное

расположение цифр на циферблате, стрелки не обозначены, вместо этого время указано записью цифр (пять баллов). Глазные щели обычного размера, птоза нет. При осмотре лица отмечаются гипергидроз височной и лобной областей слева, инъекция конъюнктивы и слезотечение из левого глаза, отечность левого верхнего века, а также заложенность носа слева. Зрачки обычного размера и формы, симметричные, реакция зрачков снижена, симметричная, D = S. Конвергенция снижена. Движение глаз в полном объеме, замедленность плавных следящих движений в обе стороны. Нистагм отсутствует. Вестибулоокулярный рефлекс в норме. Лицо симметричное. Чувствительность на лице сохранена, при прикосновении к левой височной и надглазничной областям и точке выхода первой ветви тройничного нерва слева резкая болезненность с провокацией приступа боли со слезотечением и инъекцией конъюнктивы левого глаза. Открывание рта безболезненно, признаков гипертрофии и болезненности жевательной мускулатуры нет. Слух при камертоновой пробе не нарушен. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Рефлексы орального автоматизма. Сила мышц пять баллов, D = S, верхних и нижних конечностей. Сухожильные рефлексы снижены, с ахилловых сухожилий отсутствуют. Поверхностная и глубокая чувствительность конечностей и туловища не нарушена, за исключением снижения вибрационной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей. Патологические пирамидные, менингеальные знаки не определяются. Легкий постурально-кинетический симметричный тремор верхних конечностей. В позе Ромберга с закрытыми глазами умеренная неустойчивость. Походка с широкой базой, с небольшой неустойчивостью, без использования опоры или посторонней помощи.

С целью дифференциальной диагностики и уточнения диагноза применены дополнительные методы исследования. Магнитно-резонансная томография головного мозга: МР-картина смешанной заместительной гидроцефалии. Очаговые изменения вещества головного мозга дистрофического (дисциркуляторного) и постишемического характера (согласно шкале Fazekas III степени). Атрофические изменения вещества головного мозга (согласно шкале GCA II степени). Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: Признаки атеросклероза сонных артерий: увеличение ТИМ до 1,2 мм, нестабильные (гетерогенные, гиперэхогенные) атеросклеротические бляшки в синусах общих сонных артерий с обеих сторон, осложненные кровоизлияниями, кальцинацией и изъязвлениями, без локального нарушения гемодинамики, стеноз справа до 26 %, слева до 44 %. Правая позвоночная артерия малого диаметра. S-образная извитость внутренних сонных артерий с обеих сторон с локальными нарушениями гемодинамики. S-образное нарушение хода правой позвоночной артерии в сегменте V1 с локальными нарушениями гемодинамики. Асимметрия линейной скорости кровотока по позвоночным артериям со снижением слева на экстракраниальном уровне D > S на 48 %. Повышение сосудистого сопротивления в бассейне позвоночных артерий с обеих сторон на интракраниальном уровне. Признаки церебральной венозной дисфункции.

Общий анализ крови: пониженное содержание эритроцитов до $3,8 \times 10^{12}$ /л, снижение гемоглобина до 114 г/л, остальные показатели, в том числе и СОЭ, в пределах нормы. Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, альбумин, билирубин, креатинин, глюкоза, общий белок, мочевины, мочевая кислота, фибриноген, С-реактивный белок, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП — все показатели в пределах нормы.

Пациент обследован окулистом, заключение: перезревшая катаракта ОУ, ангиопатия сетчатки ОУ. Внутриглазное давление в пределах нормы.

Основной диагноз: хронический SUNCT-синдром. Сопутствующий диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия II степени на фоне гипертонической болезни III степени очень высокого риска и атеросклероза сосудов головного мозга. Умеренное когнитивное расстройство.

Пациенту последовательно подбиралась терапия различными препаратами, которые потенциально могли быть эффективны для купирования болевого синдрома, с титрацией до максимально переносимой дозы: индометацин 150 мг в сутки, окскарбазепин 900 мг в сутки, габапентин 2400 мг в сутки, но они не были эффективны так же, как карбамазепин. После назначения ламотриджина с постепенной титрацией до 100 мг в сутки отмечалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности (до трех баллов по ВАШ), продолжительности и снижения количества приступов головной боли до 3–5 в день, что значительно улучшило качество жизни больного. При этом переносимость терапии была хорошей, нежелательных явлений не было. Пациенту было рекомендовано продолжить прием ламотриджина с профилактической целью. Проводилась терапия сопутствующей патологии: ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки, индапамид 2,5 мг в сутки, аторвастатин 20 мг в сутки, диета с ограничением животных жиров и соли.

Обсуждение. У пациента отмечалась типичная клиническая картина SUNCT-синдрома. Обращают на себя внимание ключевые диагностические признаки: специфический характер болевого синдрома (в виде серии проколов, отсутствие рефрактерного периода, наличие триггерных зон), локализация (супраорбитальная височная) и самое главное — ипсилатеральные вегетативные проявления — сочетание инъекции конъюнктивы и слезотечения, что является определяющими диагностическими критериями SUNCT-синдрома. В случае SUNA данное сочетание не отмечается, или симптомы проявляются изолированно, при невралгии тройничного нерва вегетативные симптомы, как правило, отсутствуют или слабо выражены. Кроме того, у больного отмечались и другие автономные расстройства: потливость лба, отечность века, заложенность носа на стороне боли, подъем артериального давления, что также может отмечаться при SUNCT-синдроме, как это было указано выше. По результатам клинического и дополнительных методов исследования нет данных, которые могли бы быть основанием для установки альтернативного диагноза вторичной головной боли.

При диагностике SUNCT-синдрома могут возникать объективные трудности. Во-первых, это связано с редкой

встречаемостью данного синдрома. Во-вторых, это сложности при дифференциальной диагностике с заболеваниями со схожими клиническими проявлениями (невралгия тройничного нерва, кластерная головная боль, гемикrania континуа, пароксизмальная гемикrania, первичная колющая боль, вторичная головная боль, височный артериит, глаукома и т.д.). Этот клинический случай демонстрирует целесообразность дифференциального подхода при курации больных со строго односторонней головной болью, сопровождающейся вегетативными проявлениями, что способствует проведению эффективной специфической терапии.

SUNCT-синдром — это новая нозология, требующая дальнейшего изучения. Остается открытым очень важный вопрос взаимосвязи тригеминальных вегетативных цефалгий между собой. Совершенно очевидно, что это первичные головные боли со схожими вегетативными проявлениями и различным ответом на терапию ряда специфических препаратов (отличающихся механизмами действия), а значит, каждая из тригеминальных вегетативных цефалгий имеет свои особенности патогенеза. Какую взаимосвязь имеют SUNCT и SUNA? В МКГБ-2 SUNCT-синдром вошел в раздел 3: «Кластерная головная боль и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии», тогда как критерии SUNA описываются в приложении МКГБ-2: (A3.3). В комментариях также указывается, что «существующее представление о 3.3. „Кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъекцией конъюнктивы и слезотечением (КОНКС или SUNCT)“ порождает некоторые проблемы».

Во-первых, название предполагает, что у всех пациентов цефалгические приступы должны сопровождаться инъекцией конъюнктивы и слезотечением. Возможно, что 3.3. SUNCT должен рассматриваться как подтип A3.3. SUNA, поскольку SUNA является более широким понятием.

Во-вторых, кратковременные атаки при SUNCT не всегда легко отличить от приступов 13.1. Невралгии тройничного нерва с вовлечением офтальмической ветви. Одним из различий может быть отсутствие при A3.3. SUNA рефрактерного периода при кожной стимуляции.

В-третьих, критерий частоты приступов при 3.3. SUNCT нельзя считать специфическим, так как разброс частоты атак очень велик.

Представленные критерии A3.3. SUNA (как формы, альтернативной 3.3. SUNCT) открыты для обсуждения и нуждаются в дальнейшем уточнении. Краниальные вегетативные симптомы являются определяющими в дифференциальной диагностике SUNA от невралгии первой ветви тройничного нерва» [7]. Таким образом, приоритет ранее отводился SUNA, как более широкому понятию, включающему все локальные ипсилатеральные вегетативные проявления, а не только сочетание инъекции конъюнктивы и слезотечения.

В МКГБ-3-бета ситуация меняется, появляется раздел 3.3. «Кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли (КОНГБ)» с двумя подтипами 3.3.1 SUNCT и 3.3.2 SUNA. Отличие в критериях заклю-

чается в том, что при SUNCT обязательно должно быть сочетание инъекции конъюнктивы и слезотечения, а при SUNA только один из названных симптомов или их отсутствие. При этом критерии для КОНГБ остаются для них обоих обязательными и общими [1]. По мнению Ottar Sjaastad, термин SUNA имеет множество контраргументов против своей самостоятельности, автор не видит необходимости в его выделении как отдельной нозологии [16].

В настоящее время не решена проблема терапии SUNCT-синдрома. Как уже было указано выше, на данный момент нет стопроцентно эффективных схем лечения этого синдрома. Терапия должна подбираться из круга потенциально эффективных препаратов в адекватных максимально переносимых дозировках. Приоритет следует отдавать ламотриджину как препарату первой линии.

По мнению Pareja J. с соавт., препаратом выбора для SUNCT-синдрома является ламотриджин, в то время как пациенты с SUNA-синдромом лучше реагируют на габапентин [34]. Неэффективность терапии карбамазепином в терапевтической дозировке при тригеминальной невралгии должна вызывать подозрение у клинициста на альтернативный диагноз — SUNCT-синдром, так же как и безуспешное лечение индометацином при кластерной головной боли, гемикрании континуа, пароксизмальной гемикрании, первичной колющей головной боли.

Для врача-невролога важно иметь четкие представления даже о редко встречающихся типах головной боли и быть информированным о принятых диагностических критериях, так как именно от этого зависят выбор лекарственного препарата и эффективность лечения. В таком свете трудно переоценить значение МКГБ, так как специалист может поставить только тот диагноз, о существовании которого он знает. Следует повторить прекрасный опыт русского перевода МКГБ-2, для МКГБ-3-бета, которая в настоящий момент времени является квинтэссенцией современных представлений о головной боли.

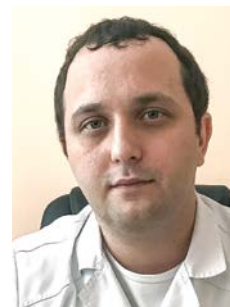
Список литературы

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). // *Cephalalgia*.— 2013, 33 (9).— P. 665–670.
2. Williams M. H., Broadley S. A. SUNCT and SUNA: clinical features and medical treatment. // *Journal of Clinical Neuroscience*.— 2008, 15 (5).— P. 526–534.
3. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических обществ. // 2-е издание.— 2012.— Издательский дом «АБВ-пресс».— С. 223–237.
4. Sjaastad O., Russell D., Horven I., Buanes U. Multiple neuralgiform, unilateral headache attacks associated with conjunctival injection and appearing in clusters: A nosological problem. // *Proc. Scand. Migraine Soc.*— 1978, 31.
5. Алексеев В. В., Строков И. А., Баринев А. Н., Подчуфарова Е. В. Клиническое наблюдение: Синдром SUNCT // *Медицина неотложных состояний*.— 2013, № 2 (49).— С. 193–197.
6. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorder, Cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. // *Cephalalgia*.— 1988, 8 (7).— P. 1–96.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache, 2nd edition. // *Cephalalgia*.— 2004, 24 (1).— P. 1–160.
8. Cohen A. S. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. // *Cephalalgia*.— 2007, 27.— P. 824–832.
9. Pareja J., Cuadrado M. SUNCT syndrome: an update. // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*.— 2005, 6 (4).— P. 591–599.
10. Cosme Gay-Escoda, Gemma Mayor-Subirana, Octavi Camps-Font, Leonardo Berini-Aytés SuncT syndrome. Report of a case and treatment update // *Journal of Clinical Experimental Dentistry*.— 2015, 7 (2).— P. 342–347.
11. Levy M. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. // *Brain*.— 2005, 128 (8).— P. 1921–1930.
12. Lambru G., Matharu M. S. Trigeminal autonomic cephalalgias: A review of recent diagnostic, therapeutic and pathophysiological developments. // *Annals of Indian Academy Neurology*.— 2012, 15 (1).— P. 51–61.
13. Massiou H., Launay J., Levy C., et al. SUNCT syndrome in two patients with prolactinomas and bromocriptine-induced attacks. // *Neurology*.— 2002, 58.— P. 1698–1699.
14. Kallestrup M., Kasch H., Sterby T., et al. Jørgensen Prolactinoma-associated headache and dopamine agonist treatment. // *Cephalalgia*.— 2014, 34 (7).— P. 493–502.
15. Pareja J., Sjaastad O. SUNCT Syndrome. A Clinical Review. // *Headache*.— 1997, 37 (4).— P. 195–202.
16. Sjaastad O., SUNCT syndrome: The materialization of a headache syndrome. // *Clinical Ophthalmology*.— 2008, 2 (3).— P. 533–543.
17. Cohen A. Trigeminal autonomic cephalalgias a diagnostic and therapeutic overview. // *ASNR, Headache Series*. 2014, 4.— P. 12–15.
18. Lambru G., Matharu M. S. SUNCT and SUNA: medical and surgical treatments. // *Neurological Sciences*.— 2013, 34 (1).— P. 75–81.
19. Cohen A. S. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. // *Cephalalgia*.— 2007, 27 (7).— P. 824–832.
20. Kuhn J., Vosskaemper M., Bewermeyer H. SUNCT syndrome: a possible bilateral case responding to topiramate. // *Neurology*.— 2005, 64.— P. 2159.
21. Rossi P., Cesarino F., Faroni J., et al. SUNCT syndrome successfully treated with topiramate: case reports. // *Cephalalgia*.— 2003, 23.— P. 998–1000.
22. Rossi P., Cesarino F., Faroni J., et al. SUNCT syndrome successfully treated with topiramate: case reports. // *Cephalalgia*.— 2003, 23.— P. 998–1000.
23. Hunt C. H., Dodick D. W., Bosch E. P. SUNCT responsive to gabapentin. // *Headache*.— 2002, 42.— P. 525–526.
24. Etemadifar M., Maghzi A., Ghasemi M., et al. Efficacy of gabapentin in the treatment of SUNCT syndrome. // *Cephalalgia*.— 2008, 28.— P. 1339–1342.
25. Porta-Etessam J., Enito-Leon J., Martinez-Salio A., Berbel A. Gabapentin in the treatment of SUNCT syndrome. // *Headache*.— 2002, 42.— P. 523–524.
26. Dora B. SUNCT syndrome with dramatic response to oxcarbazepine. // *Cephalalgia*.— 2006, 26.— P. 1171–1173.
27. Narbone M. C., Gangemi S., Abbate M. A case of SUNCT syndrome responsive to verapamil. // *Cephalalgia*.— 2005, 25.— P. 476–478.
28. Pareja J., Caballero V., Sjaastad O. SUNCT syndrome. // *Headache*.— 1996, 36 (10).— P. 622–624.
29. Trautinger A., Alkonyi B., Kovács N., et al. Methylprednisolone therapy for short-term prevention of SUNCT syndrome. // *Cephalalgia*.— 2010, 30 (6).— P. 735–739.
30. Leone M., Franzini A., D'Andrea G., et al. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. // *Ann. Neurol.*— 2005, 57.— P. 924–927.
31. Lyons M. K., Dodick D. W., Evidente V. G. Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation. // *Journal of neurosurgery*.— 2009, 10.— P. 279–281.
32. Zabalza R. J. Sustained response to botulinum toxin in SUNCT syndrome. // *Cephalalgia*.— 2012, 32.— P. 869–872.
33. Wijemanne S., Jankovic J. SUNCT responding to botulinum toxin. // *Neurology*.— 2015, 84 (1).— P. 3.049.
34. Pareja J., Alvarez M., Montojo T. SUNCT and SUNA: Recognition and Treatment. // *Neurology*.— 2013, 15.— P. 28–39.



Особенности немедикаментозных методов лечения цервикалгий

А. Е. Пучков, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии с курсом медицинской генетики, с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии



А. Е. Пучков

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

Features of non-pharmacological treatment of cervicalgia

A. E. Puchkov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Цервикалгия — распространенный болевой синдром, характеризующийся возникновением боли в области шейного отдела позвоночника и нередко сопровождающийся неврологическими проявлениями (вегетативные, чувствительные, двигательные нарушения). В течение года боль в спине испытывают до 76 % населения, при этом выраженная боль отмечается в 7 % случаев, а трудоспособность из-за алгии данной локализации утрачивают около 9 % населения. В настоящее время базисным подходом к лечению цервикалгий является фармакотерапия. В данной статье рассмотрены основные направления лечения болевого синдрома в области шеи. Проанализированы немедикаментозные методы лечения цервикалгий.

Ключевые слова: цервикалгия, немедикаментозные методы лечения, биологическая обратная связь, болевой синдром, миофасциальный болевой синдром.

Summary

Cervicalgia is a widespread pain syndrome, characterized by appearance of pain in the cervical spine and is often accompanied by neurological manifestations (autonomic, sensory, motor disorders). During the year, the back pain experience to 76 % of the population, with severe pain noted in 7 % of cases, and the ability to work because of this localization algii lose about 9 % of the population. Currently, the basic approach to the treatment of cervicalgia is pharmacotherapy. This article describes the main directions of treatment of pain syndrome in the neck. Analyzed non-pharmacological methods of treatment of cervicalgia.

Key words: cervicalgia, non-drug therapies, biofeedback, pain syndrome, myofascial pain syndrome.

Актуальность

Проблема болевого синдрома в области спины в настоящий момент занимает одну из лидирующих позиций в современной медицине. По данным ряда авторов, в течение года боль в спине испытывают до 76 % населения, при этом выраженная боль отмечается в 7 % случаев, а трудоспособность из-за алгии данной локализации утрачивают около 9 % населения.

Учитывая высокий уровень заболеваемости, наиболее частое поражение трудоспособного контингента, очевидна социально-экономическая значимость настоящей проблемы, диктующая необходимость дальнейшего изучения дистрофических поражений шейного отдела позвоночника, поиска алгоритма диагностики, лечения и профилактики.

Стереотипы лечебных подходов в ежедневной клинической практи-

ке базируются на медикаментозной терапии, между тем возможности других факторов воздействия недооцениваются и незаслуженно забываются. В то же время эффективность воздействия при патогенетических подходах в отдельных клинических случаях превышает возможности медикаментозной терапии.

Как правило, немедикаментозные методы лечения применяются в практике как вспомогательные приемы в лечение дорсопатий. В свою очередь, в некоторых случаях назначение патогенетически обоснованных физических способов купирования болевого синдрома позволяет избежать назначение лекарственных препаратов. Это приводит к исключению рисков связанных с побочными действиями медикаментов, снижению стоимости лечения и повышению комплаентности.

В настоящее время существует широкая научная и практическая база для назначения и применения физических методов воздействия при различных патологических состояниях, в том числе и при цервикалгиях. В практике же создается тенденция, когда лечащие врачи назначают дополнительные методы лечения, лишь указывая область приложения. Это приводит к тому, что специалисты, к которым был направлен больной, выбирают пути воздействия и методы лечения самостоятельно. Разобщенность в работе неврологов, физиотерапевтов, мануальных терапевтов и т.д. приводит к затягиванию лечебного процесса, а иногда и к необоснованному лечению.

Наиболее распространенным методом лечения цервикалгий в настоящее время как в стационарных условиях, так и в амбулаторных является фармакотерапия с применением различных

Таблица 1
Основные схемы применения миорелаксантов

Наименование препарата (торговое название)	Схема применения
Толперизок (Мидокалм)	Начальная доза 50 мг три раза в сутки, затем дозу титруют (максимальная 450 мг в сутки). Длительность приема зависит от выраженности болевого синдрома и мышечного спазма
Тизанкдин (Сирдалуд)	6 мг в сутки в три приема, далее к концу недели можно увеличить до 10 мг в сутки. Длительность приема зависит от выраженности мышечного спазма и болевого синдрома
Баклофен (назначается реже)	Начальная доза 5 мг три раза в сутки, дозу титруют каждые 3–4 дня до 30–75 мг для взрослого. Длительность приема зависит от выраженности симптомов. Отмена препарата производится постепенно

классов препаратов, направленных на патогенез заболевания и купирование основных клинических проявлений.

Первой ступенью в медикаментозном лечении остеохондроза являются НПВС. Условно их можно разделить на три группы:

1. имеющие в большей степени анальгетический эффект;
2. имеющие в большей степени противовоспалительный эффект;
3. имеющие примерно одинаковые оба эффекта.

Миорелаксанты

Препараты этой группы предназначены для снятия (уменьшения) спазма мышц спины и позвоночника, кроме того, их собственное анальгетическое действие потенцирует обезболивающее действие НПВС. Вместе с препаратами предыдущей группы миорелаксанты составляют отличную комбинацию для лечения острой боли в области спины (шеи).

Наиболее распространенными миорелаксантами, применяемыми в настоящее время, являются:

- толперизон (Мидокалм);
- тизанидин (Сирдалуд, Тизанил, Тизанид);
- баклофен (Габлофен, Баклосан).

Основные схемы применения миорелаксантов приведены в табл. 1.

Сосудистые (вазоактивные) лекарственные препараты

Вазоактивные препараты назначаются медикаментозно при выявлении у пациента симптомов компрессии, а также компрессионно-ишемического синдрома, особенно в лечении шейного остеохондроза.

Среди вазоактивных препаратов, как правило, назначаются:

1. средства, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови: пентоксифиллин (Трентал), Стугерон, Кавинтон, Теоникол;
2. веноτονки: Эскузан, Троксевазин, редко Эуфиллин;
3. препараты, нормализующие обмен веществ в поврежденных тканях, репаранты и антигипоксантами: тиоктовая кислота (Актовегин, Берлитион).

Среди других классов препаратов следует выделить:

1. антиконвульсанты;
2. опиоидные анальгетики;
3. антидепрессанты.

Согласно современному подходу к терапии болевого синдрома при выраженной боли могут быть добавлены опиоидные анальгетики коротким курсом. Среди опиоидных анальгетиков чаще назначают Трамадол в первоначальной дозировке 50 мг 1–2 раза

в день, увеличивать дозу рекомендуют под контролем врача примерно каждые 4–7 дней.

При наличии нейропатического болевого синдрома на шейном уровне целесообразно назначение антиконвульсантов.

Основные схемы применения антиконвульсантов приведены в табл. 2.

Назначение антидепрессантов становится необходимым у людей с хронической болью в спине, длительность которой превышает 12 недель. Среди антидепрессантов при хронических болях в спине чаще назначают:

- Амитриптилин;
- кломипрамин;
- имипрамин;
- Флуоксетин;
- Пароксетин;
- сертралин.

Виды немедикаментозных способов лечения:

- физиотерапевтические методы;
- мануальные методы лечения;
- лечебная физкультура;
- иглорефлексотерапия;
- кинезиотейпирование;
- биологическая обратная связь.

Учитывая анатомические особенности шейного отдела позвоночника, повышенную мобильность позвоночных двигательных сегментов этого

Таблица 2
Основные схемы применения антиконвульсантов

Наименование (торговое название)	Схема применения
Габапентин (Галентек, Катэна, Конвалис, Нейронтин, Тебантин)	1-й день — 300 мг один раз в сутки; 2-й день — 600 мг в два приема; 3-й день — 900 мг в три приема; 4-й день — 1 200 мг, постепенно увеличивая до 1 800 мг в сутки. Титрование дозы выполняется под контролем врача по выраженности побочных эффектов и симптоматике
Прегабалин (Прегабалин Рихтер)	Стартовая доза 150 мг в сутки в два приема; постепенно увеличивается до 300–600 мг в сутки (в среднем каждую неделю); титрование выполняется под врачебным контролем по выраженности побочных эффектов и симптоматике

уровня, интимное расположение костных структур и сосудов, кровоснабжающих центральную нервную систему (вертебро-базиллярный бассейн, каротидный бассейн), повышенную концентрацию вегетативных узлов, нервных сплетений, тесное расположение внутренних органов и желез внутренней секреции (щитовидная и паращитовидные железы, трахея, пищевод), назначение и выполнение немедикаментозных методов лечения требуют взвешенного подхода, четкого определения патологического процесса и строго контролируемого воздействия на пораженную область.

Мануальные методы лечения

В настоящее время среди мануальных методов лечения болевого синдрома в области спины наиболее широкое распространение получили массаж, методы постизометрической релаксации, мануальная терапия.

Массаж

Применение классических методик массажа при цервикалгии направлено на активизацию кровообращения в пораженном мышечном сегменте, устранение спазмов и укрепление мышц шеи. Наиболее благоприятными методиками массажа при цервикалгии являются поглаживание (на данном этапе происходит улучшение микроциркуляции крови и лимфы), растирание (прием направлен на размягчение рубцовых изменений, приток крови к пораженным тканям, подготовку к более глубокому и интенсивному мануальному воздействию), выжимание (значительно улучшает кровоснабжение, стимулирует работу кровеносных и лимфатических сосудов), разминание (целью этого вида движения является увеличение подвижности тканей для ликвидации застойных явлений, улучшения трофики и тонуса мышц). Применяются такие разновидности воздействия, как смещение, приподнимание, оттягивание, отжимание тканей, благодаря чему происходит тренировка мышц. Не рекомендуется выполнение вибрационных и ударных техник массажа при воздействии на шейный отдел.

Постизометрическая релаксация (ПИР)

Метод ПИР основан на физиологических законах реципрокной иннервации мышц-антагонистов и смены мышечного напряжения и расслабления. Мышцы-антагонисты всегда находятся в противоположных функциональных состояниях: сокращение мышц-сгибателей приводит к расслаблению мышц-разгибателей и наоборот. После изометрического напряжения мышца расслабляется, что позволяет произвести движение с большей амплитудой.

Существенных противопоказаний при выполнении данной методики в лечении цервикалгий нет. Наибольший эффект достигается при технически правильно выполненной манипуляции: прием ПИР включает в себя две фазы. Первая фаза состоит в изометрическом напряжении мышцы, которую необходимо расслабить. Изометрическое напряжение мышцы проводится на вдохе в течение 5–7 с. Для усиления эффекта приемов ПИР глаза пациента одновременно двигаются в направлении, противоположном патологии. Вторая фаза приема: собственно расслабление мышцы после ее изометрического сокращения. В этой фазе врач производит пассивное растяжение по продольной оси мышцы в направлении патологии. Растяжение выполняется на выдохе в течение 10 с и сопровождается движением глаз пациента в направлении патологии. Растяжение не должно вызывать болевых ощущений, проводится осторожно, без рывков и прекращается при появлении сопротивления мышцы дальнейшему растяжению. При цервикалгиях методом ПИР воздействие направлено на следующие основные мышцы: длинная мышца шеи, длинная мышца головы, передняя лестничная мышца, средняя лестничная мышца, задняя лестничная мышца, грудинно-ключично-сосцевидная мышца, трапециевидная мышца, косые мышцы головы.

Мануальная терапия

Целью мануальной терапии является устранение нарушений биомеханики позвоночника, восстановление нормальной подвижности позвоноч-

ных двигательных сегментов, перестройка динамического стереотипа, воздействие на гипертонус мышц, улучшение кровообращения и лимфодренажа в пораженных мышцах. В лечении болевого синдрома в области шейного отдела наиболее безопасными эффективными приемами являются: мобилизация; миофасциальный релизинг; мышечно-энергетическая техника; кинезиотерапия.

Лечебная физкультура

Лечебная физкультура занимает значительное место в системе лечения хронического и острого болевого синдромов в области шеи. По показаниям лечебную физкультуру можно сочетать со всеми методами терапии мышечных синдромов.

Задачи лечебной гимнастики при болевых, мышечных и туннельных синдромах в области шейного отдела позвоночника:

- восстановление кровообращения, нарушенного в зоне пораженного отдела, с целью снятия отека;
- уменьшение боли в позвоночно-двигательном сегменте;
- снижение патологической импульсации из пораженного отдела на мышцы и обратно;
- уменьшение мышечного гипертонуса в шейном отделе позвоночника;
- улучшение крово- и лимфообращения, трофики в пораженных двигательных сегментах;
- укрепление локальной иммобилизации пораженного двигательного сегмента;
- восстановление нормального объема движений в шейном отделе позвоночника;
- формирование навыка правильной осанки при различных положениях.

Преимуществом метода лечебной физкультуры является то, что пациент самостоятельно обучается техникам выполнения различных упражнений и способен выполнять их без помощи инструктора, тем самым проводя профилактику обострений.

Физиотерапевтические методы лечения

Наиболее распространенным немедикаментозным методом лечения

при болях в области шеи являются физиотерапевтические процедуры. Противопоказания к физиотерапии делятся на общие и специальные, связанные с действием конкретного физического фактора (метода). К общим противопоказаниям относятся злокачественные новообразования, кровотечения, общее тяжелое состояние пациента, сопровождающееся декомпенсацией основных систем организма.

Общие противопоказания:

1. системные заболевания крови;
2. резкое истощение больного (кахексия);
3. гипертоническая болезнь III стадии;
4. резко выраженный атеросклероз сосудов головного мозга;
5. заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации;
6. нарушение сердечного ритма (мерцательная аритмия, экстрасистолия);
7. кровотечения (кроме ювенильных) или склонность к ним;
8. общее тяжелое состояние больного;
9. лихорадочное состояние больного (температура выше 37,5 °C);
10. эпилепсия с частыми судорожными припадками;
11. истерия, психозы;
12. инфекционные заболевания в острой стадии;
13. новообразования;
14. наличие кардиостимулятора.

Наиболее существенные эффекты, которых можно достичь при применении данной методики:

- анальгезирующий эффект;
- улучшение микроциркуляции крови в пораженных сегментах;
- устранение блока ПДС, увеличение объема движений;
- улучшение лимфодренажной функции;
- улучшение состояния мягких тканей.

Виды физиотерапевтического лечения при цервикалгиях

При лечении болевого синдрома на уровне шейного отдела позвоночника определенным преимуществом обладают следующие варианты физиотерапии:

- электротерапевтические мероприятия;
- ударно-волновой комплекс;
- магнитотерапевтическое лечение;
- бальнеотерапия;
- лазеротерапия;
- детензор-терапия;
- вибрационный точечный массаж;
- ультрафиолетовое облучение.

Электротерапия

Метод основан на образовании тепла в тканях под воздействием электрического тока. Тепло провоцирует усиление местного кровообращения, помогая расслабить участок поражения. Наиболее эффективным методом является при применении при выраженных мышечно-тонических состояниях верхнего плечевого пояса.

Ударно-волновая терапия

Основной принцип данной манипуляции при цервикалгиях состоит в том, что акустическая волна передается на болезненный участок тела. Бесспорными преимуществами ударно-волновой терапии являются следующие факторы:

- дозированное воздействие на патологический очаг;
- возможность мгновенного отслеживания реакции тканей;
- строго контролируемая сила воздействия аппарата ударно-волновой терапии;
- некоторые аппараты за счет встроенного датчика дают возможность диагностировать состояние тканей перед началом процедуры.

Магнитотерапия

Суть методики — в чередовании силы переменного и постоянного токов при помощи низкочастотного поля. В результате такой физиотерапии при остеохондрозе использование токов позволяет:

- снабдить кислородом пораженный участок;
- стимулировать регенерацию тканей;
- уменьшить воспаление.

Бальнеотерапия

Этот вид лечения показан при всех стадиях, в том числе хронических. В его рамках целесообразны следующие аппликации:

- грязевые;
- озокеритовые;
- рапные.

Лазеротерапия

Данный вид физиотерапии при цервикалгии при помощи воздействия на пораженное место гелий-неоновыми лазерами дает такие лечебные эффекты:

- купирование воспаления;
- обезболивание.

Детензор-терапия

Детензор-физиотерапия при шейном остеохондрозе основана на использовании силы собственного веса тела больного. Благодаря специальным матам с особой конструкцией ребер создается эффект вытяжения позвоночника, что дает возможность расслабить мышцы, улучшается кровообращение, имеется анальгезирующий эффект.

Вибрационный точечный массаж

Мануальная физиотерапия при остеохондрозе шейного отдела подразумевает механическое воздействие на пораженные участки при помощи вибромассажера. Лечебные эффекты:

- улучшение микроциркуляции и лимфодренажа;
- анальгезирующий эффект;
- воздействие на триггерные зоны.

Ультрафиолетовое облучение

Суть методики в том, что под действием ультрафиолета образуется витамин D, который дает возможность лучше усвоиться кальцию. Дозированное облучение применяют для уменьшения боли, улучшения кровообращения, стимулирования обменных процессов. При цервикалгии оно применяется на задней части поверхности шеи; верхней части лопаток; поверхности плеча.

Одним из перспективных немедикаментозных методов лечения болей в области спины является метод кинезиотейпирования, который применяется при миофасциальных болевых синдромах, нейропатических болевых синдромах, туннельных нейропатиях.

Тейп наклеивается на кожу и оказывает воздействие на мышечную, сосудистую, нервную и соединительную ткани. Благодаря волокнистой структуре кинезиотейп не препятствует дыхательной функции кожи и свободному отводу секрета потовых и сальных желез. Кинезиотейп может находиться на коже на протяжении 3–5 дней, что позволяет использовать его с непрерывным терапевтическим эффектом. Его можно использовать не только в самостоятельном применении, но и для пролонгирования действия лекарственных.

Среди многочисленных эффектов воздействия кинезиотейпа на организм можно выделить два основных: механический и нейрорефлекторный. Концепция механической теории заключается в активации микроциркуляции в межклеточном веществе. Эластичный тейп, наклеенный на кожу, за счет декомпрессии активирует микроциркуляцию. Улучшается местный кровоток в тканях, и выводятся медиаторы воспаления, таким образом реализуется его лимфодренажный эффект.

Основная терапевтическая задача при наличии миофасциальных болей на шейном уровне заключается в устранении локальной боли и мышечного напряжения. В зависимости от региона поражения мышечно-фасциального сегмента и вида сформировавшейся патобиомеханики данная проблема корректируется индивидуальным комплексным тейпированием согласно сложившимся патологическим паттернам. Как правило, применяются лимфатические техники в виде верных или циркулярных аппликаций над зоной локально отечных мышц. Для коррекции тонуса и воздействия на триггерные точки в пораженном мышечно-фасциальном сегменте используют I-образные тейпы, которые накладываются согласно мышечной технике и методике послабляющей коррекции. В качестве вспомогательных аппликаций (мышечные и фасциальные техники) в различных комбинациях возможно тейпирование регионов или мышечных сегментов, биомеханика которых подвергается патологической перестройке.

Одним из нефармакологических методов в лечении цервикалгий является *иглорефлексотерапия*.

Основные лечебные механизмы при болевом синдроме в области шеи: происходит стимуляция выработки эндогенных опиатов, которые обладают обезболивающей способностью. Иглотерапия способствует синтезу серотонина за счет этого усиливается антиноцептивный механизм. Противовоспалительный эффект обусловлен выделением кортизола. Воздействие на биологические активные точки по средствам иглорефлексотерапии при цервикалгии улучшается микроциркуляция кровотока. Вышеуказанные механизмы способствуют к снижению отечности и процессу регенерации в позвоночнике. При использовании иглорефлексотерапии повышается эффективность воздействия лекарственных препаратов. Происходит нормализации мышечного тонуса, снижается миофиксация шейного отдела позвоночника.

Другим требующим внимания методом немедикаментозного лечения болевого синдрома различной локализации является методика, основанная на принципе *биологической обратной связи* (БОС).

БОС-процедура заключается в непрерывном мониторинге в режиме реального времени определенных физиологических показателей (температуры тела в определенных точках, частоты пульса, параметров дыхания, показателей электрической активности мозга, степени напряжения мышц) и сознательном управлении ими с помощью мультимедийных, игровых и других приемов в заданной области значений.

В течение курса БОС-сеансов возможно усилить или ослабить выбранный физиологический показатель, а значит, уровень тонической активации той регуляторной системы, чью активность данный показатель отражает. Например, обучение с помощью БОС-метода достигать определенной степени релаксации или напряжения мышцы, тем самым воздействуя на проявления миофасциального болевого синдрома.

Нами на кафедрах нормальной физиологии и неврологии был разработан компьютерный лечебный аппаратно-программный метод мио-сенсорного управления. Данный метод основан на принципах биологической обратной связи. Он позволяет немедикаментозно корректировать мышечный тонус отдельно взятых групп мышц. Комплекс состоит из двух датчиков: поверхностного миографического и дыхательного (датчик растяжения). Оба датчика параллельно соединены в отдельный блок с индикаторами работы датчиков. Блок соединен с компьютером, где по средствам оригинального программного обеспечения анализируются и визуализируются показатели мышечного напряжения и параметров дыхания.

Перед процедурой пациенту проводится стандартный неврологический осмотр, мануально-мышечное тестирование с определением реактивной мышцы и составлением мышечной карты пациента. Пациент располагается в кресле перед экраном монитора, на выявленные мышцы крепится миографический датчик, на кисть крепится заземляющий датчик. На груди пациента крепится датчик дыхания. На экран монитора в виде синусоиды выводятся показатели — паттерны мышечного напряжения. Дыхательные движения также выводятся на экран монитора параллельно с показателями мышечного напряжения. Фиксируются частота дыхания, амплитуда дыхательных движений также в форме синусоиды. Показатели мышечного напряжения и дыхания дублируются в числовой форме.

В течение пяти минут пациент сидит в расслабленном состоянии. Затем в течение 20 минут проходит сеанс коррекции мышечного тонуса реактивной мышцы. Во время процедуры пациент следит за показателями мышечного и дыхательного паттернов. Чрезмерное напряжение или расслабление мышцы отмечается изменением света кривой и звуковым сигналом. Порог мышечного напряжения устанавливается заранее врачом-оператором и может изменяться в реальном времени во время

процедуры. Изменение глубины и частоты дыхательных движений свыше порога, определенное врачом-оператором, также обозначается изменением цвета синусоиды и звуковым сигналом. При синергии дыхания и мышечной релаксации в процессе тренинга пациент достигает оптимальной коррекции мышечного тонуса в установленных пороговых величинах.

Тренинг миосенсорного управления проводится ежедневно в одинаковых условиях. В процессе обучения происходят достижение оптимального тонуса корректируемой мышцы или группы мышц, стойкого лечебного эффекта и купирование неврологических проявлений цервикалгий.

Анализ эффективности данной методики в лечении цервикалгий при помощи миосенсорного управления проводился сравнением показателей мышечного напряжения до и после курса лечения (8-канальный миограф «Нейро-МВП-8»). Анализ состояния сосудистой системы проводился исследованием

скоростных показателей и диаметра позвоночных вен и артерий. В процессе исследования, в котором приняли участие 180 пациентов неврологического отделения с установленным диагнозом «цервикалгия», была достоверно показана эффективность метода миосенсорного управления в лечении различных неврологических проявлений при болевом синдроме в области шеи в сравнении со стандартной фармакотерапией и традиционными методами лечебной физкультуры.

Список литературы

1. Барулин А.Е. Применение метода сенсомоторного управления дыханием для коррекции дыхательной дисфункции при синдроме вегетативной дистонии / В.А. Рыбак, С.В. Клаучек, А.Е. Барулин // Вестник ВолГМУ. Волгоград, 2003. № 9. — 0,3 п.л.
2. Барулин А.Е. Немедикаментозная коррекция панических атак с гипервентиляционным синдромом, методом биологической обратной связи / А.Е. Барулин // Мат. Пироговской межвузовской научной конференции студентов и молодых ученых. М., 2000. № 2 (12). — 0,1 п.л.
3. Барулин А.Е. Биологическая обратная связь в лечении гипервентиляционного

синдрома / А.Е. Барулин // Мат. 59-й конференции студентов и молодых ученых. Волгоград, 2001. — 0,1 п.л.

4. «Шейный миофасциальный болевой синдром (клиника, механизмы развития, лечение)». Барташевич Владимир Владимирович. Автореферат. Казань. — 2005.
5. «Ортопедическая неврология (вертеброневрология). Руководство для врачей». Попелянский Я.Ю., 2003.
6. «Синдром позвоночной артерии: современные подходы к диагностике и лечению». Барулин А.Е., Курушина О.В., Мирошникова В.В. Пучков А.Е., Ивахненко О.В. Вестник ВолГМУ. — 2013.
7. Williams D. A., Keefe J. Pain beliefs and the use of cognitive-behavioral coping strategies // Pain. — 1991. — Vol. 46. — P. 185–190.
8. Hall T., Briffa K., Hopper D. Clinical evaluation of cervicogenic headache: a clinical perspective // J. Man. Manip. Ther. 2008. Vol. 16 (2). P. 73–80.



КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

03 марта 2017 г., ГКБ №15 им. О.М. Филатова

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ❖ Департамент здравоохранения г. Москвы
- ❖ ГКБ №15 им. О.М. Филатова
- ❖ Кафедра сердечно-сосудистой хирургии №1 имени академика Б.В. Петровского ИПО ПИГМУ им. И.М. Сеченова
- ❖ Кафедра госпитальной хирургии №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ:

- ❖ Применение гибридной техники в сердечно-сосудистой хирургии
- ❖ Опыт операции транскатетерной имплантации аортального клапана
- ❖ Лечение расслоения дуги аорты
- ❖ Хирургическая помощь больным с острым коронарным синдромом
- ❖ Хирургия осложненных форм острого инфаркта миокарда

ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ:

- ❖ сердечно-сосудистые хирурги
- ❖ рентгенэндоваскулярные хирурги
- ❖ кардиологи
- ❖ терапевты

В рамках конференции пройдет выставка производителей лекарственных препаратов и медицинских изделий, представляющих передовые технологии в данной области.

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ НА САЙТЕ WWW.ROSMEDOBR.RU

ЦЕЛЬ МЕРОПРИЯТИЯ: выработка оптимальной тактики и изучение результатов лечения больных с патологией аорты и коронарных артерий. По окончании конференции будут определены показания для проведения транскатетерной имплантации аортального клапана, уточнены показания для хирургического лечения острого коронарного синдрома.

ОРГКОМИТЕТ

Председатель: главный врач ГКБ №15 им. О.М. Филатова В.И. Вечорко д.м.н. Николай Леонардович Баяндин, тел. +7 (495) 375-13-45, д.м.н. Алексей Георгиевич Кротовский, тел. +7 (495) 375-13-45, e-mail: akrotovskiy@mail.ru

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

г. Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15 им. О.М. Филатова, конференц-зал

Провайдер: ООО «Комплексный медицинский консалтинг».

Тел. (+7-495) 921-3907 (доб. 564, 565), (+7-917) 550-4875. E-mail: conf@medob.ru. WEB: www.rosmedobr.ru.



Эффективность двусторонней электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара в лечении сегментарной и генерализованной форм дистонии

А. А. Гамалея, врач-невролог научно-консультативного отделения¹

А. А. Томский, к.м.н., рук. группы функциональной нейрохирургии¹

А. А. Поддубская, нейропсихолог группы психиатрических исследований¹

Е. М. Салова, к.м.н., врач-анестезиолог отделения анестезиологии¹

А. В. Декопов, к.м.н., с.н.с. группы функциональной нейрохирургии¹

Э. Д. Исагулян, к.м.н., с.н.с. группы функциональной нейрохирургии¹

С. Б. Букина, д.м.н., вед. научный сотрудник 3-го клинического отделения¹

Н. В. Федорова, д.м.н., проф. кафедры неврологии, центр экстрапирамидных заболеваний²

В. А. Шабалов, д.м.н., проф., гл. научный сотрудник¹

¹ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва

²Кафедра неврологии, центр экстрапирамидных заболеваний ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

Efficacy of bilateral pallidal deep brain stimulation in treatment of patients with segmental and generalized dystonia

A.A. Gamaleya, A.A. Tomskey, A.A. Poddubskaya, E.M. Salova, A.V. Dekopov, E.D. Isagulyan, N.V. Fyodorova, S.B. Buklina, V.A. Shabalov
National Scientific and Practical Center for Neurosurgery n.a. N.N. Burdenko, Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia

Резюме

Обследованы пациенты с фармакорезистентной генерализованной и сегментарной первичной дистонией, которым была проведена стереотаксическая имплантация системы для постоянной электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара с двух сторон (ЭС GPi). Длительность послеоперационного наблюдения составила от одного года до восьми лет. На фоне непрерывной ЭС GPi у всех пациентов отмечалось постепенное снижение тяжести двигательных нарушений. На момент последнего осмотра улучшение двигательных функций составило $64,0 \pm 17,7\%$ по шкале Burke-Fahn-Marsden. FMDRS, в 88% случаев отмечены отличные и хорошие результаты по Global Outcome Scale. Исследование показало, что ЭС GPi представляет собой высокоэффективный, малоинвазивный и относительно безопасный метод хирургического лечения фармакорезистентной первичной дистонии. Достоверно лучшие результаты ЭС отмечены у пациентов с меньшей продолжительностью заболевания, более старшим возрастом дебюта дистонии и меньшей тяжестью двигательных нарушений.

Ключевые слова: **нейростимуляция, дистония, внутренний сегмент бледного шара.**

Summary

We investigated 49 patients with medically refractory generalized and segmental primary dystonia. All patients underwent bilateral stereotactic electrode implantation for continuous DBS GPi. Mean follow-up ranged from 1 to 8 years. Following constant DBS GPi, all patients experienced gradual alleviation of movement disorders. Mean clinical improvement at the last follow-up was $64.0 \pm 17.7\%$ (BFMDRS, motor subscore). According to GOS, excellent and good results were observed in 88% of patients. In conclusion, DBS GPi appeared to be an effective and a relatively safe treatment for pharmacoresistant primary dystonia. A significantly better outcome was observed in patients with minor disease duration, elder age of dystonia onset, and minor disease severity.

Key words: **deep brain stimulation, dystonia, globus pallidus internus.**

Первичные дистонии представляют собой клинически и этиологически гетерогенную группу двигательных расстройств, которые характеризуются избыточными непроизвольными мышечными сокращениями, вызывающими повторяющиеся, как правило, скручивающие движения и патологические позы [1, 2]. Течение заболевания хроническое, до настоящего времени не существует средства для полного излечения. Классической формой первичной изолированной дистонии является генерализованная дистония с ранним дебютом:

идиопатические и наследственные формы (DYT1, DYT6) [3]. В то же время наиболее частыми формами изолированной первичной дистонии являются спорадические сегментарная и фокальная дистонии. Для них характерно начало во взрослом возрасте, вовлечение в дистонический гиперкинез преимущественно мышц шеи и (или) лица, минимальная тенденция к генерализации.

Для лечения дистонии используются комбинации различных лекарственных препаратов (антихолинэргические, антидофаминергические

средства, миорелаксанты и др.) в сочетании с периферической хемоденервацией препаратами ботулинического токсина. Частой проблемой лекарственной терапии являются побочные эффекты, ограничивающие применение необходимых доз препаратов. В целом тяжелые распространенные формы дистонии трудно поддаются медикаментозной терапии и приводят к значительной инвалидизации пациентов.

Революционным этапом в лечении медикаментозно резистентных дистоний стало появление стереотакси-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от возраста дебюта дистонии

Показатели	Возраст дебюта дистонии		
	Детский (до 12 лет)	Юношеский (12–26 лет)	Взрослый (старше 26 лет)
Количество пациентов	20	14	15
Мужчины / женщины	7 / 13	7 / 7	7 / 8
Генерализованная дистония	17**	7	2
Сегментарная дистония	3	7	13**
Возраст дебюта, годы (M ± σ)	7,8 ± 1,9**	18,9 ± 3,7	42,5 ± 10,3
Возраст на момент операции, годы (M ± σ)	28,3 ± 14,0	28,6 ± 7,6	50,1 ± 9,3**
Длительность заболевания, годы (M ± σ)	20,6 ± 13,4**	9,9 ± 6,6	7,6 ± 7,5
Тяжесть дистонии по BFMDRS, баллы	56,5 ± 23,8**	37,0 ± 18,0	29,2 ± 16,0
Степень инвалидизации по BFMDRS, баллы	14,5 ± 5,9*	11,2 ± 4,5	9,7 ± 3,6

Примечание: * — различия между группами пациентов статистически достоверны, $p < 0,05$;

** — различия между группами пациентов статистически достоверны, $p < 0,001$.

ческих нейрохирургических вмешательств на подкорковых структурах головного мозга. В настоящее время при дистонии наиболее широко используется двусторонняя электростимуляция (ЭС) внутреннего сегмента бледного шара (GPi) [4, 5]. Группами Vidailhet (2005) и Kupsch (2006) были проведены первые рандомизированные контролируемые исследования ЭС GPi у пациентов с генерализованной и сегментарной дистонией, выявившие достоверную эффективность метода в течение короткого периода наблюдения [6, 7]. В результате последующих открытых проспективных и ретроспективных исследований у пациентов с ЭС GPi было показано снижение тяжести двигательных нарушений на 50–80%, уменьшение ассоциированной с дистонией боли и улучшение общего качества жизни [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

В то же время клинические исходы ЭС GPi у отдельных пациентов разнообразны и не всегда предсказуемы [20]. Не до конца изучено влияние ЭС на части тела, имеющие дистонические проявления, и части тела без дистонических проявлений. Также трудно свести воедино критерии отбора пациентов для нейростимуляции при дистонии. Несмотря на накопленный опыт ведущих клиник, до настоящего времени не сформирована общая стра-

тегия комплексного лечения дистонии. Важной задачей для текущих клинических исследований остается выявление предикторов эффективности хирургического лечения. В условиях возрастающего применения нейростимуляции основными вопросами являются определение соотношения пользы и риска ЭС GPi при дистонии, изучение динамики течения дистонии на фоне нейростимуляции, подтверждение эффективности данного метода не только в раннем, но и в отдаленном периоде наблюдения.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния двусторонней хронической высокочастотной ЭС GPi на основные клинические проявления первичной дистонии, а также выявление возможных прогностических факторов эффективности нейростимуляции.

Материал и методы исследования

Клиническая характеристика пациентов

В исследуемую группу вошли 49 пациентов с тяжелой инвалидизирующей фармакорезистентной сегментарной и генерализованной первичной дистонией. Все пациенты были прооперированы в НИИ нейрохирургии

имени академика Н. Н. Бурденко с 2003 по 2011 год. Предоперационное обследование проводилось на базе группы функциональной нейрохирургии НИИ НХ, Центра экстрапирамидных заболеваний РМАПО и НЦ неврологии.

Диагноз первичной дистонии выставлялся клинически на основании критериев Fahn S. (1998). Дистонический гиперкинез являлся основным симптомом при отсутствии указания на специфические наследственные нейродегенеративные, а также другие заболевания или факторы, способные вызывать нарушение функции базальных ганглиев [1]. В 26 случаях была диагностирована генерализованная форма дистонии, в 23 случаях сегментарная форма.

Средний возраст дебюта дистонии составил $21,6 \pm 15,9$ года (от 5 до 63 лет). Длительность заболевания варьировала от одного года до 57 лет и в среднем составила $13,6 \pm 11,6$ года. Средний возраст пациентов на момент хирургического вмешательства составил в среднем $35,1 \pm 14,8$ года (от 12 до 67 лет). В изучаемой группе были 21 мужчина и 28 женщин. Большая часть пациентов (81,6%) находилась в трудоспособном возрасте от 20 до 60 лет, из них 25 человек (51,0%) в возрасте от 20 до 40 лет. Возраст пациентов с генерализованной первичной дистонией на момент хирургического вмешательства был достоверно меньше, чем у пациентов с сегментарной формой ($29,7 \pm 14,7$ и $41,2 \pm 12,7$ года соответственно; $p < 0,01$). Пациенты с генерализованной формой дистонии также достоверно отличались от пациентов с сегментарной дистонией более ранним возрастом дебюта заболевания (соответственно $13,8 \pm 11,7$ и $30,3 \pm 15,8$ года; $p < 0,001$).

В зависимости от возраста манифестации дистонии пациенты были разделены на группы с дебютом в детском (до 12 лет), юношеском (12–26 лет) и взрослом возрастах (старше 26 лет) [2]. В группе с началом дистонии в детском возрасте достоверно преобладали пациенты с генерализованной формой дистонии, в группе с дебютом во взрослом возрасте — пациенты с сегментар-

Таблица 2

Лекарственная терапия у пациентов с дистонией до и на фоне ЭС GPi

Медикаментозная терапия	До операции, n (%)	На фоне ЭС GPi, n (%)
Бензодиазепины	27 (55,1)	17 (34,7)
Миорелаксанты	15 (30,6)	9 (18,4)*
Холинолитики	11 (22,4)	4 (8,2)*
Антиконвульсанты	5 (10,2)	2 (4,1)*
Бета-блокаторы	1 (2,0)	0
Всего с фармакотерапией	35 (71,4)	20 (40,8)
Без фармакопрепаратов	14 (28,6%)	29 (59,2)

Примечание: * — различия статистически достоверны, $p < 0,001$.

ной дистонией. В группе с началом в юношеском возрасте соотношение форм достоверно не отличалось (табл. 1).

У 23 пациентов (47%) было проведено генетическое исследование на выявление мутации гена DYT1. Мутация DYT1 была выявлена в пяти случаях (21,7%), что оказалось реже в сравнении с данными некоторых зарубежных исследований [9, 11, 12, 18].

Шесть пациентов имели в анамнезе деструктивные операции. Пять пациентов ранее перенесли таламотомию, один — паллидотомию. Двум пациентам ранее была проведена задняя селективная ризотомия (добавочных нервов и корешков C1 и корешков C1–C2 соответственно).

До операции все пациенты получали адекватную медикаментозную терапию. Дистония считалась медикаментозно рефрактерной при неэффективности как минимум трех препаратов разных фармакологических групп в адекватных разовых и суточных дозах (как правило, бензодиазепины, центральные холинолитики, миорелаксанты, леводопа) [21]. У 18 пациентов (36,7%) в комплекс лечения входили локальные инъекции препаратов ботулинического токсина. На момент хирургического вмешательства постоянную пероральную лекарственную терапию получали 35 пациентов (71,4%) (табл. 2). В большинстве случаев терапия была комбинированной (21 из 35 пациентов). К основным лекарственным препаратам относились бензодиазепины (клоназепам, феназепам, лоразепам, нозепам), миорелаксанты (баклофен, тизанидин, толперизон), холинолитики (тригексифенидил, бипериден), противосудорожные препараты (карбамазепин, топирамат, паглюферал), бета-блокаторы (анаприлин). 14 пациентов полностью отказались от приема препаратов вследствие их неэффективности.

Методика нейрохирургического лечения и подбор программы нейростимуляции

Всем пациентам проведена стереотаксическая имплантация системы для ЭС GPi с двух сторон в течение

одной операции по принятой в НИИ НХ методике. У основной части пациентов (с 2007 года) применялся стереотаксический аппарат Leksell G (Elekta). Для стереотаксического планирования использовались данные MPT в режимах T1, T2 и T2 Flair, полученные от сканера 1,5 Тл. Стереотаксические расчеты проводились на планирующей станции Leksell G SurgiPlan (Elekta). При этом использовалось сочетание методов атласоснованного, прямого и косвенного стереотаксического планирования [22]. Пациентам были имплантированы четырехконтактные электроды модели 3387 или 3389 фирмы Medtronic (США) с двух сторон. Методика микроэлектродной регистрации не использовалась. После контрольного MPT-сканирования пациентам были имплантированы двухканальные системы для нейростимуляции Kinetra (Medtronic, США), позволяющие проводить ЭС в постоянном режиме одновременно по двум электродам.

Подбор первичной программы ЭС начинали через неделю после операции [23, 24]. Отсроченное начало программирования нейростимулятора связано с реакцией мозга на операционную травму в первые дни после операции, временно изменяющей электропроводные свойства мозговой ткани. Задачей первой сессии программирования являлось систематическое тестирование каждого электродного контакта для выявления так называемого «терапевтического окна» ЭС, то есть порогов появления

клинического эффекта и побочных реакций. Стандартно использовался монополярный режим ЭС с частотой импульсов 130 Гц и шириной импульса от 90 до 210 мкс. Особенностью подбора программы нейростимуляции при дистонии являлось отсутствие четкого непосредственного клинического эффекта ЭС GPi. Положительный клинический эффект обычно развивался постепенно в течение нескольких недель и месяцев после начала ЭС GPi. Поэтому в большинстве случаев при программировании ориентировались на характер и пороги возникновения побочных эффектов.

Из непосредственных побочных эффектов ЭС чаще всего отмечалось воздействие на прилежащие кортикобульбарные или кортикоспинальные волокна внутренней капсулы, что проявлялось возникновением дизартрии, тонических сокращений мышц лица или конечностей. Появление фотопсий / фосфен по мере увеличения амплитуды стимуляции свидетельствовало о близости расположения зрительного тракта и позволяло верифицировать вентральную границу GPi. После стандартной регистрации порогов возникновения побочных эффектов инициировалась ЭС в постоянном режиме. Тестирование для каждого электрода начинали с вентральных контактов, анатомически расположенных над зрительными трактами. Учитывая наличие определенного интервала времени до проявления клинического эффекта ЭС при дистонии, оцен-

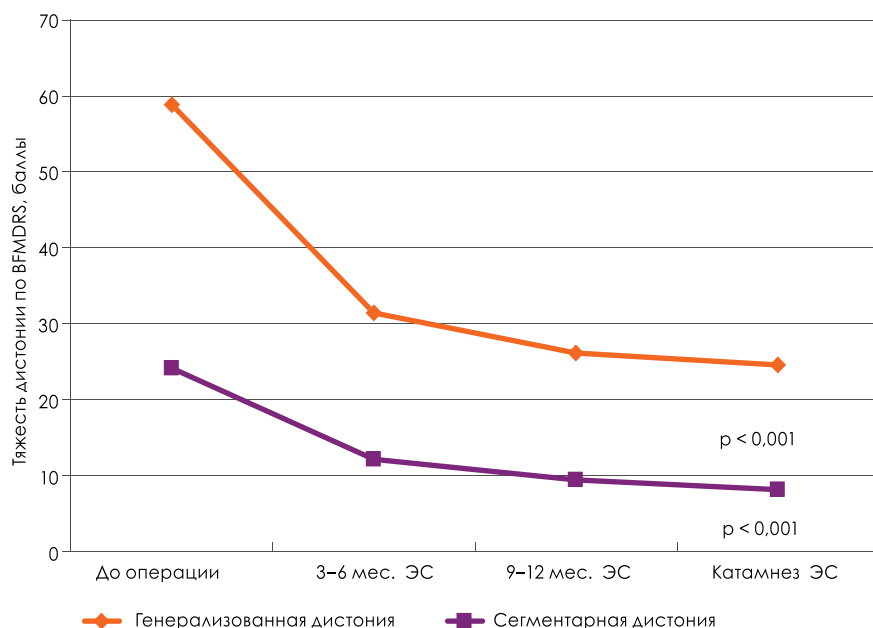


Рисунок 1. Динамика двигательных нарушений на фоне ЭС GPi в группах пациентов с генерализованной и сегментарной дистонией (шкала BFMDRS).

ка работы каждой пары контактов проводилась на протяжении суток и более. Как правило, наибольшее влияние на двигательные симптомы оказывала ЭС по одному или двум смежным контактам, чаще всего расположенным вентрально. Для дальнейшей постоянной ЭС устанавливались значения амплитуды, подпороговые появлению побочных эффектов. Медикаментозная терапия сохранялась на дооперационном уровне в течение как минимум трех месяцев после операции.

В послеоперационном периоде проводились плановые амбулаторные осмотры пациентов для коррекции программы нейростимуляции и медикаментозной терапии. В течение первого года пациенты осматривались с трех-шестимесячным интервалом. Нередко проводилось контрольное тестирование всех электродных контактов с возможным изменением конфигурации электродов. Пациенты также имели возможность самостоятельно регулировать амплитуду нейростимуляции в установленных врачом пределах с помощью программатора пациента. В дальнейшем контроль ЭС проводился ежегодно, также проверялись уровень заряда подкожного генератора импульсов и целостность системы нейростимуляции.

Обследование пациентов в дооперационном и послеоперационном периодах

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое обследование, включавшее в себя оценку неврологического статуса в дооперационном и послеоперационном периодах с использованием специализированных количественных шкал. Применялись шкала тяжести дистонии Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS), представляющая отдельную и суммарную оценку тяжести дистонического гиперкинеза по девяти регионам тела, а также шкала инвалидизации BFMDRS [25, 26]. Для оценки степени повседневной активности применялся вариант визуальной аналоговой шкалы [27, 28]. Проводилась видеорегистрация по стандартному протоколу для дистонии [29]. Обследование пациентов на фоне постоянной ЭС GPi проводилось через 3–6 и 9–12 месяцев после имплантации системы для нейростимуляции. В дальнейшем обследование проводилось регулярно один раз в год. Средний срок наблюдения пациентов составил от одного года до восьми лет (в среднем $38,8 \pm 23,5$ месяца). В качестве итоговых были взяты показатели степени тяжести двигательных нарушений на момент последнего осмотра. Суммарная оценка

результатов проводилась по шкале исходов хирургического лечения дистонии GOS (Global Outcome Scale) [30].

Статистический анализ результатов исследования

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Excel 2003 (Microsoft, США) и Statistica 6 (StatSoft, США) методами непараметрической статистики. Основной анализ количественных данных осуществлялся методами описательной статистики, вычислялось математическое ожидание (М) и стандартное отклонение (σ). Для сравнения количественных и качественных данных в разных группах пациентов, а также показателей до операции и в послеоперационном периоде применялись непараметрические тесты для независимых и зависимых выборок (критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона, критерий Мак-Немара). Взаимосвязь количественных данных исследовали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Анализ ближайших и отдаленных результатов показал достоверную эффективность двусторонней ЭС GPi в отношении двигательных нарушений при генерализованной и сегментарной дистонии.

На фоне постоянной ЭС GPi в обеих группах пациентов наблюдалось снижение тяжести дистонического гиперкинеза (рис. 1). Уменьшение выраженности двигательных нарушений развивалось постепенно и оставалось стабильным на протяжении длительного периода наблюдения. В общей группе пациентов средняя степень клинического улучшения по шкале оценки двигательных нарушений BFMDRS через 3–6 месяцев составила $49,4 \pm 17,1$ %, через 9–12 месяцев — $59,6 \pm 17,5$ %. На момент последнего осмотра (в среднем через $38,8 \pm 23,5$ месяца) снижение тяжести дистонии достигло $64,0 \pm 17,7$ % по сравнению с дооперационным уровнем (в среднем на $25,8 \pm 13,9$ балла по шкале BFMDRS).

Наиболее выраженное снижение тяжести дистонии было отмечено в течение первого полугодия ЭС GPi: на 47,4 и 51,6% при генерализованной и сегментарной дистонии соответственно. При дальнейшем наблюдении продолжалось постепенное уменьшение выраженности гиперкинеза, достигавшее к концу первого года нейростимуляции 56,9 и 62,6% для генерализованной и сегментарной дистонии соответственно. В последующем состояние пациентов стабилизировалось. В то же время сохранялась медленная динамика дальнейшего улучшения двигательных функций.

Итоговая степень снижения тяжести дистонии в группе с генерализованной дистонией составила $59,8 \pm 16,1\%$, в группе с сегментарной дистонией — $68,6 \pm 18,5\%$. У пациентов с сегментарной дистонией наблюдалась тенденция к более выраженному снижению тяжести гиперкинеза по сравнению с группой пациентов с генерализованной дистонией ($p = 0,063$).

Эффект ЭС GPi на разные регионы тела был индивидуален. Во всех регионах тела на фоне ЭС GPi происходило достоверное снижение тяжести дистонических гиперкинезов (табл. 3). Наиболее выраженный эффект ЭС GPi отмечался в отношении оромандибулярной дистонии и дистонии туловища (степень клинического улучшения составила 77,0 и 72,1% соответственно). Меньший положительный эффект ЭС GPi наблюдался в ногах, шее и верхней части лица (регресс дистонии составил 66,8, 65,2% и 62,0% соответственно). По отношению к ларингеальной / фарингеальной дистонии и дистонии рук эффект ЭС GPi был наименее выражен и составил 51,4 и 50,1% соответственно.

Оценка результатов по группам с различным возрастным дебютом дистонии выявила закономерные различия. Наиболее значимое снижение тяжести дистонического гиперкинеза отмечалось у пациентов с манифестацией заболевания во взрослом возрасте (на $73,5 \pm 14,3\%$) (рис. 2). У пациентов с дебютом дистонии в детском возрасте (до 12 лет) степень клинического

Таблица 3
Динамика двигательных нарушений у пациентов с дистонией на фоне ЭС GPi в зависимости от локализации

Регион тела	Тяжесть дистонии, баллы BFMDRS		Степень клинического улучшения, % $M \pm \sigma$ (разброс)
	До операции	На фоне ЭС GPi	
Глаза (верхняя половина лица)	$2,2 \pm 1,7$	$0,8 \pm 0,7^*$	$62,0 \pm 31,0$ (0–100)
Рот (нижняя половина лица)	$4,2 \pm 1,9$	$1,1 \pm 1,0^*$	$77,0 \pm 18,4$ (50–100)
Речь и глотание	$7,5 \pm 3,2$	$3,7 \pm 2,2^*$	$51,4 \pm 18,5$ (0–100)
Шея	$6,5 \pm 2,0$	$2,2 \pm 1,4^*$	$65,2 \pm 19,1$ (0–100)
Правая рука	$7,2 \pm 3,9$	$3,5 \pm 2,7^*$	$49,4 \pm 31,6$ (0–100)
Левая рука	$7,3 \pm 3,8$	$3,8 \pm 2,8^*$	$50,8 \pm 27,1$ (0–100)
Руки (общ.)	$7,2 \pm 3,8$	$3,6 \pm 2,8^*$	$50,1 \pm 29,5$ (0–100)
Туловище	$8,4 \pm 3,8$	$2,3 \pm 1,9^*$	$72,1 \pm 21,3$ (0–100)
Правая нога	$7,5 \pm 5,4$	$2,6 \pm 3,3^*$	$72,4 \pm 23,2$ (25–100)
Левая нога	$7,2 \pm 5,3$	$3,3 \pm 4,2^*$	$61,2 \pm 33,9$ (0–100)
Ноги (общ.)	$7,3 \pm 5,3$	$2,9 \pm 3,8^*$	$66,8 \pm 29,3$ (0–100)

Примечание: * — различия статистически достоверны, $p < 0,001$.

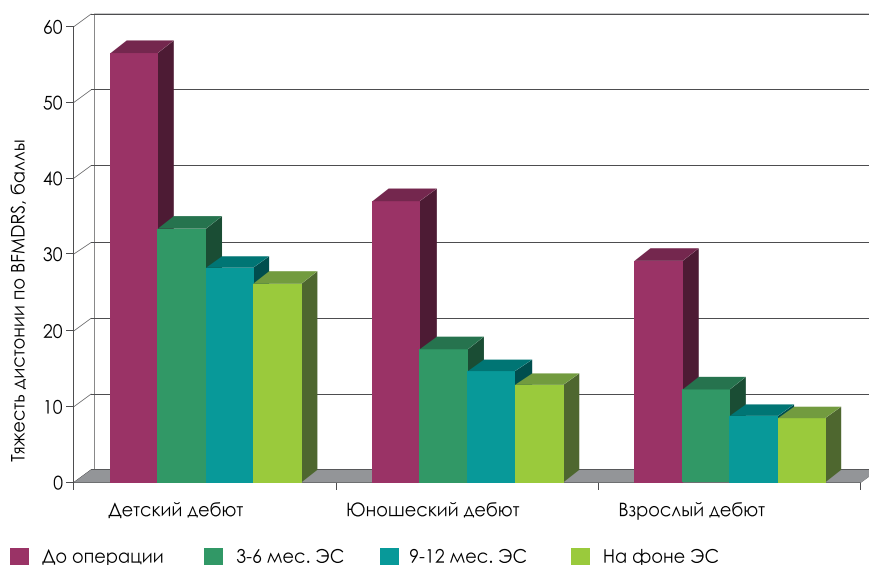


Рисунок 2. Динамика двигательных нарушений (шкала BFMDRS) на фоне ЭС GPi в разных возрастных группах пациентов с дистонией.

улучшения оказалась достоверно ниже, чем в группах с юношеским и взрослым началом, и составила в итоге $53,8 \pm 16,4\%$. Необходимо отметить, что именно в группе с детским дебютом преобладали пациенты с генерализованной дистонией, а также отмечались достоверно более высокая тяжесть исходных двигательных нарушений и большая длительность заболевания ($p < 0,001$).

При анализе факторов, влияющих на степень снижения тяжести дистонии при ЭС GPi, были рассмотре-

ны демографические и клинические данные (рис. 3). Эффективность ЭС GPi оказалась достоверно выше при меньшей длительности заболевания ($r = -0,7$; $p < 0,0000$). Также положительный эффект ЭС GPi прямо коррелировал с возрастом дебюта дистонии ($r = 0,457$; $p = 0,001$). Такие факторы, как возраст пациентов на момент операции и пол, не влияли на эффективность ЭС GPi. Тяжесть дооперационных двигательных нарушений негативно коррелировала со степенью клинического улучше-

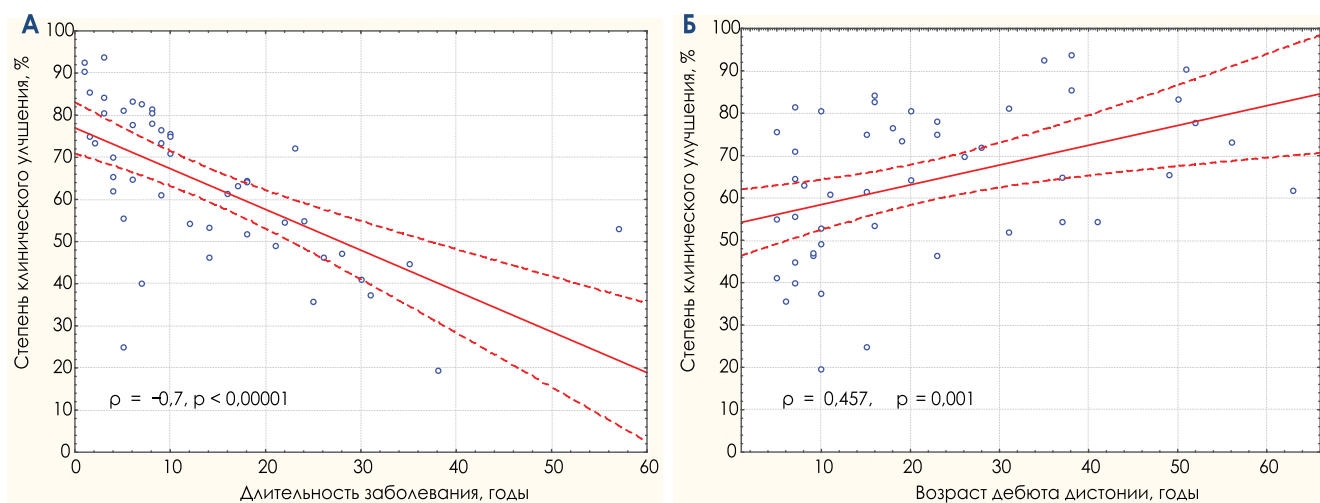


Рисунок 3. Динамика двигательных нарушений на фоне ЭС GPi в зависимости от продолжительности заболевания (А) и от возраста дебюта дистонии (Б).

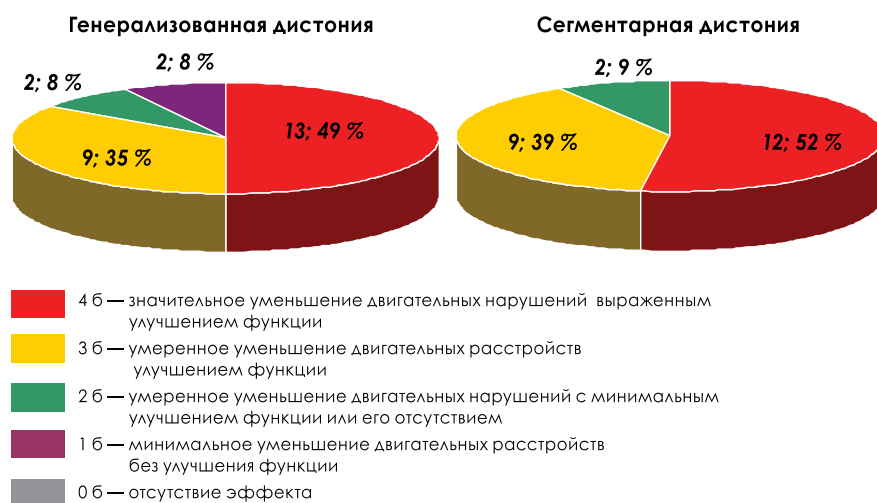


Рисунок 4. Эффективность ЭС Gpi при первичной дистонии по GOS (Global Outcome Scale).

ния ($p = -0,386$; $p = 0,007$). Была отмечена также положительная взаимосвязь выраженности клинического эффекта и срока катamnестического наблюдения ($p = 0,349$; $p = 0,015$).

На фоне нейростимуляции отмечалось достоверное увеличение повседневной активности пациентов, оцененной по ВАШ. В среднем на момент последнего осмотра оно достигло $25,1 \pm 16,7\%$, что составило $55,6\% \pm 66,4\%$ от исходного уровня. В группе пациентов с генерализованной дистонией на фоне исходно более выраженной дезадаптации отмечалась тенденция к большему увеличению повседневной активности.

На фоне ЭС Gpi в общей группе пациентов с дистонией отмечалось достоверное снижение степени инвалидизации, составившее в сред-

нем $7,4 \pm 4,2$ балла или $61,7 \pm 22,3\%$ от дооперационного уровня по шкале BFMDRS. У пациентов с сегментарной дистонией наблюдалось более выраженное снижение степени инвалидизации по сравнению с пациентами с генерализованной формой дистонии ($69,5 \pm 22,6$ и $55,2 \pm 20,3$ соответственно; $p = 0,026$). Степень уменьшения инвалидизации зависела от выраженности снижения тяжести гиперкинеза ($p = 0,868$; $p = 0,000$) и продолжительности катamnеза ($p = 0,399$; $p = 0,006$). В то же время уменьшение инвалидизации было достоверно меньше при большей длительности заболевания ($p = -0,574$; $p = 0,00003$), большей предоперационной тяжести гиперкинеза ($p = -0,411$; $p = 0,005$), раннем дебюте заболевания дистонии ($p = 0,385$; $p = 0,008$).

Нейростимуляция позволила снизить дозы принимаемых лекарственных препаратов в 85,7 % случаев, у 15 из этих пациентов медикаменты были полностью отменены (42,9 %). На момент последнего осмотра в лекарственной терапии нуждались 20 пациентов (табл. 2). Чаще всего в схеме лечения сохраняли низкие дозы бензодиазепинов. У четырех пациентов доза препаратов на фоне ЭС Gpi не изменилась, в одном случае было необходимо некоторое повышение дозы. В случаях, когда пациенты до операции не получали медикаментозную терапию, назначение дополнительных препаратов не потребовалось. У семи пациентов (14,3 %) дополнительно проводились инъекции препаратов ботулинического токсина в наиболее заинтересованные группы мышц для улучшения результата лечения, но не ранее, чем через шесть месяцев после операции.

При итоговой оценке эффективности проведенного лечения в общей группе пациентов с первичной дистонией в половине случаев (51 %, 25 пациентов) отмечался отличный результат со значительным уменьшением двигательных расстройств и улучшением функции (четыре балла по GOS). Хороший результат с умеренным уменьшением двигательных расстройств и улучшением функции (три балла) наблюдался у 18 пациентов (37 %). У четырех пациентов (8 %) на фоне нейростимуляции

отмечалось умеренное уменьшение двигательных расстройств с минимальным улучшением функции (два балла), у двух пациентов (8%) — минимальное уменьшение двигательных расстройств без улучшения функции (один балл). У пациентов с генерализованной и сегментарной дистонией значимых различий эффективности ЭС GPi по GOS не наблюдалось (рис. 4).

ЭС GPi показала себя достаточно безопасным методом хирургического лечения торсионной дистонии. Интраоперационных осложнений в представленной группе наблюдений отмечено не было. Возникавшие осложнения были преимущественно техническими: дислокация электрода ($n = 1$), обрыв электрода ($n = 1$), миграция подкожного генератора импульсов ($n = 1$), нарушение контакта на уровне соединения с генератором ($n = 1$). Они были устранены при сохранении клинического эффекта. Инфекционное осложнение отмечено у одного пациента: образование свища в области фиксатора электродов. В этом случае эксплантации системы ЭС не потребовалось, проведено иссечение свища. Наиболее частым побочным эффектом нейростимуляции была дизартрия ($n = 9$; 18,4%). Также на фоне ЭС GPi отмечались такие нежелательные явления, как ощущение тяжести в ногах ($n = 4$), микрография ($n = 2$), усиление дистонии руки ($n = 1$), общая слабость ($n = 1$). В большинстве случаев эти симптомы удавалось минимизировать изменением параметров нейростимуляции.

У одной пациентки с сегментарной дистонией (сочетание латероколликса и латероторсии) к полутора годам постоянной ЭС GPi удалось достичь стойкой ремиссии, при которой регресс гиперкинеза (на 75%) сохранялся также при выключении нейростимулятора. В связи с этим система для нейростимуляции была удалена.

Обсуждение результатов исследования

В данном исследовании приведен уникальный опыт наблюдения большой группы пациентов с первичной дистонией, оперированных в одном

медицинском учреждении, которым была проведена ЭС GPi. Наши данные подтверждают данные о высокой эффективности ЭС GPi в лечении дистонии [18, 31, 32].

При итоговой оценке проведенного исследования у большинства пациентов с дистонией получены положительные результаты, причем в 88% случаев хорошие и отличные показатели. Снижение функциональной инвалидизации и увеличение повседневной активности пациентов являются основным социально значимым результатом ЭС GPi.

Снижение тяжести двигательных нарушений наблюдалось у пациентов как с генерализованной, так и с сегментарной формой дистонии. В среднем снижение тяжести дистонии на момент последнего осмотра составило 64% по сравнению с дооперационным уровнем. Достоверные положительные изменения клинического статуса наблюдались уже через три месяца. Следует отметить, что у большинства пациентов уменьшение выраженности дистонического гиперкинеза было отставленным и постепенным. При этом клонический компонент дистонии уменьшался раньше тонического. Основное снижение тяжести двигательных нарушений развивалось в течение полугода после операции. Затем состояние пациентов оставалось стабильным с тенденцией к дальнейшему улучшению. Высокая эффективность ЭС GPi сохранялась при длительном сроке наблюдения вплоть до восьми лет у отдельных пациентов. В современной литературе приводятся сходные результаты, хотя исследований репрезентативных групп пациентов с дистонией, охватывающих катамнез более пяти лет, до сих пор недостаточно [12, 14, 19, 33, 34].

По нашим данным, наибольший положительный эффект ЭС GPi отмечался в отношении аксиальной мускулатуры, в первую очередь оромандибулярной дистонии и дистонии туловища. Наименее выраженный ответ на ЭС GPi наблюдался при ларингеальной / фарингеальной дистонии и дистонии рук. В исследованиях Vidailhet и соавт. (2005),

Kupsch и соавт. (2006), Isaias и соавт. (2009), Volkmann и соавт. (2012) также описывается незначительное влияние ЭС GPi на речь и глотание [6, 7, 12, 18].

В целом на фоне ЭС у 85,7% пациентов удалось снизить дозу пероральной медикаментозной терапии. Это позволило улучшить переносимость терапии и минимизировать возможные отрицательные влияния фармпрепаратов на когнитивные функции. В то же время ряд пациентов продолжали получать периодические локальные инъекции ботулотоксина (7 из 49).

Наряду с высокой эффективностью ЭС GPi можно говорить об относительной безопасности метода. В обследованной группе пациентов осложнения имели технический характер (8,2% случаев) и были устранены хирургически. В том числе у одной пациентки с целью улучшения эффективности нейростимуляции потребовалась коррекция положения электродов. Инфекционные осложнения составили 2% (один случай), что существенно ниже, чем упоминается в литературе [35]. Побочные эффекты нейростимуляции непосредственно зависели от амплитуды ЭС. Они включали преимущественно дизартрию (18,4%) и в большинстве случаев были устранены с помощью изменения программы ЭС, что согласуется с опытом зарубежных исследований [18].

В то же время следует отметить, что результаты ЭС GPi показывают вариативность и выраженные индивидуальные различия. Поэтому поиск факторов, влияющих на эффективность ЭС GPi у пациентов с дистонией, является ведущей целью современных исследований. Так, в работе Isaias и соавт. (2008) обсуждается негативная корреляция продолжительности заболевания с результатами лечения [11]. В исследовании Vasques и соавт. (2009) отмечена зависимость клинического эффекта от объема стимулируемой части GPi [36]. Работа Isaias и соавт. (2011) еще раз подтверждает отрицательную прогностическую роль длительности дистонии. При этом авторы отмечают,

что у молодых пациентов с меньшим сроком заболевания клинический эффект ЭС GPi развивается быстрее, нежели у пациентов более старшего возраста [20]. По мнению ряда исследователей, лучшие результаты лечения наблюдаются у пациентов с положительным статусом DYT-1, а также при меньшей тяжести двигательных нарушений [37].

Наше исследование выявило длительность заболевания в качестве основного предиктора клинического исхода ЭС GPi у пациентов с дистонией ($\rho = -0,7$; $p < 0,0000$). Также на эффективность лечения оказывали влияние возраст дебюта дистонии и степень тяжести двигательных нарушений на момент операции. Именно эти факторы определили менее выраженный клинический эффект ЭС у пациентов с дебютом дистонии в детском возрасте. В этой группе преобладали пациенты с более продолжительным анамнезом заболевания и более тяжелой генерализованной дистонией.

Прогностическое влияние длительности заболевания дистонией заслуживает особого внимания в свете современных теорий, объясняющих связь терапевтического эффекта ЭС с постепенной перестройкой нейрональных связей или нейропластичностью [38]. Некоторые исследователи предполагают, что продолжительность существования дистонии может коррелировать с выраженностью аномальной пластичности, что затрудняет нормализацию двигательных расстройств на фоне ЭС при длительном стаже заболевания [11].

Полученные результаты говорят о необходимости проведения операции пациентам с распространенными формами дистонии в более ранние сроки при появлении первых признаков инвалидизации до формирования необратимых мышечных контрактур и скелетных деформаций. Метод ЭС разрешен к применению с семи лет, поэтому детский возраст не может рассматриваться как ограничение для проведения операции.

При отборе пациентов для нейрохирургического лечения основное значение имеют корректность

этиологической диагностики, определение рефрактерности дистонии к адекватной консервативной терапии, а также выявление основных инвалидирующих симптомов [39]. В каждом случае необходимо оценить степень ограничения повседневной активности, вызываемого двигательными симптомами, и оценить вероятность регресса данных симптомов на фоне ЭС GPi. Следует тщательно взвесить индивидуальный риск возникновения осложнений. Пациенты не должны иметь явных соматических или психиатрических противопоказаний к хирургическому вмешательству. В итоге для конкретного пациента должны быть сформированы реалистичные задачи лечения и реабилитации. Необходимо также соотносить представления и ожидания самого пациента и (или) его родственников с реально достижимыми результатами лечения, скорректировать нереальные ожидания.

Обсуждая эффективность ЭС GPi при дистонии, важно подчеркнуть значение квалифицированности и мультидисциплинарности врачебной бригады, осуществляющей отбор и дальнейшее лечение пациентов. Важным условием для обеспечения точности имплантации электродов является техническая оснащенность клиники, использование современных нейронавигационных систем, а также систем интраоперационного нейрофизиологического мониторинга.

Положительный терапевтический результат ЭС GPi при дистонии напрямую зависит от качества послеоперационного неврологического ведения, грамотности подбора и коррекции программы нейростимуляции. Неадекватно подобранная программа ЭС способна не только свести к минимуму результаты операции, но и ухудшить клинические проявления заболевания [35].

Заключение

В настоящее время электростимуляция внутреннего сегмента бледного шара представляет собой высокоэффективный, малоинвазивный и относительно безопасный метод хирургического лечения медикаментозно-резистентной первичной

дистонии. На фоне постоянной ЭС у большинства пациентов происходит снижение тяжести двигательных нарушений, уменьшение степени инвалидизации и увеличение повседневной активности.

Эффективность нейростимуляции при дистонии зависит от ряда факторов: адекватного отбора пациентов, безупречности проведения хирургического вмешательства (то есть точности попадания в структуру-мишень), оптимальности подобранной программы электростимуляции и адекватности послеоперационной поддержки пациентов в течение всего периода наблюдения.

Основной задачей хирургического лечения при дистонии является предупреждение формирования стойкой инвалидизации пациентов, что особенно важно в детском возрасте. Поскольку ведущим клиническим фактором, влияющим на результат ЭС GPi, служит продолжительность заболевания, нейрохирургическое лечение пациентов с фармакорезистентной генерализованной и сегментарной дистонией необходимо проводить своевременно при появлении начальных признаков инвалидизации.

Список литературы

1. Fahn S., Bressman S., Marsden C.D. Classification of dystonia. // *Adv. Neurol.* — 1998. — Vol. 78. — P. 1–10.
2. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P., Elia A.E., Elibil B., Filippini G., Gasser T., Krauss J.K., Nardocci N., Newton A., Valls-Solé J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. // *Eur. J. Neurol.* — 2011. — Vol. 18 (1). — P. 5–18.
3. Fung V.S., Jinnah H.A., Bhatia K., Vidailhet M. Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes. // *Mov. Disord.* — 2013. — Vol. 28 (7). — P. 889–98.
4. Vasques X.A., Cif L., Biolsi B., Coubes P. Central procedures for primary dystonia In: *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery* / Lozano A.M., Gildenberg P.L., Tasker R.R., eds. — Berlin: Springer-Verlag, 2009. — P. 1801–1833.
5. Lang A.E. Deep brain stimulation for dystonia. // *Mov. Disord.* — 2011. — Vol. 26, Suppl 1. — P. S3–4.
6. Vidailhet M., Vercueil L., Houeto J.L., Krystkowiak P., Benabid A.L., Cornu P., Lagrange C., Tézenas du Montcel S., Dormont D., Grand S., Blond S., Defante O., Pillon B., Ardouin C., Agid Y., Destée A., Pollak P.; French Stimulation of Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group. Bilateral deep brain

- stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352 (5).— P. 459–67.
7. Kupsch A., Benecke R., Müller J., Trottenberg T., Schneider G.H., Poewe W., Eisner W., Wolters A., Müller J.U., Deuschl G., Pinsker M.O., Skogseid I.M., Roeste G.K., Vollmer-Haase J., Brentrup A., Krause M., Tronnier V., Schnitzler A., Voges J., Nikkhah G., Vesper J., Naumann M., Volkmann J.; Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 355 (19).— P. 1978–90.
 8. Diamond A., Shahed J., Azher S., Dat-Vuong K., Jankovic J. Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia. // *Mov. Disord.*— 2006.— Vol. 21.— P. 992–95.
 9. Vidailhet M., Vercueil L., Houeto J.L., Krystkowiak P., Lagrange C., Yelnik J., Bardinet E., Benabid A.L., Navarro S., Dormont D., Grand S., Blond S., Ardouin C., Pillon B., Du Jardin K., Hahn-Barma V., Agid Y., Destée A., Pollak P.; French SPIDY Study Group. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalized dystonia: a prospective 3 year follow-up study. // *Lancet Neurol.*— 2007.— Vol. 6 (3).— P. 223–9.
 10. Egidio M., Franzini A., Marras C., Cavallo M., Mondani M., Lavano A., Romanelli P., Castana L., Lanotte M.; Functional Neurosurgery Study Group of the Italian Society of Neurosurgery. A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. // *J. Neurosurg. Sci.*— 2007.— Vol. 51 (4).— P. 153–8.
 11. Isaias I.U., Alterman R.L., Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. // *Brain.*— 2008.— Vol. 131 (Pt 7).— P. 1895–902.
 12. Isaias I.U., Alterman R.L., Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. // *Arch. Neurol.*— 2009.— Vol. 66 (4).— P. 465–70.
 13. Sensi M., Cavallo M.A., Quatrone R., Sarubbo S., Biguzzi S., Lettieri C., Capone J.G., Tugnot V., Tola M.R., Eleopra R. Pallidal stimulation for segmental dystonia: long term follow up of 11 consecutive patients. // *Mov. Disord.*— 2009.— Vol. 24 (12).— P. 1829–35.
 14. Cif L., Vasques X., Gonzalez V., Ravel P., Biolsi B., Colod-Beroud G., Tuffery-Giraud S., Elfert H., Claustres M., Coubes P. Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: an open-label study. // *Mov. Disord.*— 2010.— Vol. 25 (3).— P. 289–99.
 15. Valdeoriola F., Regidor I., Mínguez-Castellanos A., Lezcano E., García-Ruiz P., Rojo A., Salvador A., Castro A., Grandas F., Kulisevsky J., Martí M.J., Martínez-Martín P., Relova L., Rumiá J., Cámara A., Burguera J.A., Linazasoro G., de Val J.L., Obeso J., Rodríguez-Oroz M.C., Tolosa E.; Grupo Español para el Estudio de la Estimulación PALidal en la Dystonia. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2010.— Vol. 81 (1).— P. 65–9.
 16. Reese R., Gruber D., Schoenacker T., Bärner H., Blahak C., Capelle H.H., Falk D., Herzog J., Pinsker M.O., Schneider G.H., Schrader C., Deuschl G., Mehdorn H.M., Kupsch A., Volkmann J., Krauss J.K. Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26 (4).— P. 691–8.
 17. Panov F., Tagliati M., Ozelius L.J., Fuchs T., Gologorsky Y., Cheung T., Avshalomov M., Bressman S.B., Saunders-Pullman R., Weisz D., Alterman R.L. Pallidal deep brain stimulation for DYT6 dystonia. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2012.— P. 83 (2).— P. 182–7.
 18. Volkmann J., Wolters A., Kupsch A., Müller J., Kühn A.A., Schneider G.H., Poewe W., Hering S., Eisner W., Müller J.U., Deuschl G., Pinsker M.O., Skogseid I.M., Roeste G.K., Krause M., Tronnier V., Schnitzler A., Voges J., Nikkhah G., Vesper J., Classen J., Naumann M., Benecke R.; DBS study group for dystonia. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. // *Lancet Neurol.*— 2012.— Vol. 11 (12).— P. 1029–38.
 19. Brüggemann N., Kühn A., Schneider S.A., Kamm C., Wolters A., Krause P., Moro E., Steigerwald F., Wittstock M., Tronnier V., Lozano A.M., Hamani C., Poon Y.Y., Zittel S., Wächter T., Deuschl G., Krüger R., Kupsch A., Münchau A., Lohmann K., Volkmann J., Klein C. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. // *Neurology.*— 2015.— Vol. 84 (9).— P. 895–903.
 20. Isaias I.U., Volkmann J., Kupsch A., Burgunder J.M., Ostrem J.L., Alterman R.L., Mehdorn H.M., Schönecker T., Krauss J.K., Starr P., Reese R., Kühn A.A., Schüpbach W.M., Tagliati M. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. // *J. Neurol.*— 2011.— Vol. 258 (8).— P. 1469–76.
 21. Bronte-Stewart H., Taira T., Valldeoriola F., Merello M., Marks W.J. Jr., Albanese A., Bressman S., Moro E. Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26, Suppl 1.— P. S5–16.
 22. Alterman R.L., Shils J.L. Pallidal stimulation for dystonia. In: *Neurosurgical Operative Atlas. Functional Neurosurgery* / Starr P.A., Barbaro N.M., Larson P.S., eds.— 2nd ed.— New York: Thieme, 2009.— P. 195–203.
 23. Kupsch A., Tagliati M., Vidailhet M., Aziz T., Krack P., Moro E., Krauss J.K. Early postoperative management of DBS in dystonia: programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26, Suppl 1.— P. S37–53.
 24. Гамалея А.А., Томский А.А., Бриль Е.В., Шабалов В.А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принципы программирования. // *Нервные болезни.*— 2012.— № 4.— С. 55–62.
 25. Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D., Bressman S.B., Moskowitz C., Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. // *Neurology.*— 1985.— Vol. 35 (1).— P. 73–7.
 26. Thobois S., Taira T., Comella C., Moro E., Bressman S., Albanese A. Pre-operative evaluations for DBS in dystonia. // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26, Suppl 1.— P. S17–22.
 27. Wewers M.E., Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. // *Res. Nurs. Health.*— 1990.— Vol. 13 (4).— P. 227–36.
 28. Schwab R.S., England A.C. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: *Third Symposium in Parkinson's Disease* / Gillingham F.J., Donaldson I.M.L., eds.— Edinburgh: Churchill Livingstone, 1969.— P. 152–157.
 29. Comella C.L., Leurgans S., Wu J., Stebbins G.T., Chmura T.; Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. // *Mov. Disord.*— 2003.— Vol. 18 (3).— P. 303–12.
 30. Yoshor D., Hamilton W.J., Desaloms J.M., Ondo W., Jankovic J., Grossmann R.G. Stereotactic neurosurgery for dystonia. In: *Movement disorder surgery* / Lozano A.M., eds.— Prog Neurol Surg. Basel: Karger, 2000.— P. 279–295.
 31. Ostrem J.L., Starr P.A. Treatment of dystonia with deep brain stimulation. // *Neurotherapeutics.*— 2008.— Vol. 5 (2).— P. 320–30.
 32. Andrews C., Aviles-Olmos I., Hariz M., Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2010.— Vol. 81 (12).— P. 1383–9.
 33. Lohr T.J., Capelle H.H., Kaelin-Lang A., Weber S., Weigel R., Burgunder J.M., Krauss J.K. Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. // *J. Neurol.*— 2008.— Vol. 255.— P. 881–84.
 34. Cersosimo M.G., Raina G.B., Piedimonte F., Antico J., Graff P., Micheli F.E. Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up. // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2008.— Vol. 110 (2).— P. 145–50.
 35. Tagliati M., Krack P., Volkmann J., Aziz T., Krauss J.K., Kupsch A., Vidailhet A.M. Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26, Suppl 1.— P. S54–62.
 36. Vasques X., Cif L., Hess O., Gavarini S., Mennessier G., Coubes P. Prognostic value of globus pallidus internus volume in primary dystonia treated by deep brain stimulation. // *J. Neurosurg.*— 2009.— Vol. 110 (2).— P. 220–8.
 37. Borggraefe I., Mehrkens J.H., Telegraf-ciska M., Berweck S., Bötzel K., Heinen F. Bilateral pallidal stimulation in children and adolescents with primary generalized dystonia — report of six patients and literature-based analysis of predictive outcomes variables. // *Brain Dev.*— 2010.— Vol. 32 (3).— P. 223–8.
 38. Tisch S., Rothwell J.C., Limousin P., Hariz M.I., Corcos D.M. The physiological effects of pallidal deep brain stimulation in dystonia. // *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.*— 2007.— Vol. 15 (2).— P. 166–72.
 39. Speelman J.D., Contarino M.F., Schuurman P.R., Tijssen M.A., de Bie R.M. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes. // *Eur. J. Neurol.*— 2010.— Vol. 17 Suppl. 1.— P. 102–6.



Повышение информированности школьников о признаках инсульта с использованием модифицированного теста УДАР

И Сун Чер, ген. директор¹

А. А. Захарова, специалист по коммуникациям¹

А. С. Орлова, к.м.н., доцент кафедры патологии человека²

Е. В. Силина, д.м.н., проф. кафедры патологии человека²

Д. С. Хан, зав. отделением для больных с ОНМК³

А. Н. Комаров, к.м.н., гл. специалист по неврологии и нейрореабилитации⁴

С. В. Ильина, зам. директора по воспитательной работе⁵

Е. В. Усова, с.н.с. отдела интегрированных программ профилактики⁶

¹ООО «ИКМКО», г. Москва

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

³ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», г. Владивосток

⁴ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, г. Москва

⁵МБОУ «Средняя общеобразовательная школа № 6 с углубленным изучением отдельных предметов г. Владивостока», г. Владивосток

⁶ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва

Interactive lectures «UDAR» as a method of raising school children's awareness of stroke

I Sun Cher, A. A. Zakharova, A. S. Orlova, E. V. Silina, D. S. Khan, A. N. Komarov, S. V. Ilyina, E. V. Usova

IKMCO Co., Moscow; First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Primorye Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok; the Clinical Hospital of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Secondary School No. 6, Vladivostok; the State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow; Russia

Резюме

Низкая осведомленность населения о симптомах инсульта при подозрении на его возникновение может существенно влиять на эффективность лечения и восстановления данной категории пациентов. Цель исследования: повышение информированности школьников об инсульте, его симптомах и способах реагирования в краткосрочном периоде. Материалы и методы: 522 ученика 1–10 классов заполнили специально разработанную анкету до и после лекции, в которой объяснялись основные симптомы инсульта, а также действия, которые необходимо предпринимать при подозрении на его возникновение, на доступном уровне с учетом возрастной психологии. Результаты исследования: выявлено, что после лекции у школьников значительно улучшаются правильность понимания понятия «инсульт» (с 67,7 до 94,4%; $p < 0,05$), знания о признаках заболевания (с 29,7 до 84,7%; $p < 0,05$), а также о необходимости быстрого вызова скорой медицинской помощи и других действиях (с 17,6 до 80,2%; $p < 0,05$). Выводы: проведенное исследование продемонстрировало, что интерактивные лекции по распознаванию инсульта УДАР в школах в перспективе могут позволить улучшить исходы данного заболевания вследствие правильного понимания и реагирования окружающих на его возникновение.

Ключевые слова: инсульт, информированность населения, интерактивная лекция.

Summary

Low stroke symptom public awareness in a case of suspected stroke may lead to a significant decrease of treatment efficacy and rehabilitation potential in that group of patients. Study aim: to increase the efficacy of education of schoolchildren concerning stroke symptoms and correct reactions a short-time period. Population and methods: 522 children attending 1–10 grades filled in a specially designed questionnaire before and after a lecture explaining main stroke symptoms and actions which should be performed in case of suspected stroke, at a relevant age-matched level. Study results: after the lecture an increased understanding of stroke concept (67.7% compared to 94.4%; $p < 0.05$), awareness of stroke symptoms (29.7% compared to 84.7%; $p < 0.05$), and the need of emergency call and other actions (17.6% compared to 80.2%; $p < 0.05$) were demonstrated. Conclusions: the study demonstrated that educational programs on stroke symptoms in schools may lead to improvement of stroke outcomes through a correct understanding and adequate reaction of people witnessing it.

Key words: stroke, population awareness, interactive lecture.

Введение

Быстрое медицинское обследование после инсульта играет важнейшую роль, так как вероятность успеха тромболитической терапии существенно снижается в течение первых нескольких часов после возникновения симптомов [1]. Однако по имеющимся данным, быстрому ме-

дицинскому обследованию зачастую препятствуют задержки на догоспитальном этапе [2], связанные в ряде случаев с низкой осведомленностью населения и, в частности, окружающих и членов семьи больного, включая детей, о симптомах заболевания.

В настоящее время существуют большое количество программ, по-

зволяющих повысить информированность населения в распознавании симптомов инсульта: трансляция видео- и аудиопрограмм по телевидению и радио, распространение печатных материалов среди населения, в том числе использование наружной рекламы, а также лекции и использование обучающих фильмов [3].

Таблица 1
Мнемонические тесты, используемые для распознавания инсульта

Мнемонические тесты распознавания инсульта	Пояснения			
FAST	F (face) — лицо	A (arm) — рука	S (speech) — речь	T (time) — время
УДАР (1)	У — улыбка	Д — движение	А — артикуляция	Р — решение
УДАР (2)	У — улыбка	Д — движение	А — афазия	Р — решение
	Попросить улыбнуться, если улыбка несимметричная (один угол рта опущен) — симптом инсульта	Попросить поднять руки на 90 градусов, невозможность поднять одну из рук или быстрое ее опускание (асимметричное снижение силы) — симптом инсульта	Попросить сказать свои ф.и.о. и возраст, симптом инсульта — невнятная (спутанная) речь либо непонимание обращенной речи	При обнаружении этих симптомов в срочном порядке вызвать скорую помощь

Различные обучающие программы, посвященные быстрому распознаванию признаков инсульта, могут быть направлены на обучение детей и подростков [4]. Увеличение числа детей, проживающих с бабушками и дедушками, а также числа лиц, откладывающих рождение детей до 40 лет и старше, приводит к тому, что все большее число детей проживают с лицами предпенсионного и пенсионного возраста [5, 6]. Это является основанием для разработки и внедрения программ обучения распознавания признаков инсульта для детей, в связи с чем целью данной работы явилось повышение информированности школьников об инсульте, его симптомах и способах реагирования в краткосрочном периоде.

Материалы и методы

Проведено исследование в школе № 6 г. Владивостока. В исследование были включены 522 школьника 1–10 классов. Анкетирование, в котором респондентам предлагалось ответить на вопросы о том, знают ли они, что такое инсульт, его признаки и что необходимо делать при подозрении на его возникновение, проводилось до и после интерактивной лекции.

На интерактивной лекции с учетом возрастной психологии на доступном уровне объяснялись основные симптомы инсульта, а также действия, которые необходимо предпринимать при подозрении на его возникновение.

Для улучшения запоминания был использован модифицированный тест УДАР (Улыбка, Движение, Афазия, Решение), в котором артикуляция была заменена на термин «афазия». Данная модификация была произведена

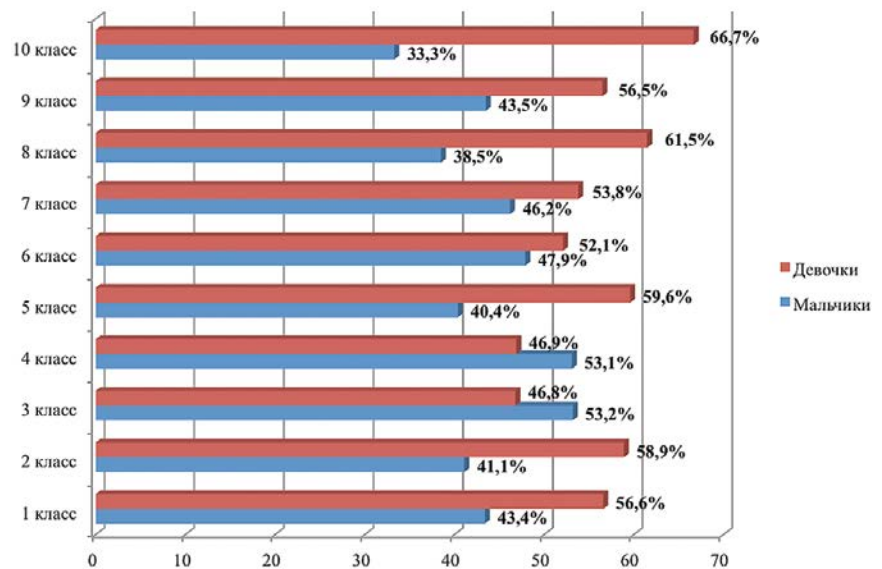


Рисунок. Распределение школьников по полу.

в связи с тем, что термин «афазия» в большей степени отражает возможные нарушения речи при возникновении инсульта (табл. 1).

В процессе анализа отсеяны 78 (14,9%) анкет вследствие различных дефектов их заполнения. В статье представлены результаты анкетирования 444 школьников в возрасте от 7 до 16 лет (195 [43,9%] мальчиков и 249 [56,1%] девочек). Значимых различий по полу в различных возрастных категориях выявлено не было (см. рис.).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Microsoft Excel и статистического программного обеспечения Биостат (издательский дом «Практика», 2006), SPSS 15.0 и Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования

Проведенное обучение показало значимую эффективность по всем оцениваемым параметрам. Так, после лекции 419 (94,4%) школьников правильно отвечали на вопрос о том, что такое инсульт, тогда как до лекции лишь 296 человек (66,7%). Большинство учеников начальных классов (1–4 классы, 205 человек) до лекции не знали о том, что такое инсульт (27,5% от 444), тогда как после лекции правильно ответили на данный вопрос 184 школьника (41% от 444). Правильность ответов была в 4,77 раза выше среди учеников первых классов ($p < 0,01$), 3,1 раза среди учеников вторых классов и в 1,26 и 2,0 раза выше среди учеников третьих и четвертых классов соответственно ($p < 0,05$). Среди учеников более старших классов правильность ответов также увеличилась, однако не достигла стати-

Таблица 2
Результаты анкетирования школьников

	Правильное понимание понятия «инсульт»				Правильность перечисления признаков инсультов				Выбор правильных действий при возникновении инсульта			
	До обучения		После обучения		До обучения		После обучения		До обучения		После обучения	
	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент
1-й класс (n = 53)	9	17,0	43	81,1*	2	3,8	39	73,6*	2	3,8	41	77,4*
2-й класс (n = 56)	18	32,1	55	98,2*	7	12,5	54	96,4*	9	16,1	56	100*
3-й класс (n = 47)	35	74,5	44	93,6	14	29,8	43	91,5*	11	23,4	43	91,5*
4-й класс (n = 49)	21	42,8	42	85,7*	8	16,3	36	73,5*	6	12,2	34	69,4*
5-й класс (n = 52)	44	84,6	52	100*	16	30,8	46	88,5*	9	17,3	45	86,5*
6-й класс (n = 48)	44	91,7	48	100	20	41,7	48	100*	11	22,9	47	97,9*
7-й класс (n = 26)	24	92,3	25	96,2	13	50,0	18	69,2*	6	23,1	9	34,6
8-й класс (n = 39)	35	89,7	37	94,9	18	46,2	28	71,8*	12	30,8	27	69,2*
9-й класс (n = 23)	20	87,0	23	100	13	56,5	20	87,0*	8	34,8	17	73,9*
10-й класс (n = 51)	46	90,2	50	98,0	21	41,2	44	86,3*	4	7,8	37	72,5*
Итого (n = 444)	296	66,7	419	94,4*	132	29,7	376	84,7*	78	17,6	356	80,2*

Примечание: * — $p < 0,05$ — статистически значимые различия до и после лекции.

стической значимости в связи с тем, что знание термина «инсульт» было и до лекции.

До лекции 29,7% учеников знали признаки инсульта, а после лекции — 376 (84,7%). У учеников первых классов знания об основных симптомах инсульта после лекции улучшились в 19,4 раза по сравнению с таковыми до лекции ($p < 0,001$), у учеников вторых классов в 7,71 раза ($p < 0,01$), учеников третьих классов в 3,10 ($p < 0,05$), учеников четвертых классов в 4,51 ($p < 0,05$), учеников пятых классов в 2,87 ($p < 0,05$), учеников шестых классов в 2,40 ($p < 0,05$), учеников седьмых классов в 1,38 ($p > 0,05$), учеников восьмых и девярых классов в 1,55 и 1,54 раза соответственно ($p < 0,05$) и у учеников 10-х классов в 2,09 раза ($p < 0,05$).

Помимо основных симптомов инсульта, на лекции уделялось внимание о правильности действий при подозрении на его возникновение: вызывать скорую медицинскую помощь; сообщить взрослым; запомнить время, когда человеку стало плохо, чтобы впоследствии передать эту информацию врачам скорой медицинской помощи.

После проведенной интерактивной лекции знания о правильности действий при возникновении инсульта улучшились в 4,56 раза ($p < 0,01$) (табл. 2).

После лекции у учеников начальных классов существенно улучшились знания о правильных действиях при

возникновении инсульта: у учеников первых классов в 20,4 раза ($p < 0,001$), учеников вторых классов в 6,20 ($p < 0,01$), учеников третьих классов в 3,91 раза ($p < 0,05$), у учеников четвертых классов в 5,69 раза ($p < 0,05$). Среди учеников более старших классов (5–7-е классы, 126 человек) динамика также была значимо выражена: ученики пятых классов ($n = 52$) после лекции в 5,0 раза ($p < 0,05$) чаще, чем до лекции, правильно отвечали о том, какие действия необходимо провести при подозрении на возникновение инсульта, ученики шестых классов ($n = 48$) в 4,28 раза ($p < 0,05$), ученики седьмых классов ($n = 26$) в 1,50 раза ($p > 0,05$). Среди учеников 8–10-х классов (113 человек) наиболее выраженная динамика наблюдалась у учеников 10-х классов ($n = 51$), которые в 9,29 раза ($p < 0,01$) чаще правильно отвечали на задаваемый вопрос; ученики восьмых ($n = 39$) и девярых классов ($n = 23$) в 2,25 и 2,12 раза чаще соответственно ($p < 0,05$).

Обсуждение полученных результатов

Обучение детей в сфере факторов риска (ФР) различных неинфекционных заболеваний (НИЗ) приводит к повышению информированности, что может существенно снизить распространенность ФР в будущем (курение, алкоголизм и т.д.) [7–9] и, как следствие, снизить бремя НИЗ. Так, например, при проведении в школах

дискуссий, ролевых игр и знакомств с наглядными пособиями, посвященных профилактике курения и алкоголизма, значимо снизился интерес к курению, а также доля детей, пробовавших курить, употребляющих алкоголь и намеревавшихся потреблять алкоголь во взрослом состоянии [7, 8]. Специализированные программы могут способствовать информированию детей распознаванию симптомов инсульта и своевременному вызову скорой медицинской помощи, что также может привести к улучшению результатов лечения и исходов заболевания [10]. Среди существующих программ по улучшению осведомленности населения наиболее часто используются мнемонические тесты, наиболее известным из которых является тест FAST (Face — лицо, Arm — рука, Speech — речь, Time — время), который был разработан в качестве метода, позволяющего повысить частоту распознавания острого инсульта населением [11]. В настоящее время FAST является основой кампаний по обучению населения во многих странах, включая Великобританию, Ирландию, США, Австралию и Новую Зеландию; также имеются варианты для неанглоговорящих стран. Начиная с 2009 года тест FAST используется в рамках телевизионной кампании по повышению осведомленности населения в Великобритании. По результатам кампании осведомленность

населения стала высокой [12], однако проводившиеся ранее сходные кампании, касающиеся инсульта и других состояний, продемонстрировали, что повышение осведомленности населения редко приводит к изменениям поведения [13, 14].

В ходе трех исследований, проводившихся в США, тест FAST использовался в качестве обучающего инструмента в небольших локальных взрослых популяциях, что привело к повышению узнавания симптомов инсульта [11, 15, 16]. Отмечено повышение числа направлений (на 20 %) скорой медицинской помощи на вызовы в связи с подозрением на инсульт с момента начала применения теста FAST в Австралии, а также нестойкое увеличение числа обращений в отделения неотложной помощи с симптомами инсульта после проведения кампании FAST в Ирландии [17], увеличение числа госпитализаций в отделение неотложной помощи в связи с инсультом и возможное повышение числа проведенных процедур тромболизиса в Великобритании [18].

В России альтернативой тесту FAST является тест УДАР, однако в настоящее время в научной литературе нам не удалось обнаружить исследований, касающихся эффективности проведения теста как обучающей методики в распознавании инсульта. Это обусловило проведение данного исследования, которое продемонстрировало, что лекции среди школьников с учетом педагогических компетенций и возрастной психологии значимо улучшают их информированность о признаках инсульта и действиях, которые необходимы при его возникновении. Ожидается, что внедрение подобных интерактивных лекций в социум позволит ускорить сроки доставки пациентов с инсультом в специализированные стационары и, как следствие, улучшить качество оказания медицинской помощи, сохранив ежегодно тысячи жизней.

Выводы

В результате проведенного обучения информированность об инсульте, его признаках и необходимых дей-

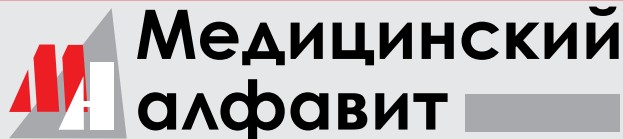
ствиях при подозрении на его возникновение у школьников начальных классов (1–4-й классы) повысилась в 2,2, 5,5 и 6,2 раза соответственно, у школьников 5–7-го классов в 1,2, 2,3 и 3,9 раза, 8–10-го классов в 1,1, 1,8 и 3,4 раза соответственно. Тест УДАР можно рассматривать как методику, способствующую повышению информированности населения об инсульте. Проводимые в школах лекции по выявлению признаков инсульта УДАР в перспективе могут позволить улучшить исходы данного заболевания. Прошедшие обучение дети могут быстрее вызвать скорую медицинскую помощь, если у члена семьи возникает инсульт. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку эффективности данных лекций, в том числе и в долгосрочном периоде.

Список литературы

1. Wardlaw J. M., Murray V., Berge E., del Zoppo G., Sandercock P., Lindley R. L., Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 379 (9834): 2364–72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7.
2. Fassbender K., Balucani C., Walter S., Levine S. R., Haass A., Grotta J. Streamlining of prehospital stroke management: the golden hour. *Lancet Neurol*. 2013; 12 (6): 585–96. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70100-5.
3. Орлова А. С., Лисиченко Д. А., Чер И. С., Комаров А. Н., Силина Е. В. Осведомленность населения о факторах риска и основных симптомах инсульта (обзор литературы). *Профилактическая медицина*. 2015. Т. 18. № 6. С. 91–96.
4. Bray J. E., Mosley I., Bailey M., Barger B., Bladin C. Stroke public awareness campaigns have increased ambulance dispatches for stroke in Melbourne, Australia. *Stroke*. 2011; 42 (8): 2154–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.612036.
5. Williams O., DeSorbo A., Noble J., Gerin W. Child-Mediated Stroke Communication: findings from Hip Hop Stroke. *Stroke*. 2012; 43 (1): 163–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.621029.
6. Amano T., Yokota C., Sakamoto Y., Shigehatake Y., Inoue Y., Ishigami A., Hagihara T., Tomii Y., Miyashita F., Toyoda K., Minematsu K. Stroke education program of act FAST for junior high school students and their parents. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2014; 23 (5): 1040–5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.021.
7. Александров А. А., Котова М. Б., Александрова В. Ю., Климович В. Ю., Розанов В. Б. Профилактика курения среди учащихся V–VII классов. *Профилактическая медицина*. 2009. Т. 12. № 5. С. 17–22.
8. Александров А. А., Котова М. Б., Розанов В. Б., Климович В. Ю. Опыт профилактики употребления алкоголя среди детей и подростков. *Вопросы наркологии*. 2010. № 2. С. 57–64.
9. Зейналова Г. К., Алиева Р. К., Гараев З. И. Организация санитарного просвещения профилактики основных стоматологических заболеваний среди детей младшего школьного возраста в Азербайджане. *Medicus*. 2015. № 4 (4). С. 99–101.
10. Matsuzono K., Yokota C., Takekawa H., Okamura T., Miyamatsu N., Nakayama H., Nishimura K., Ohya S., Ishigami A., Okumura K., Toyoda K., Miyamoto Y., Minematsu K. Tochigi Junior High School Stroke Education Group; Participating Investigators of Tochigi Junior High School Stroke Education Group. Effects of stroke education of junior high school students on stroke knowledge of their parents: Tochigi project. *Stroke*. 2015; 46 (2): 572–4. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007907.
11. Kleindorfer D. O., Miller R., Moomaw C. J., Alwell K., Broderick J. P., Khoury J., Woo D., Flaherty M. L., Zakaria T., Kissela B. M. Designing a message for public education regarding stroke: does FAST capture enough stroke? *Stroke*. 2007; 38 (10): 2864–8. doi:10.1161/STROKEAHA.107.488809.
12. Robinson T. G., Reid A., Haunton V. J., Wilson A., Naylor A. R. The face arm speech test: does it encourage rapid recognition of important stroke warning symptoms? *Emerg. Med. J.* 2013; 30(6):467–71. doi: 10.1136/emmermed-2012-201471.
13. Fussman C., Rafferty A. P., Lyon-Callo S., Morgenstern L. B., Reeves M. J. Lack of association between stroke symptom knowledge and intent to call 911: a population-based survey. *Stroke*. 2010; 41 (7): 1501–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.578195.
14. Wakefield M. A., Loken B., Hornik R. C. Use of mass media campaigns to change health behaviour. *Lancet*. 2010; 376 (9748): 1261–71. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60809-4.
15. Pierce C., Fahs P. S., Dura A., Fronczek A., Morgan L. L., Leppert T., Srnka-Debnar F., Terriquez-Kasey L., Hamilton B., Buel V. Raising stroke awareness among rural dwellers with a Facts for Action to Stroke Treatment-based educational program. *Appl. Nurs. Res.* 2011; 24 (2): 82–7. doi: 10.1016/j.apnr.2009.04.001.
16. Wall H. K., Beagan B. M., O'Neill J., Foell K. M., Boddie-Willis C. L. Addressing stroke signs and symptoms through public education: the Stroke Heroes Act FAST campaign. *Prev. Chronic Dis*. 2008; 5 (2): A49.
17. Mellon L., Hickey A., Doyle F., Dolan E., Williams D. Can a media campaign change health service use in a population with stroke symptoms? Examination of the first Irish stroke awareness campaign. *Emerg. Med. J.* 2014; 31: 7536–540. doi: 10.1136/emmermed-2012-202280.
18. Flynn D., Ford G. A., Rodgers H., Price C., Steen N., Thomson R. G. A time series evaluation of the FAST National Stroke Awareness Campaign in England. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e104289. doi: 10.1371/journal.pone.0104289.



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2017 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит. Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) в Московский Банк Сбербанка России
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
Квитанция	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
Кассир	(номер счета получателя платежа) в Московский Банк Сбербанка России
	(наименование банка и банковские реквизиты) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:
www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>
Регистрация во время проведе-
ния Конгресса — в холле первого
этажа Конгресс-центра.
Регистрация для лиц без оплаты
органов обязательна.



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации
в Сборнике принимаются
до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация по
Конгрессу размещена на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ
НАУЧНЫХ РАБОТ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
И СТУДЕНЧЕСКИХ
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В Конкурсе научных работ
могут участвовать лица в возрасте
до 35 лет без ученой степени
- ◆ В Конкурсе студенческих
научных работ могут
участвовать студенты
4-6 курсов медицинских
и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах
допускается один
соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru



ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ

ЭПИЛЕПСИЯ ФИБРОМИАЛГИЯ

ПРЕГАБАЛИН-С3

ФАНТОМНЫЕ БОЛИ

ТРЕВОГА СУДОРОГИ

СУСТАВНЫЕ БОЛИ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКАЯ НЕВРАЛГИЯ
ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА ОНКОЛОГИЯ
БОЛЬ ДЕПРЕССИЯ

270 р*



350 р*



450 р*



НОВИНКА!

300 мг 56 капсул

- Снижение боли на **50 %**
- Эффект достигается в первые три дня терапии
- Дозозависимый клинический ответ
- Благоприятный профиль переносимости и безопасности

Сравните наши цены с ценами зарубежных производителей!

* средняя цена в аптеках по России

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

20 лет
рядом с вами

ГАРАНТИЯ
КАЧЕСТВА
GMP