

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

1 (338) 2018

**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

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ О ДЕМЕНЦИЯ

ОДНО МГНОВЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

В прошлом месяце Павел Иванович страдал от прогрессирования когнитивных и двигательных нарушений

Сегодня он принимает новые важные решения

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и ЧМТ¹⁻⁵
- Улучшает когнитивные функции при ДЭП/ХИМ, деменции и БА^{6,7}
- Предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта и ЧМТ^{2,3}

«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

EVER
PHARMA

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтеррах, Австрия.

При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Muresanu D. F., Heiss W. D., Hoemberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C. C., Wei S. T., Tsai S. C., Chen X. X., Cho D. Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec;27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;7(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guekht A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J. V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERE/RUS\2017\09\300



Неврология и психиатрия. Том 1

Медицинский алфавит №1 (338) 2018

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. Синицка

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

Объединенная Редколлегия журнала «Медицинский алфавит»

В. Г. Акимкин, д.м.н., проф., академик РАН
Е. В. Артамонова, д.м.н., проф.
В. Е. Балан, д.м.н., проф.
Н. Ф. Берестень, 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., академик РАН
О. Н. Минушкин, д.м.н., проф.
Р. Г. Оганов, д.м.н., проф., академик РАН
С. Н. Щербо, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга
и рекламы журнала «Неврология
и психиатрия» С. Фомина
medalfavit@inbox.ru, (495) 221-76-48

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

Редакция оставляет за собой право сокращения
и стилистической правки текста без 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, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12 000. Формат А4.

Подписан в печать 30 января 2018 года.

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 Дискуссионные вопросы диагностики и патогенетической терапии хронической церебральной ишемии с когнитивными нарушениями
С. В. Лобзин, В. Ю. Лобзин, Т. Р. Амурова, Л. М. Мирзаева, О. А. Никишина, Л. Г. Никифорова, Л. А. Семенова, Е. А. Юркина, А. С. Лобзина
- 15 Болевая полиневропатия у пациентов со злокачественными новообразованиями: формирование, механизмы развития, попытка превентивной терапии
Ю. А. Меркулов, Д. С. Лезина, А. М. Магомедова, А. А. Григорян, П. А. Чернова, Д. М. Меркулова
- 23 Хронический герпетический полиганглиорадикулит
Ю. В. Мозолевский, О. А. Солоха, В. В. Гринюк
- 26 Искусство подбора противомигренозной терапии. Лечение приступа мигрени
А. В. Сергеев
- 32 Клинический случай острой моторно-сенсорной аксональной нейропатии
Е. В. Блохина, К. А. Козлова, В. В. Кузнецова
- 36 Этиологические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте
Н. В. Пизова
- 45 Гендерные особенности острых нарушений мозгового кровообращения
К. Б. Манышева
- 50 Диагностика и коррекция нарушений окислительного статуса у пациентов с шизофренией
М. В. Иванов, Л. В. Щедрина, Ю. И. Тархова, Н. Д. Ещенко, С. Г. Дагаев
- 57 Тезисы молодых ученых 14-й конференции «Вейновские чтения»
- 78 Подписка

Contents

- 5 Discussion questions of diagnostics and pathogenetic therapy of chronic cerebral ischemia with cognitive impairment
S. V. Lobzin, V. Yu. Lobzin, T. R. Amurova, L. M. Mirzaeva, O. A. Nikishina, L. G. Nikiforova, L. A. Semyonova, E. A. Yurkina, A. S. Lobzina
- 15 Painful polyneuropathy in patients with malignant neoplasms: generation, mechanisms of development, attempt of preventive therapy
Yu. A. Merkulov, D. S. Lezina, A. M. Magomedova, A. A. Grigiryana, P. A. Chernova, D. M. Merkulova
- 23 Chronic herpetic polyganglioradiculitis
Yu. V. Mozolevsky, O. A. Solokha, V. V. Grinyuk
- 26 Art of selecting antimigrainous therapy. Treatment of migraine attack
A. V. Sergeev
- 32 Clinical case of acute motor-sensory axonal neuropathy
E. V. Blokhina, K. A. Kozlova, V. V. Kuznetsova
- 36 Etiological features of ischemic strokes at young age
N. V. Pizova
- 45 Gender peculiarities of acute disorders of cerebral circulation
K. B. Manyшева
- 50 Diagnostics and correction of oxidative status of patients with schizophrenia
M. V. Ivanov, L. V. Shchedrina, Yu. I. Tarkhova, N. D. Eshchenko, S. G. Dagayev
- 78 Subscription

Редакционный совет



Научный редактор

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Шавловская Ольга Александровна (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник НИО неврологии Научно-технологический парк биомедицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

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

Ivanov M. V., MD, DMSci, professor

Kamchatnov P. R., MD, DMSci, professor

Kozlovskiy V. I., MD, DMSci

Kostenko E. V., MD, DMSci

Mazo G. E., MD, DMSci

Makarov I. V., MD, DMSci, professor

Putilina M. V., MD, DMSci, professor

Semenova N. V., MD, DMSci

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**.

Дискуссионные вопросы диагностики и патогенетической терапии хронической церебральной ишемии с когнитивными нарушениями

С. В. Лобзин, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, действительный член (академик) Петровской академии наук и искусств

В. Ю. Лобзин, д.м.н., проф. кафедры²

Т. Р. Амурова, аспирант кафедры¹

Л. М. Мирзаева, аспирант кафедры¹

О. А. Никишина, аспирант кафедры¹

Л. Г. Никифорова, аспирант кафедры¹

Л. А. Семенова, к.м.н., врач-невролог, ассистент кафедры¹

Е. А. Юркина, аспирант кафедры¹

А. С. Лобзина, аспирант кафедры¹

¹Кафедра неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», г. Санкт-Петербург

²Кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

Discussion questions of diagnostics and pathogenetic therapy of chronic cerebral ischemia with cognitive impairment

S. V. Lobzin, V. Yu. Lobzin, T. R. Amurova, L. M. Mirzaeva, O. A. Nikishina, L. G. Nikiforova, L. A. Semyonova, E. A. Yurkina, A. S. Lobzina

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье рассматриваются современные подходы к диагностике и лечению умеренных когнитивных нарушений при хронической церебральной ишемии. Приведены сведения об актуальности проблемы, сложности диагностики и дифференциальной диагностики умеренных когнитивных нарушений и деменции, классификационные вопросы. Содержатся наиболее современные и перспективные способы клинической, инструментальной и лабораторной диагностики, дефиниции и основные направления патогенетической терапии как нейродегенеративных, так и сосудистых форм додементных когнитивных нарушений.

Ключевые слова: хроническая церебральная ишемия, умеренные когнитивные нарушения, деменция, накопление патологических белков, нарушения церебрального венозного кровообращения.

Summary

The letter contains modern points of view and new approaches for diagnostics and treatment of mild cognitive impairment (MCI) in a frame of chronic cerebral ischemia. Also considered data of relevance of a problem, diagnostics and differential diagnostics difficulties of Mild Cognitive Impairment (MCI) and dementia, classification questions established. The most modern and perspective ways of clinical, instrumental and laboratory diagnostics, a definition and the main pathways of pathogenetic therapy of both neurodegenerative, and vascular forms of initial cognitive disorders contains.

Key words: chronic cerebral ischemia, dementia, MCI, pathologic proteins deposition, diagnostics, treatment, cerebral venous circulation disturbances.



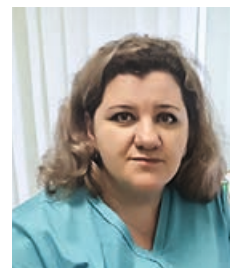
В. Ю. Лобзин



Т. Р. Амурова



Л. М. Мирзаева



О. А. Никишина



Л. Г. Никифорова



Л. А. Семенова



Е. А. Юркина



А. С. Лобзина

В последние десятилетия во всем мире неуклонно растет интерес клиницистов к диагностике и лечению когнитивных нарушений.

По данным Всемирной организации здравоохранения, на март 2015 г. в мире насчитывалось 47,5 млн больных деменцией, а уже к 2030 г.

предполагается увеличение числа таких пациентов почти в два раза (до 75,6 млн). При этом ежегодно регистрируются до 7,7 млн новых

случаев заболевания (Dementia. Fact sheet №362. March 2015). Заболеваниям, поражающим когнитивную сферу, посвящены огромное количество публикаций в научной литературе. Сложность проблемы дополняется также и терминологической и классификационной неоднозначностью действующей Международной классификации болезней X пересмотра.

Результаты диагностики и лечения деменции, согласно представлениям большинства исследователей, не очень оптимистичны. Очевидно, что наиболее перспективным для лечения когнитивных нарушений является их выявление на додементных стадиях. Это обусловлено не только хорошим ответом на раннее начало терапии, но и замедлением перехода таких нарушений в деменцию, а значит, и более длительным сохранением социальной, бытовой и профессиональной адаптации (Гаврилова С. И. и др., 2013). Кроме того, необходимость исследования умеренных когнитивных нарушений обусловлена значительной распространенностью данной патологии. К этой категории лиц, как правило, относятся люди трудоспособного возраста, среди которых многие — высококвалифицированные специалисты, и именно поэтому их лечение является максимально необходимым именно на ранних стадиях заболевания. Доля лиц, страдающих умеренной интеллектуально-мнестической дисфункцией в популяции, варьирует в среднем от 16 до 19 % (Geroldi S. et al., 2006). Известно, что в течение года прогрессирование умеренных когнитивных расстройств до стадии деменции наблюдается приблизительно у 15 % пациентов, в то время как через три года уже 50 % таких больных соответствуют критериям деменции, а через шесть лет количество таких пациентов может достигать 80 % (Farias S., 2009). На сегодняшний день определено, что когнитивные нарушения удобнее классифицировать по степени тяжести. В большинстве случаев оперируют двумя диагностическими категориями: «умеренное когнитивное расстройство» и «деменция». Однако такое деление не учитывает началь-

ных стадий процессов, снижающих когнитивные функции. Кроме того, сам термин «деменция» является, возможно, не самым удачным, поскольку по существу может рассматриваться как синоним слабоумия. Но самое главное, диагноз деменции может устанавливаться исключительно психиатром, поскольку заболевание предусматривает возможное ограничение трудо- и дееспособности таких больных, что приобретает в первую очередь важное юридическое значение. Безусловно, это создает неудобства для диагностики деменции неврологам и приводит к некорректности существующих в настоящее время эпидемиологических сведений о когнитивных расстройствах.

Для характеристики когнитивных расстройств, занимающих промежуточное положение между нормой и деменцией, была предложена концепция умеренных когнитивных нарушений. В англоязычной литературе используется термин *mild cognitive impairment*, что дословно может быть обозначено как легкие или мягкие когнитивные расстройства, однако такой перевод не отражает всей сути проблемы, и более предпочтительным является определение «умеренные когнитивные нарушения» (УКН) (Захаров В. В., 2006).

Термин «умеренные когнитивные нарушения» был рекомендован к использованию в 1997 г. специалистами клиники Мейо (Рочестер, США) в отношении больных, страдающих нарушениями высших корковых функций, выходящими за пределы возрастной нормы, но при этом не достигающими степени деменции. Предпосылкой к внедрению данного синдромального диагноза, по мнению ряда специалистов, являлась как нозологическая, так и прогностическая неопределенность недементных когнитивных расстройств (Кудяшева А. В., 2013). Диагностика синдрома УКН базировалась на нарушении памяти, что было связано с преобладанием данного синдрома в клинической картине. При этом основными критериями считали: жалобы на снижение памяти; объективные свидетельства мнестических расстройств по данным ней-

ропсихологического исследования; отсутствие нарушений других когнитивных функций; относительную сохранность повседневной деятельности и отсутствие синдрома деменции как таковой (Petersen R., 1999).

Однако с течением времени предложенная автором концепция была пересмотрена и дополнена. Для диагностики синдрома УКН используются критерии, модифицированные R. Petersen в 2005 году: 1) жалобы на повышенную забывчивость или снижение умственной работоспособности, подтверждаемые информантом; 2) сведения от пациента или информанта о снижении когнитивных функций в сравнении с имевшимися ранее возможностями пациента; 3) объективные свидетельства мнестических или других когнитивных нарушений по сравнению с возрастной нормой; 4) когнитивные расстройства не должны приводить к утрате профессиональных способностей или навыков социального взаимодействия, хотя и может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности; 5) диагноз деменции не может быть поставлен (Petersen R., 2005). Тщательное исследование проблемы УКН позволяет говорить о гетерогенности этих состояний (Левин О. С. и др., 2006). Такая гетерогенность определяется различными патогенетическими механизмами формирования УКН, морфологическими проявлениями, особенностями клинической картины и различными исходами болезни (Nordlund A. et al., 2010). Представление об УКН, как о продромальной стадии болезни Альцгеймера, было дополнено исследованиями, которые показали, что когнитивная недостаточность может предшествовать и другим типам деменции, в частности, сосудистой деменции, особенно связанной с патологией малых сосудов (Дамулин И. В., 2014; Meyer J. et al., 2002). На основании теории гетерогенности в настоящее время принято выделять следующие основные варианты УКН: 1) амнестический амонофункциональный вариант; 2) амнестический полифункциональный вариант; 3) неам-

нестетический монофункциональный вариант с дефицитом в одной когнитивной сфере, исключая память; 4) неамнестический полифункциональный вариант (Емелин А. Ю., 2010; Rasquin S. et al., 2005). Кроме основных вариантов, предлагается также выделять дизрегуляторный тип УКН, подчеркивая его связь с цереброваскулярной патологией (Левин О. С., 2009). Ряд авторов указывают, что доминирующим в структуре УКН является вариант с множественным нарушением когнитивных функций (Nordlund A., 2010).

Когнитивные нарушения являются практически облигатным признаком дисциркуляторной энцефалопатии (Емелин А. Ю., 2010). Большинство исследователей полагают, что в основе заболевания лежит патология сосудов малого и среднего диаметра — микроангиопатия, основной причиной развития которой является артериальная гипертензия, атеросклероз, нередко сочетающаяся с сахарным диабетом. Хроническая ишемия глубинных структур головного мозга проявляется разрежением перивентрикулярного или субкортикального белого вещества, получившего название «лейкоареоз» (или лейкоараиозис, англ. leukoariosis; термин предложен канадским ангионеврологом V. Hachinski в 1987 г.). Этим термином описывают часто обнаруживаемые при нейровизуализации билатеральные, очаговые или диффузные изменения, определяемые при компьютерной томографии как участки пониженной плотности, а при магнитно-резонансной томографии как участки гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенном изображении.

Помимо цереброваскулярной патологии, безусловно, к развитию синдрома УКН приводит и нейродегенерация. В патогенезе болезни Альцгеймера ведущая роль отводится отложению внеклеточного β -амилоида и развитию внутриклеточных нейрофибриллярных клубков. В огромном числе исследований показано, что уровень β -амилоида 1–42 в ликворе значительно снижен у пациентов с болезнью Альцгеймера и достигает 50 % по сравнению

со здоровыми лицами, что делает этот биомаркер наиболее специфичным в диагностике заболевания (Hampel H. et al., 2010; Blennow K. et al., 2010). Концентрация в ликворе $A\beta$ -42 отрицательно коррелирует с числом и объемом бляшек в головном мозге при патоморфологических исследованиях, а при прижизненной диагностике — с интенсивностью захвата амилоида питтсбургской субстанцией В при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (Strozyk D. et al., 2003; Forsberg A. et al.). Вторым механизмом в патогенезе нейродегенеративных когнитивных нарушений является образование внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-протеина. В многочисленных исследованиях подтверждено повышение уровня общего и фосфорилированного тау-белка при болезни Альцгеймера (Mattsson N. et al., 2009; Visser P. J. et al., 2009). На сегодняшний день амилоидные белки $A\beta$ -40, $A\beta$ -42, тау-протеин и фосфорилированный тау-протеин в ликворе — самые чувствительные биомаркеры в диагностике болезни Альцгеймера (Успенская О. В. и др., 2010). Тем не менее, по мнению V. Hachinski (2015), на основании 6205 аутопсий мозга умерших от болезни Альцгеймера в 79,9 % наблюдений установлены достоверные грубые сосудисто-мозговые нарушения, что свидетельствует об общности сосудистых и дегенеративных причин когнитивных нарушений. С точки зрения V. Hachinski (2015), этими важнейшими интерактивными механизмами являются артериальная гипертензия, сопровождающаяся повреждением гематоэнцефалического барьера и развитием провоспалительного состояния, а также диабет, гипергомоцистеинемия, высоколипидная диета, малоподвижный образ жизни, курение. Представляют интерес и работы отечественных исследователей последних лет, посвященные изучению вклада затруднения интракраниального венозного оттока, определяющего сложные патофизиологические процессы в реализации артерио-венозно-ликворных взаимоотношений, что сопровождается развитием це-

ребральной гипоксии, способствует артериальной гипертензии, расстройствам церебрального метаболизма и ускоренному прогрессированию нейродинамических когнитивных нарушений (Семенова Л. А., 2014; Лобзин С. В., 2014, 2015). Сходные результаты представлены и в работах, отражающих вклад краниовертебральных дисплазий (аномалии Киари 0, синдрома «тесной задней черепной ямки») и вторичного стеноза цервикального позвоночного канала, нарушающих ликвороциркуляцию (Юркина Е. А., Лобзина А. С., Лобзин С. В., 2015, 2016).

Данные обстоятельства в совокупности определяют основные патогенетические механизмы, вызывающие формирование неврологических микроочаговых симптомов, запускающие процессы оксидативного стресса, ишемии и атрофии вещества головного мозга, апоптоза, в конечном итоге проявляющиеся когнитивными нарушениями.

Анализ ведущих патофизиологических процессов, свойственных хронической церебральной ишемии, позволяет сделать выводы о необходимости кардинального пересмотра подходов к диагностике и лечению не только собственно когнитивных нарушений, но в целом к терапии пациентов, страдающих данной патологией.

Вполне уместно процитировать V. C. Hachinski (2015), отметившего в своем докладе на XXI Всемирном конгрессе неврологов (Сантьяго, Чили, 2015) следующее: «Плохо лечим артериальную гипертензию — получаем инсульт, „хорошо“ ее лечим — получаем деменцию».

Таким образом, среди основных задач терапии встает очень взвешенный подход к подбору медикаментов, воздействующих на артериальное давление и тонус сосудов.

Вместе с тем для выбора адекватной патогенетической терапии необходим весь комплекс клинических, лабораторных, нейрофункциональных и нейровизуализационных исследований, позволяющий определить объективное состояние головного мозга пациентов и, с учетом возможностей коррекции модифици-

руемых факторов риска, выбрать необходимый индивидуальный подход к лечению каждого пациента.

В первую очередь необходимо выяснить характер когнитивных нарушений, провести дифференциальный диагноз между сосудистым и нейродегенеративным их типом.

Не следует недооценивать и многочисленные обменные нарушения различной этиологии, способные стимулировать развитие УКН. Наиболее частыми причинами умеренных когнитивных расстройств дисметаболической природы являются: гипотиреоз; дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты; печеночная и почечная недостаточность; хроническое гипоксическое состояние; отравление солями тяжелых металлов; алкоголизм, курение и наркомания, а также различные лекарственные интоксикации, в том числе препаратами с седативным и холинолитическим действием. При этом важную профилактическую и саногенетическую роли играют активность когнитивной деятельности, эмоциональная насыщенность жизни, адекватный уровень физических нагрузок и поддержание оптимальной массы тела. Попытки классифицировать характер умеренных когнитивных нарушений в каждом конкретном случае все же являются условными в связи с тем, что у большинства больных с УКН имеют место расстройства нескольких интеллектуально-мнестических функций с преобладанием того или иного типа нарушений.

Диагностика умеренных когнитивных нарушений

Нейropsychологические методы при исследовании больных с УКН используются для объективизации когнитивного статуса и позволяют оценить выраженность интеллектуально-мнестических нарушений количественно и качественно. Возможность объективизации интеллектуально-мнестических нарушений необходима для выбора оптимальной терапии и более достоверной оценки ее эффективности. Арсенал нейropsychологических методов диагностики когнитивных нарушений весьма разнообразен. Следует отметить, что

общепринятым требованием, предъявляемым к используемому комплексу нейropsychологических тестов, является сочетание простоты и чувствительности. Простота выполнения исследования обеспечивает потенциальную возможность диагностики УКН уже на этапе первичного неврологического осмотра, в то время как чувствительность теста должна гарантировать диагностику интеллектуально-мнестических нарушений различной этиологии уже на ранних стадиях заболевания.

В настоящее время не существует единого комплекса нейropsychологической диагностики умеренных когнитивных нарушений, однако считается, что каждый пациент с жалобами когнитивного характера должен быть подвергнут нейropsychологическому обследованию. Его объем, а также выбор оптимальных методик зависит от цели исследования и особенностей конкретного клинического случая.

Многие врачи-неврологи рекомендуют для широкого клинического применения комплекс нейropsychологических тестов, включающий краткую шкалу оценки психического статуса (англ. MMSE), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (англ. FAB) и тест рисования часов. Являясь простыми, хорошо зарекомендовавшими себя методиками диагностики деменции, данные тесты стали наиболее часто применяемыми в клинической практике.

Краткая шкала оценки психического статуса позволяет за 5–10 минут осуществить скрининговую оценку ориентировки пациента в месте и времени, а также дать оценку памяти, концентрации внимания, счетных операций, речи и пространственной функции. Данный тест считается высокочувствительным нейropsychологическим инструментом в первую очередь для диагностики болезни Альцгеймера, однако достоверность исследования пациентов с когнитивными расстройствами дисрегуляторного типа с помощью этой шкалы недостаточна (Яхно Н. Н. и др., 2010; Folstein M. F. et al., 1975).

Батарея тестов для оценки лобной дисфункции содержит шесть различных нейropsychологических тестов,

позволяющих оценить способность к обобщению, беглость речи, программирование двигательных актов и произвольное внимание (Dubois B., 2010). Н. Н. Яхно с соавт. (2010) описывает повышение чувствительности нейropsychологического тестирования пациентов с дисрегуляторными когнитивными расстройствами при сочетании применения этой методики с кратким исследованием психического статуса.

Тест рисования часов обеспечивает оценку организации произвольной деятельности и зрительно-пространственной функции. При этом преимуществами данной пробы следует считать ее простоту, скорость выполнения, а также высокую точность как при диагностике когнитивных расстройств, ассоциированных с патологией задних отделов коры головного мозга, так и с патологией лобных долей. Однако общим дефектом перечисленных нейropsychологических методик считается низкая чувствительность на стадии умеренных когнитивных расстройств (Алешина Е. Н., 2011). В этой связи можно считать обоснованным «модальностный» подход, который по результатам первичного нейropsychологического исследования с помощью более общих нейropsychологических методик позволяет выявить тип УКН. В случае с нейродинамическим (дисрегуляторным) типом (или вариантом) УКН желательно использовать методики, направленные на оценку внимания, скорости мышления, регуляторных функций. Одним из оптимальных в этом отношении методик является тест слежения (англ. Trail Making Test), адаптированный для пожилых пациентов (Reitan R. M., 1958). Метод позволяет оценивать нейродинамические характеристики когнитивной деятельности: внимание, скорость мыслительных процессов, зрительно-моторную координацию, а также регуляторную функцию. В части задания А пациенту дается указание соединить линией 25 чисел по порядку. В части В чередуются цифры и буквы в порядке возрастания, которые пациент должен соединять последовательно. Фиксируется время выполнения задания в двух

тестовых сессиях. Максимальное время — 300 с, после чего выполнение задания прекращается.

Возможно применение методики «таблицы Шульте», предназначенной для оценки устойчивости и истощаемости внимания, эффективности работы, степени вработываемости и психической устойчивости. Представляет собой набор таблиц с цифрами от 1 до 25, расположенными в произвольном порядке. Пациенту предлагается последовательно найти цифры в таблице. Всего предъявляют пять таблиц. Оценивается время для каждого задания;

У пациентов с амнестическим вариантом УКН традиционные методики для оценки кратковременной памяти зачастую также оказываются нечувствительными. В последнее время набирает популярность тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (Free and Cued Selective Reminding Test — Immediate Recall, FCSRT), являющийся одним из самых современных методов для диагностики нарушений памяти. Тест вошел в клинические рекомендации Национального института здоровья 2011 г. в качестве обязательного инструмента — нейropsychологического биомаркера для диагностики продромальной болезни Альцгеймера. Методика предложена для диагностики нарушений памяти, в том числе амнестического синдрома гиппокампального типа (Grober E. et al., 2010). Пациенту предлагают запомнить четыре слова на каждой из четырех предъявляемых карточек с применением категориального усиления консолидации, а затем исследуют отсроченное воспроизведение, используя в том числе и категориальные подсказки (Емелин А. Ю. и др., 2016).

Для пациентов с амнестическим вариантом УКН в большей степени характерно изменение результатов по тесту свободного и ассоциированного селективного распознавания, тесту «10 слов», тесту «5 слов». Выявление таких признаков при отсутствии нарушений других когнитивных функций или их негрубом вовлечении позволяет заподозрить развитие болезни Альцгеймера. Нейродинамические расстройства

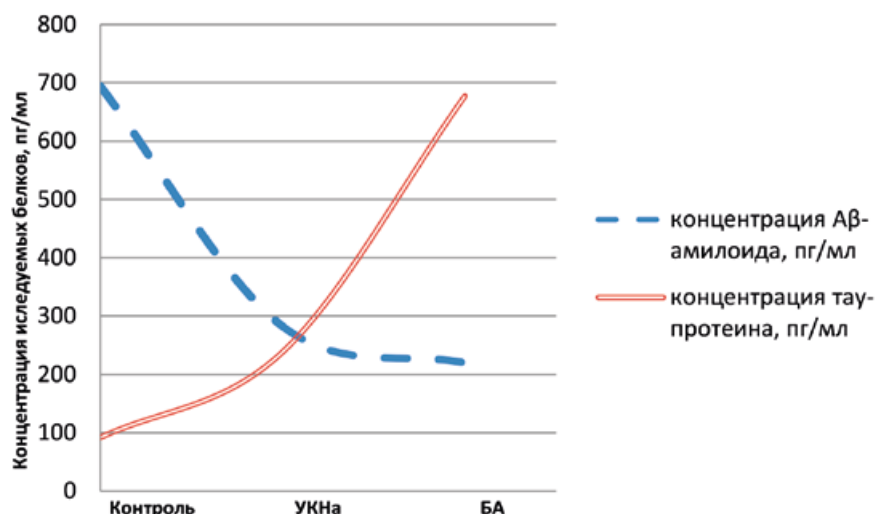


Рисунок 1. Содержание Аβ-42-амилоида и тау-протеина в ЦСЖ на различных стадиях нейродегенерации (при УКН амнестического типа и болезни Альцгеймера).

характеризуются изменениями в результатах теста слежения (ТМТ), таблицах Шульте, символично-цифровом тесте или тесте рисования часов. Тем не менее для качественной диагностики необходимо комплексное нейropsychологическое обследование каждого больного.

С целью объективизации аффективных нарушений применяют специализированные психометрические шкалы, такие как гериатрическая шкала депрессии, опросник Бека, шкала Гамильтона, шкала Монтгомери-Асберга.

Одним из наиболее чувствительных биомаркеров продромальной болезни Альцгеймера и УКН соответственно является изменение уровня бета-амилоида (Аβ-42) в цереброспинальной жидкости. Даже при УКН амнестического типа отмечаются снижение уровня Аβ-42 амилоидного белка и повышение тау-протеина ликворе. Такие изменения значительно опережают клинический эквивалент нейродегенерации и позволяют предполагать существующий в течение длительного времени активный распад внутренней мембраны нейрона и агрегацию амилоидного белка. При УКН другой модальности (нейродинамических / дисрегуляторных) таких изменений, как правило, не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии активного нейродегенеративного процесса. Дальнейшее клиническое прогрессирование УКН

с переходом в болезнь Альцгеймера сопровождается еще более выраженным снижением уровня Аβ-42 в ликворе и одновременно с этим значительным повышением уровня общего тау-белка. В то же время дальнейшее снижение уровня Аβ-42 в ликворе не совпадает со скоростью развития деменции. То есть ликворологические изменения в целом по времени своего возникновения опережают клинические проявления болезни (рис. 1).

Установленная в наших исследованиях закономерность в целом совпадает с мнением других авторов и свидетельствует о предманифестной агрегации амилоидного белка в виде бляшек (Dubois B et al.; 2012; Hu W. et al., 2014). Значения тау-белка в ликворе сильно коррелируют с большинством комплексных оценочных шкал для верификации интеллектуально-мнестических расстройств. Используемая для ранней диагностики УКН шкала FCSRT в действительности сильно коррелирует с уровнем Аβ-42 ($r = 0,80$), что подтверждает ее специфичность (Лобзин В. Ю., 2015).

Лабораторные исследования крови проводятся с целью выявления актуальных соматических заболеваний и включают общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением следующих параметров: глюкоза, печеночные ферменты, мочевины, креатинин,

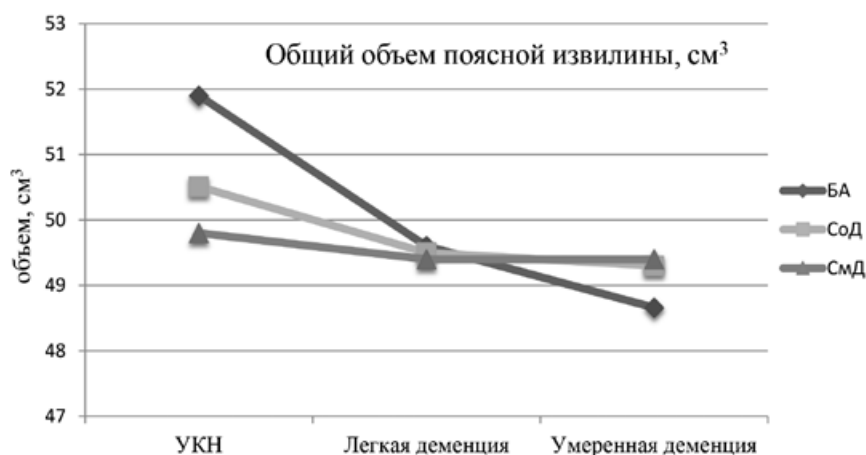


Рисунок 2. Волюметрическая характеристика общего объема поясной извилины у пациентов с различными нозологическими формами деменции при разной степени выраженности когнитивных расстройств, см³.

электролиты, гормоны щитовидной железы, показатели свертывающей системы, липидограмма. Важным является анализ крови на содержание фолиевой кислоты, витамина В₁₂, гомоцистеина, серологические реакции на сифилис, гепатиты и ВИЧ. Даже легкая гипергомоцистеинемия (более 14,5 мкмоль/л) достоверно ускоряет прогрессирование когнитивной недостаточности (Лобзин В. Ю., 2015). У пациентов с болезнью Альцгеймера и гипергомоцистеинемией определяются более низкие концентрации Аβ-42 в ликворе, чем при его нормальных значениях у больных этой группы. Уровень тау-белка в ликворе положительно коррелирует с концентрацией гомоцистеина. Взаимосвязь изменения белков ЦСЖ и гомоцистеина установлена и в других исследованиях (Smach M. et al., 2011). Значение тау-патологии является определяющим в патогенезе нейродегенерации и манифестации когнитивных нарушений, а связь с гипергомоцистеинемией обосновывает прямое цитотоксическое действие последнего за счет потенциации глутамат-кальциевого каскада с развитием митохондриальной дисфункции и разрушения нейронов. Таким образом, любая гипергомоцистеинемия является фактором риска развития и прогрессирования УКН и в обязательном порядке требует фармакологической коррекции.

Генетические аспекты УКН к настоящему времени изучены недостаточно. Единственным геном, со-

пряженным не только с развитием спорадической болезни Альцгеймера с поздним началом, но и с развитием сосудистых когнитивных расстройств, является ген апополипротеина Е (АПОЕ). Тем не менее носительство АПОЕ4 в большей степени негативно влияет на мнестическую сферу когнитивной деятельности. В нашем исследовании при болезни Альцгеймера пациенты, имевшие две патологических изоформы аллеля ε4, характеризовались меньшими концентрациями Аβ-42 в ликворе, чем носители одного ε4, а значит, и более интенсивным амилоидогенезом. Схожие закономерности были продемонстрированы и в недавнем исследовании с оценкой 1345 образцов ЦСЖ (Lautner R., et al., 2014). Можно утверждать, что, хотя болезнь Альцгеймера и другие деменции и являются мультифакториальными заболеваниями, генотип АПОЕ4 определяет интенсивность агрегации Аβ-амилоидного белка в головном мозге и оказывает значимое влияние на факторы риска цереброваскулярной патологии.

Применение методов нейровизуализации является обязательным для оценки страдания мозга пациентов с УКН. Рутинная компьютерная или магнитно-резонансная томография используется в первую очередь для выявления потенциально корригируемых причин когнитивного дефицита. К ним относятся: опухоли, нормотензивная гидроцефалия, хроническая субдуральная гематома, демиелини-

зирующая патология и другие заболевания. Вместе с тем при помощи магнитно-резонансной томографии можно оценить состояние коры и субкортикальных структур, изменения которых специфичны при некоторых видах нейродегенеративной патологии. Важно оценить все проекции и обратить внимание в первую очередь на медио-базальные отделы височных долей при подозрении на болезнь Альцгеймера. Однако количественная оценка при простой визуализации невозможна. Поэтому в последнее время популярность приобретает морфометрическая оценка — так называемая компьютерная морфометрия на базе T1-взвешенных изображений как постпроцессинговый анализ данных магнитно-резонансной томографии. Развитие УКН и болезни Альцгеймера сопровождается атрофией не только медио-базальных отделов височных и теменных отделов коры, но и поясной извилины (рис. 2).

Вне зависимости от исходного объема поясной извилины и ее объема на стадии УКН при различном генезе заболевания происходит быстрая ее дегенерация с уменьшением в размерах к стадии легкой деменции. В дальнейшем темп прогрессирования замедляется при всех нозологических вариантах деменции.

Дополнительными диагностическими возможностями обладают методы функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтор¹⁸-дезоксиглюкозой (ФДГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), функциональная МРТ (фМРТ).

ПЭТ с 18-F-глюкозой представляет собой метод прижизненного оценки метаболизма церебральной паренхимы с возможностью одновременного получения данных о мозговом кровотоке. Болезнь Альцгеймера характеризуется снижением церебрального метаболизма преимущественно в неокортикальных ассоциативных областях (задняя поясная, медиобазальная височная и теменная кора), причем изменения выражены больше в доминантном полушарии.

В то же время относительно сохранными остаются базальные ганглии, таламус, мозжечок и кора, отвечающая за первичные сенсорные и моторные функции. Чувствительность и специфичность билатерального височно-теменного гипометаболизма при болезни Альцгеймера составляют в среднем 93 и 63 % соответственно.

Для больных с амнестическим вариантом УКН специфично легкое нарушение метаболизма в проекции теменных, медио-базальных отделах височных долей и заднего отдела поясной извилины (рис. 3).

Выявляемые при УКН изменения к стадии деменции только усугубляются, но выражены всегда интенсивнее, чем удается установить методами структурной нейровизуализации.

Для решения задачи ранней диагностики на додементном и даже на доклиническом этапах предлагается использовать ПЭТ с лигандами амилоида, что позволяет выявлять патофизиологические признаки альцгеймеровской патологии с высокой чувствительностью и специфичностью. В качестве лиганда амилоида наиболее часто используется так называемая питтсбургская субстанция (PiB). Исследование в динамике пациентов с умеренными когнитивными нарушениями показало, что количество связываемого лигандами амилоида по мере развития заболевания прогрессивно увеличивается.

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия позволяет неинвазивно оценивать уровень метаболитов количественно в различных отделах мозга. При всех формах УКН выявляются выраженные изменения уровня церебральных метаболитов в поясной извилине. При этом для амнестического варианта УКН в большей степени, чем для дисрегуляторного, характерно снижение уровня N-ацетиласпартата в переднем отделе поясной извилины, снижение уровня N-ацетиласпартата и креатина в заднем отделе поясной извилины, а для дисрегуляторного варианта УКН — более выраженное уменьшение значений инозитола (рис. 4).

Физический механизм функциональной МРТ основан на том, что

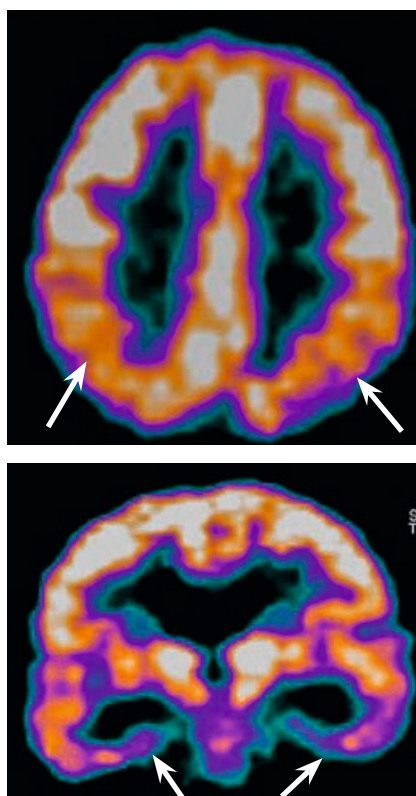


Рисунок 3. Зоны гипометаболизма 18-ФДГ в проекции теменных и медио-базальных отделов височных долей (показаны стрелками) у пациента с УКН, более выраженные в левом полушарии.

при колебании уровня кислорода в крови происходит изменение МР-сигнала, которое можно оценить с помощью специальной аппаратуры. Этот феномен в литературе получил название BOLD-contrast (Blood Oxygenation Level Dependent Contrast) — контраст, зависящий от степени насыщения крови кис-

лородом. Усиление активности групп нейронов приводит к значительному повышению их метаболизма, вследствие чего наблюдается резкое повышение потребления кислорода крови. Таким образом, предъявляемый при исследовании специфический стимульный материал способствует активации определенных групп нейронов, детерминированных под данный стимул. При этом, оценивая регионарное изменение МР-сигнала, можно путем статистической обработки полученных данных составить карты активации, на основе которых сделать вывод об анатомической локализации и степени заинтересованности в работе определенных центров головного мозга.

У пациентов с УКН амнестического типа с использованием парадигмы на ассоциативную память определяется достоверное снижение уровня активаций в области гиппокампов, задних отделов поясной извилины, теменной и затылочной областях и ухудшение функциональных связей между фронтальными и каудальными регионами головного мозга.

Резюмируя сведения о правильности диагностики когнитивных нарушений, в первую очередь необходимо отметить важность тщательного сбора анамнеза не только у пациента, но и у ухаживающих за ним родственников. В этом контексте необходимо учитывать длительность интеллектуально-мнестических расстройств, характер их

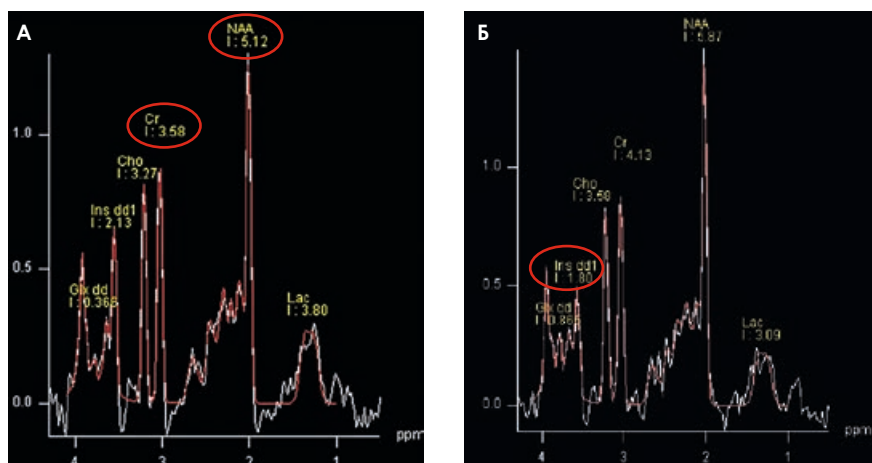


Рисунок 4. Спектрограмма метаболитов заднего отдела поясной извилины у больных с амнестическим вариантом УКН (А) и дисрегуляторным вариантом УКН (Б). Снижение уровней N-ацетиласпартата и креатина в заднем отделе поясной извилины у пациента с УКН амнестического типа, снижение уровня инозитола в заднем отделе поясной извилины у пациента с УКН дисрегуляторного типа.

течения, наличие факторов риска (в особенности атеросклероза и артериальной гипертензии). При нейропсихологическом исследовании наиболее информативными, на наш взгляд, с позиции дифференциальной диагностики УКН могут быть методики FCSRT и TMT, которые позволяют с высокой селективностью верифицировать амнестический либо нейродинамический тип когнитивных расстройств, но в то же время должны применяться совместно с рутинными методами оценки нарушений высших мозговых функций (шкалами MMSE, MoCA). Определяющее значение имеет и лабораторная диагностика и в особенности ликворологические исследования. Снижение уровня Аβ-42 и повышение тау-белка в ликворе — ранний маркер развития нейродегенеративной деменции, а также присоединения нейродегенерации при цереброваскулярной болезни. Методика не представляет больших сложностей в исполнении и опробована в нескольких отечественных научных исследованиях, а за рубежом является практически рутинной процедурой в повседневной клинической практике. Не менее важное значение в последние годы уделяется гипергомоцистеинемии, являющейся не только фактором риска цереброваскулярной болезни, но и нарушений интеллектуально-мнестических функций. Выявление рисков аллелей ε4 при гетотипировании АПОЕ способно дать ценную диагностическую информацию о риске развития деменции у пациента с УКН. Среди методов инструментальной диагностики ведущая роль отводится ПЭТ с 18-ФДГ, способной за длительное время до манифестации выраженных когнитивных расстройств определять специфические зоны церебрального гипометаболизма. Спектроскопические и волнометрические методики, доступные при проведении МРТ, подтверждают значимость оценки метаболических и минимальных объемных изменений поясной извилины, лобных и височных отделов мозга. Таким образом, для качественной ранней оценки когнитивных нарушений

всегда необходимо выполнение комплексного исследования с применением клинично-нейропсихологического и лабораторно-инструментального исследований.

Лечение хронической церебральной ишемии в сочетании с когнитивными нарушениями

В первую очередь, приступая к терапии данного заболевания, важно сфокусировать внимание на модифицируемых факторах риска развития страдания мозга и совместно с пациентом и его родственниками разработать стратегию поведения и образа жизни. В этой связи необходимо отметить, что профилактические мероприятия должны начинаться как можно раньше фактически у всех лиц, входящих в группу риска развития УКН (ведение здорового образа жизни, отказ от курения, избыточного приема алкоголя, борьба с гиподинамией и ожирением, регулярная активная интеллектуальная и физическая деятельность, правильное питание с обязательным включением в рацион продуктов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот) (Ravaglia G. et al., 2008).

Вторым направлением профилактики является выявление, учет и коррекция других модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования когнитивных расстройств, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, мерцательная аритмия (Etgen T. et al., 2011). Следует отметить неоднозначность назначения и эффективность использования статинов. В некоторых работах отмечают их положительный эффект в виде снижения риска развития УКН и БА до 50 % (Cramer C. et al., 2008). Однако в других исследованиях, в которых исследовались липофильные статины, не получено доказательств их превентивного эффекта, а напротив, приводятся данные о возможном отрицательном влиянии на когнитивные функции из-за способности проникать через гематоэнцефалический барьер, вызывая повреждение фосфолипидов мембраны нейронов. В лечении когнитивных нарушений широкое распространение нашли

вазоактивные и ноотропные препараты, сообщается об их положительном влиянии на когнитивные функции (Winblad B. et al., 2008), но доказательная база, в особенности в отношении лечения пациентов с УКН, отсутствует. Оправдано назначение препаратов, обладающих нейропротективными свойствами. Применение высоких доз витамина Е, препаратов гинкго билоба, церебролизина, актовегина в клинических исследованиях показало способность некоторого замедления темпов прогрессирования когнитивных нарушений. В отношении препаратов гинкго билоба необходимо отметить важность применения относительно высоких доз (240 мг в сутки) в течение длительного времени.

В отношении препарата церебролизин стоит отметить два положительных мета-анализа: один при сосудистой деменции (Chen. N., 2013), второй при болезни Альцгеймера (Gauthier S., 2015). В данных работах было показано, что церебролизин (30 мл в день, 20 инфузий) способен оказывать положительные эффекты на когнитивные функции и общее клиническое состояние у пациентов (NNT=3 [CIBIC+/CGI] и NNT=7 [CIBIC+/CGI и ADAS-cog+/MMSE]), что дает основания применять данный препарат в комплексной терапии когнитивных нарушений различной этиологии. Церебролизин представляет собой гидролизат головного мозга свиней, содержащий биологически активные полипептиды, которые обладают структурным сходством с нейротрофическими факторами, и аминокислоты. Результаты исследований показывают, что препарат оказывает разностороннее положительное воздействие на головной мозг: активизирует нейропластичность, нейрогенез, синаптогенез, ангиогенез и метаболизм нейронов (Chen H., 2007; Zhang Y., 2013; Громова О.А, 2014).

Холина альфосцерат и цитиколин являются прекурсорами ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, активируют биосинтез фосфолипидов в нейрональных мембранах, оказывая мембраностабилизирующий эффект, стимулируют мозговую метаболизм и оказывают

нейропротективный эффект при гипоксии и ишемии. Компоненты этих препаратов могут служить донором для биосинтеза ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинэргических нейронов. Холина альфосцерат назначается в дозе 1200 мг в сутки, цитиколин — 1000–2000 мг в сутки. Длительность терапии — 3–6 месяцев.

Стандартом терапии лечения когнитивных нарушений как при болезни Альцгеймера, так и при появлении признаков сосудистой деменции, бесспорно, являются антихолинэстеразные препараты. Однако, согласно многочисленным публикациям, применение таких средств при УКН не вполне обоснованно, так как, якобы, никак не влияет на течение заболевания и не замедляет его прогрессирования. Вместе с этим открываются широкие перспективы для назначения антагонистов NMDA-рецепторов (мемантин) на стадии УКН. Целесообразность применения мемантина на додементных стадиях показана в отечественных и зарубежных исследованиях и позволяет обоснованно использовать его при УКН.

В наши дни постоянно ведется работа по поиску новых лекарственных средств, которые могли бы модифицировать прогрессирующее течение когнитивных расстройств. В этой связи наиболее удобной моделью является болезнь Альцгеймера и ее додементные стадии. На сегодняшний день таких исследований проводится около 400. Среди основных направлений — влияние на синтез, расщепление и клиренс β -амилоида, тау-фосфорилирование, митохондриальную дисфункцию, применение противовоспалительных препаратов. Также на различных стадиях исследований рассматриваются методы активной и особенно пассивной иммунизации с помощью моноклональных антител к амилоиду (бапинезумаб, гантенерумаб, кренезумаб). Кроме того, на основании недавно полученных данных о роли затруднений церебрального венозного оттока в патогенезе хронической церебральной ишемии вполне обоснованным может считаться

курсовое назначение препаратов с вено-tonизирующими свойствами (эскузан, троксевазин, детралекс, антистакс), а также единственной инъекционной формы — препарата L-лизина эсцината (внутривенно капельно медленно). Следует отметить и позитивную роль антиоксидантов и антигипоксантов (мексидол, цитофлавин).

Таким образом, лечение когнитивных нарушений в рамках хронической церебральной ишемии хоть и определяется личным опытом каждого врача и не регламентировано на стадии УКН, но должно в обязательном порядке включать проведение профилактических мероприятий, коррекцию факторов риска, применение препаратов с нейропротективными свойствами с обязательным динамическим наблюдением оценивающим специалистом не реже одного раза в шесть месяцев.

Список литературы

1. Алешина Е. Н. Клинико-психологические особенности пациентов зрелого возраста с умеренными когнитивными расстройствами при дисциркуляторной энцефалопатии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 22 с. Доступно по ссылке: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-psihologicheskie-osobennosti-patsientov-zrelogo-vozrasta-s-umerennymi-kognitivnymi-rasstroystvami-pri-distirkulyarnoy-encefalopatii.html>. Ссылка активна на 18.01.2017.
2. Воробьев С. В. Нарушения когнитивных функций при посттравматической энцефалопатии [патогенез, клиника, диагностика]. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.11. СПб., 2015. 299 с. Доступно по ссылке: <http://www.disslib.net/bolezni-nerovov/narusheniya-kognitivnyh-funkcij-pri-posttravmaticheskoy-encefalopatii.html>. Ссылка активна на 18.01.2017.
3. Гаврилова С. И., Колыхалов И. В., Федорова Я. Б., Калыи Я. Б., Селезнева Н. Д., Самородов А. В., Мясоедов С. Н., Бокша И. С. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение). Журн неврол и психиат. 2013; 113(3):45–53. doi:10.1007/s11055-014-9963-9.
4. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гоголева И. В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2014 (3). Выпуск 2, С. 43–50.
5. Дамулин И. В. Деменция и заболевания мелких церебральных сосудов / И. В. Дамулин // Журн неврол и психиат. 2014; 114 (4): 8: 105110.

6. Емелин А. Ю., Лобзин В. Ю., Железняк И. С., Бойков И. В. Болезнь Альцгеймера. Учебное пособие. СПб.: ВМЕА, 2016: 76.
7. Емелин, А. Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика). Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.11. СПб., 2010. Доступно по ссылке: <http://www.disscat.com/content/kognitivnye-narusheniya-pri-tserebrovaskulyarnoi-bolezni-patogenezklinika-differentsialnaya>. Ссылка активна на 18.01.2017.
8. Захаров В. В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. Рус мед журн. 2006; 14 (9): 685–688.
9. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. М.: Б.и., 2005: 71.
10. Кудяшева, А. В. Возможности ранней дифференциальной диагностики умеренных когнитивных нарушений. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11. СПб., 2013: 25. Доступно по ссылке: <http://medical-diss.com/medicina/vozmozhnosti-ranney-differentsialnoy-diagnostiki-umerennyh-kognitivnyh-narusheniy>. Ссылка активна на 18.01.2017.
11. Левин О. С., Голубева А. В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. Консилиум. 2006; 8 (2): 106–110.
12. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕД-пресс-информ., 2009: 256.
13. Лобзин В. Ю., Литвиненко И. В., Емелин А. Ю. Гипергомоцистеинемия — фактор риска цереброваскулярного повреждения, нейродегенерации и прогрессирования нарушений когнитивных функций при деменциях. Вестн Российской Воен-мед акад. 2015; 4 (52): 100105.
14. Лобзин В. Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. Журн неврол и психиатр. 2015; 115 (11): 7279.
15. Лобзин С. В., Ицкович И. Э., Лунина М. Д., Лалаян Т. В., Семенова А. А., Недельская С. Г., Мамонова Е. Ю. Венозные дисгемии и когнитивный дефицит у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Вестник СЗГМУ им. И. И. Мечникова. 2013; 5 (2): 12–18.
16. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: Изд-во МГУ, 1969: 504.
17. Преображенская И. С. Когнитивные нарушения: выраженность, клинические проявления, диагностика, лечение. Докт.ру. 2014; 94 (61): 3540.
18. Семенова А. А. Комплексная диагностика нарушений церебрального венозного кровообращения у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.: 14.01.11. СПб., 2014. Доступно по ссылке: <http://medical-diss.com/medicina/kompleksnaya-diagnostika-narusheniy-tserebralnogo-venoznogo-krovoobra-scheniya-u-bolnyh-distirkulyatornoy-entsefalopatii>. Ссылка активна на 29.01. 2017.

19. Способ дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции Пат. 2578188 Российская Федерация, МПК C1 A61B 5/16 A61B 8/00 G01N33/48 / В.Ю. Лобзин, С.Г. Григорьев, А.Ю. Емелин, Л.А. Алексеева; ФГБВОУ ВПО ВМедА № 2015106766/14; заявл. 26.02.2015; опубл. 20.03.2016, Бюл. № 8.— 13 с.
20. Успенская О.В., Яхно Н.Н., Белушкина Н.Н. Нейрохимические маркеры нейродегенерации в ранней диагностике болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. Журн неврол и психиат. 2010; 110 (8): 36–40.
21. Юркина Е.А. Клинико-неврологические и нейровизуализационные сопоставления при аномалиях краниовертебральной области у взрослых. Автореф. дисс. канд. мед. наук.:14.01.11. СПб., 2017. Доступно по ссылке: http://ens.mil.ru/files/morf/military/files/Yurkina_avtoreferat.PDF.
22. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменции. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: Медпресс-информ, 2010: 272.
23. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. 2006; 11 (Прил.1): 4–13.
24. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 2: 3035.
25. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(3):131–144. doi:10.1038/nrneuro.2010.4.
26. Chen N. et al. Cerebrolysin for vascular dementia (review) *The Cochrane Collaboration* and published in *The Cochrane Library*, Issue 1, 2013.
27. Chen H et al., Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiology of Aging* 2007; 28 (8): 1148–11623.
28. Cramer C, Haan M, Galea S et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology* 2008; 71: 344–50.
29. Dementia. Fact sheet N°362. March 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>. (дата обращения: 21.07.2015).
30. Dubois B, Gauthier S, Cummings J. The utility of the new research diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2012; 25 (02): 175–177. doi:10.1017/s1041610212002098.
31. Dubois B., Slachevsky I., Litvan A. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55 (11): 1621–1626.
32. Etgen T., Sander D., Bickel H. Mild Cognitive Impairment and Dementia. The Importance of Modifiable Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108 (44): 743–750.
33. Farias S., Mungas D., Reed B. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009; 66 (9): 1151–1157.
34. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12 (3): 189–198.
35. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, Ringheim A, Langstrom B, Nordberg A. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*. 2008;29(10):1456–1465. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.029.
36. Gao F., Barker P. B. Various MRS Application Tools for Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *American journal of neuroradiology*. 2014; 35 (6): 411.
37. Gauthier S, Proano JV, Jia J, et al. Cerebrolysin in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015; 39: 340–55.
38. Geroldi C., Rossi R., Calvagna C. Medial temporal atrophy but not memory deficit predicts progression to dementia in patients with mild cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006; 77 (11): 1219–1222.
39. Grober E., Sanders A.E., Hall C. Free and cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord*. 2010; 24 (3): 284–290.
40. Hampel H, Frank R, Broich K, Teipel SJ, Katz RG, Hardy J, Herholz K, Bokde AL, Jessen F, Hoessler YC, Sanhai WR, Zetterberg H, Woodcock J, Blennow K. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010; 9 (7): 560–574. doi:10.1038/nrd3115.
41. Hachinski V. C. Vascular mechanisms of dementia. XXII World Congress of Neurology. 2015; (Santiago, Chile). Доступно по ссылке: <https://www.wfnurology.org/jns-vol-357-oct-2015>.
42. He J., Farias S., Martinez O. Differences of brain volume, hippocampal volume, cerebrovascular risk factors and APOE 4 among MCI subtypes. *Arch. Neurol*. 2009; 66 (11): 1393–1399.
43. Hu W, Watts K, Shaw L, Howell JC, Trojanovskij JQ, Basra S, Glass JD, Lah JJ, Levey AI. CSF beta-amyloid 1–42 — what are we measuring in Alzheimer's disease? *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2014; 2 (2): 131–139. doi:10.1002/acn3.160.
44. Lautner R, Palmqvist S, Mattsson N, Andreasson U, Wallin A, Palsen E, Jakobsson J, Herukka SK, Owenius R, Olsson B, Hampel H, Rujescu D, Ewers M, Landen M, Minthon L, Blennow K, Zetterberg H, Hansson O, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Apolipoprotein E Genotype and the Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer Disease. *JAMA Psychiatry*. 2014;71 (10): 1183. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1060.
45. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreassen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Haider E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosen E, Aarsland D, Visser PJ, Schroder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirttila T, Wallin A, Jonhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K. CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *JAMA*. 2009; 302 (4): 385. doi:10.1001/jama.2009.1064.
46. Meyer J., Xu C., Thornby J. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*. 2002; 33 (8): 1981–1985.
47. Nordlund A., Rolstad S., Klang O. Two year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Goteborg MCI study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2010; 81 (5): 541–546.
48. Petersen R., Smith G., Waring S. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol*. 1999; 56: 303–308.
49. Petersen R., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in AD. EADS-ADCS joint meeting. 2005; 10: 24–32.
50. Rasquin S.M. Lodder J., Visser P. J. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2005; 19 (2/3): 113–119.
51. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings a prospective Italian study. *Neurology* 2008; 70: 1786–1794.
52. Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot. Skills*. 1958; 8: 271–276.
53. Smach M, Jacob N, Golmard JL, Charfeddine B, Lammouchi T, Ben Othman L, Dridi H, Bennamou S, Limem K. Folate and Homocysteine in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Alzheimer's Disease or Dementia: A Case Control Study. *European Neurology*. 2011; 65 (5): 270–278. doi:10.1159/000326301.
54. Strozzyk D, Blennow K, White L, Launer L. CSF A 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003; 60 (4): 652–656. doi:10.1212/01.wnl.0000046581.81650.d0.
55. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, Tsolaki M, Minthon L, Wallin AK, Hampel H, Burger K, Pirttila T, Soininen H, Rikkert MO, Verbeek MM, Spuru L, Blennow K. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2009; 8 (7): 619–627. doi:10.1016/s1474-4422(09)70139-5.
56. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig* 2008; 28 (9): 533–52.
57. Zhang Y et al., Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury *Journal of Neurosurgery* 118: 1343–1355 (2013).



Болевая полиневропатия у пациентов со злокачественными новообразованиями: формирование, механизмы развития, попытка превентивной терапии

Ю. А. Меркулов, д.м.н., гл. научный сотрудник¹

Д. С. Лезина, аспирант кафедры², сотрудник неврологического центра³

А. М. Магомедова, аспирант кафедры²

А. А. Григорян, аспирант кафедры²

П. А. Чернова, врач Неврологического центра³

Д. М. Меркулова, д.м.н., проф. кафедры², руководитель Неврологического центра³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва

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

³Неврологический центр имени Б.М. Гехта Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», г. Москва

Painful polyneuropathy in patients with malignant neoplasms: generation, mechanisms of development, attempt of preventive therapy

Yu. A. Merkulov, D. S. Lezina, A. M. Magomedova, A. A. Grigiryan, P. A. Chernova, D. M. Merkulova
Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, First Moscow State Medical University
n.a. I. M. Sechenov, Neurology Centre n.a. B. M. Guekht of the Russian Railways Co.; Moscow, Russia

Резюме

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются неинфекционной пандемией XXI века. Несмотря на успешное применение оперативных, лучевых методов и химиотерапии (ХТ), качество жизни таких больных часто существенно снижается на фоне выраженного болевого синдрома. Особый интерес представляет болевой синдром, приводящий к развитию паранеопластической полиневропатии (ПНП). Целью настоящей работы послужило изучение формирования, механизмов развития и таргетной коррекции симптомов болевой ПНП на различных этапах ХТ при отсутствии консенсуса в литературе. Были обследованы 96 пациентов с онкологическим процессом различной локализации и стадии ЗНО. При алгологическом скрининге дескрипторы нейропатического болевого синдрома в конечностях до начала ХТ отмечались в 20% случаев. По мере проведения ХТ его частота возросла до 82% случаев на 4-м курсе и до 98% к 6-7-му курсу, сопровождавшаяся статистически значимым увеличением выраженности болевого синдрома по шкалам DN4 и Pain Detect ($p = 0,000$), а также существенным ухудшением качества жизни больных с нарастанием реактивной тревоги, по данным опросника Спилбергера ($p = 0,000$ и $p = 0,042$ соответственно), без вовлечения тревоги и депрессии, по данным опросника Бека ($p = 0,684$). Клинически исследованный тип ПНП на фоне ХТ сопровождался угнетением сухожильных рефлексов, снижением поверхностной чувствительности без значимого вовлечения моторных функций и умеренными вегетативными нарушениями. Электронейрофизиологический паттерн паранеопластической ПНП исходно был определен как преимущественно аксональный сенсорный и по мере проведения ХТ трансформировался в аксональный сенсомоторный. Попытка превентивного применения прегабалина у части пациентов позволила объективизировать его эффективность в отношении сдерживания интенсивности и психологических аспектов нейропатической раковой боли на фоне продолжительной ХТ на уровне значимости $p < 0,05$.

Ключевые слова: паранеопластическая полиневропатия, нейропатический болевой синдром, химиоиндуцированная полиневропатия, прегабалин.

Summary

Malignant neoplasms (MN) are a noninfectious pandemic disease of the 21st century. Despite the successful application of surgical, radiation methods and chemotherapy (CT), the quality of life of such patients often decreases significantly following the severe pain syndrome. The pain syndrome, leading to the development of paraneoplastic polyneuropathy (PNP) raises our particular interest. The purpose of this work was to study generation, mechanisms of development and targeted correction of painful PNP symptoms at various stages of CT, given a lack of consensus in the literature. 96 patients with oncological process of various localization and stage of MN were examined. The descriptors of the neuropathic pain syndrome in the limbs prior to the onset of CT were noted in 20% of cases at algological screening. In the course of CT, its frequency increased to 82% of cases during cycle #4 and up to 98% during cycles 6–7, accompanied by a statistically significant increase in the severity of pain assessed by DN4 and Pain Detect scales ($p = 0,000$), as well as significant deterioration in the quality of life of patients with the increase in reactive anxiety according to the Spielberger questionnaire ($p = 0,000$ and $p = 0,042$, respectively), without involving anxiety and depression according to the Beck questionnaire data ($p = 0,684$). Clinically the examined type of PNP along CT cycles came with depression of tendon reflexes, decrease in superficial sensitivity without significant involvement of motor functions and moderate autonomic disorders. The electroneurophysiological pattern of paraneoplastic PNP was initially defined as predominantly axonal sensory and, as the CT was performed, it was transformed into axonal sensory-motor. The attempt of preventive use of pregabalin in a number of patients allowed to objectify its effectiveness in management of the intensity and psychological aspects of neuropathic cancer pain during prolonged CT at significance value of $p < 0,05$.

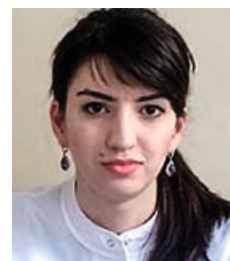
Key words: paraneoplastic polyneuropathy, neuropathic pain syndrome, chemotherapy-induced polyneuropathy, pregabalin.



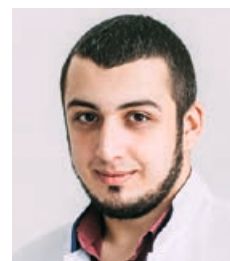
Ю. А. Меркулов



Д. С. Лезина



А. М. Магомедова



А. А. Григорян



П. А. Чернова



Д. М. Меркулова

Злокачественные новообразования (ЗНО) входят в десятку причин смертности населения, являясь неинфекционной пандемией XXI века. В 2015 году в мире были выявлены более 14 миллионов случаев ЗНО, и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эта цифра будет расти до 20 миллионов к 2020 году (информационный бюллетень ВОЗ, 2016).

Благодаря последним достижениям в области онкологии удалось добиться увеличения эффективности терапии ЗНО за счет успешных оперативных вмешательств, лучевой и химиотерапии (Зайцев А. М. и др. 2016; Чубенко В. А., 2013), приводя к уменьшению первичного очага и регрессу метастазов, тем самым увеличивая выживаемость данных пациентов. Вместе с тем, несмотря на увеличение выживаемости от применения успешных хирургических и лекарственных протоколов, качество продленных жизней существенно снижается в первую очередь на фоне развития выраженного болевого синдрома.

Болевой синдром у онкологических пациентов может возникать в результате механического воздействия опухоли вследствие инфильтрации костей и мягких тканей, кровоизлияния в опухоль, формирования патологических переломов и т. д. (Вершинина С. Ф., Струков А. Н., 2007; Lema M. J. et al., 2010; Меркулова Д. М., и др., 2016) Особый интерес представляет болевой синдром, не связанный с непосредственным контактом с опухолью, а обусловленный интоксикационно-дизиммуно-дисметаболическими нарушениями, приводящими к развитию паранеопластической полиневропатии (Sasu-Tenkoramaa J., Fudin J., 2013). При этом также известно, что в генезе развития невропатии у данных пациентов важную роль играет применение адьювантной химиотерапии, которая обладает нейротоксическим действием (Izycki D. et al., 2016; Majithia N. et al., 2016) и, в свою очередь, вызывает развитие медикаментозной токсической полиневропатии (ПНП). В результате оба патофизиологических механизма формируют нейропатический болевой синдром, обладающий стойким и мучительным характером, не поддаю-

щийся традиционной терапии (Кукушкин М. Л., 2007; Абузарова Г. Р., 2013; Ballantyne J. C. et al., 2012). По данным литературы, паранеопластическая ПНП встречается значительно реже, чем ПНП, вызванная нейротоксическим действием химиотерапии, хотя, по данным Asbury с соавт., варьирует в большом диапазоне: от 1 до 49% (Asbury A. K. et al., 1995; Honora J. et al., 2002). Случаи развития ПНП, вызванной применением химиотерапии, по различным источникам, варьируют от 30–40% (Wolf Sh. et al, 2008) до 80% (Беляков К. М., 2009).

Несмотря на многообразие обезболивающих лекарственных средств на фармакологическом рынке, терапия боли у пациентов со злокачественными новообразованиями остается глобальной проблемой здравоохранения. Традиционно для лечения боли у онкологических больных руководствуются «лестницей обезболивания ВОЗ» от 1989 года, где препаратами первой ступени указаны нестероидные противовоспалительные средства, а при их неэффективности, а зачастую и сразу назначаются наркотические лекарственные препараты, при этом не учитывается дифференцированный подход к терапии боли (Брюзгин В. В., 2002). В клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) для лечения раковой боли, опубликованных Ripamonti с соавт., для терапии нейропатической боли рекомендовано использование ко-анальгетиков: антидепрессантов и (или) противоэпилептических препаратов (Ripamonti C. I. et al., 2012).

В работах последних лет отмечена необходимость анализа болевого синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями и попытки дифференциального патогенетического лечения (Абузарова Г. Р., 2013; Parada-Metz A., Deviz M., 2013). Авторами обращено отдельное внимание на наличие нейропатического компонента боли у данной категории пациентов, однако данных о клинической характеристике болевого синдрома (ноцицептивный, нейропатический, психогенный, смешанный характер боли), его объективизации, динамике на различных стадиях онкологического процесса, зависимости от проведенного таргетного

противоопухолевого лечения, в частности, от химиотерапии, а также методов профилактики и лечения, нет.

В этой связи целью нашего исследования явился анализ закономерности формирования нейропатического болевого синдрома у пациентов с ЗНО на различных этапах болезни и лечения с попыткой выявления возможности превентивной терапии.

Пациенты и методы исследования

Всего обследованы 96 пациентов в возрасте $59 \pm 9,7$ года (43 мужчины и 53 женщины) со злокачественными новообразованиями различной локализации и стадии, находившихся на стационарном лечении в отделении химиотерапии НУЗ ЦКБ № 2 ОАО РЖД. Неврологическое и нейрофизиологическое обследование больных проводилось в Неврологическом центре имени Б. М. Гехта ЦКБ № 2 ОАО «РЖД» на трех этапах: 1) до проведения химиотерапии (ХТ), 2) на 4-м курсе ХТ и 3) на 6–7-м курсе ХТ. Из общего числа обследованных все три этапа прошли 18 человек, еще 18 были обследованы до назначения и на 4-м курсе ХТ, 16 человек — на 4-м и 6–7-м курсе ХТ соответственно. Только до ХТ обследованы 18 пациентов, только на 4-м курсе — 7 и только на 6–7-м курсе ХТ — 19 человек. Таким образом, итоговое обследованное количество пациентов до ХТ составило 53 человека (I группа), на 4-м курсе ХТ — 60 человек (II группа) и на 6–7-м курсе ХТ — 52 человека (III группа пациентов). Всего проведено 166 комплексных обследований.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. установленный диагноз злокачественного заболевания;
3. впервые выявленное злокачественное новообразование;
4. возраст старше 18 лет.

Критерии не включения или исключения пациентов:

1. отказ от подписания письменного информированного согласия пациента;

2. отказ от участия в исследовании;
3. возраст младше 18 лет;
4. редкие наследственные заболевания, в т.ч. непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
5. наличие сахарного диабета II типа, потаторского анамнеза;
6. отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
7. аллергическая реакция на препарат прегабалин.

У всех пациентов собирался подробный анамнез: время выявления ЗНО; локализация и стадия онкологического процесса; проводимая противоопухолевая терапия; уточнялось наличие или отсутствие болевого синдрома, время его появления, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, алкоголизм). У больных на химиотерапевтическом лечении выяснялось, какой препарат и сколько было проведено курсов ХТ. При клиничко-неврологическом обследовании оценивали:

- состояние кожных покровов;
- сухожильные рефлексы;
- мышечную силу;
- поверхностную чувствительность;
- а также онемение и симптомы натяжения по стандартизированной четырехбалльной шкале, где 0 — отсутствие оцениваемого признака, а три балла — его максимальная выраженность.

Для оценки интенсивности болевого синдрома использовалась визуально ранговая шкала (ВРШ) от 0 до 10 баллов. Для оценки характеристики болевого синдрома использовались опросники DN 4 и Pain Detect. Для выявления и оценки степени тревоги использовался опросник Спилбергера, адаптированный Ханиным, который включает в себя оценку реактивной и личностной тревоги. Оценка уровня депрессии проводилась по опроснику Бека. Для оценки качества жизни использовались определение количества полноценных часов ночного сна без пробуждения и опросник оценки качества жизни Pain Disability Index.

Электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование было проведено всем пациентам на аппарате «ВНС–Микро» (ООО «Нейрософт, Россия)

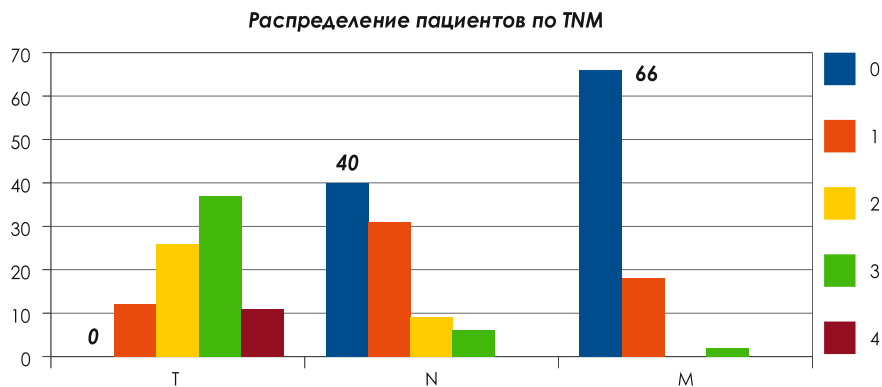


Рисунок 1. Степень распространения опухолевого процесса по классификации TNM.

по стандартным методикам определения скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорным и моторным волокнам срединных, малоберцовых и икроножных нервов с обеих сторон с анализом амплитудных и временных характеристик М-ответов соответствующих мышц. Оценка функционального состояния вегетативной нервной системы также проводилась с помощью прибора «ВНС–Микро» и поворотного стола с оценкой симпатического (ортостатическая проба, проба Вальсальвы), а также парасимпатического звена (среднее квадратическое отклонение длительности кардиоинтервалов (R-R) в фоновой записи, дыхательный коэффициент в пробе с глубоким дыханием, коэффициент 30 : 15).

Дополнительно группа из 22 пациентов в рандомизированном порядке получала препарат «Прегабалин-Рихтер» в дозе 150 мг два раза в день на всем протяжении химиотерапии в качестве превентивной терапии.

Результаты исследования

Локализация онкологического процесса была разнообразной: кишечник — 25 человек (26 % случаев), яичники — 16 человек (17 %), желудок — 12 человек (13 %), миеломная болезнь и молочная железа по 9 человек (9 %), предстательная железа и матка — по 8 человек (8 %), легкие — 6 человек (7 %), другие локализации были объединены в одну группу и включали 3 человек (3 %).

По степени распространения опухолевого процесса по классификации TNM (рис. 1) преобладали пациенты с T3–38 человек (43 % случаев) и T2–26 человек (30%), T1–12 и T4–11 человек (13 и 14 % соответственно).

По метастазированию в регионарные лимфоузлы (N): N0–41 человек (47 % случаев), N1–31 человек (36 %), N2–9 человек (10 %), N3–6 человек (7 %). По отдаленному метастазированию (M) преобладали пациенты с отсутствием метастазов (M0) — 67 человек (77 % случаев), у 18 пациентов (21 %) был выявлен один метастаз (M1), у двух человек (2 %) — три метастаза (M3). Пациенты с миеломной болезнью (9 человек) в классификацию по TNM не вошли.

Далее пациенты были разделены на три группы: I группа — пациенты со злокачественным новообразованием, обследованные до начала химиотерапии (ХТ) — 53 человека; II группа — пациенты на 4-м курсе ХТ — 60 человек; III группа — пациенты на 6–7-м курсе ХТ — 52 человека.

Всем пациентам, вошедшим в исследование на различных этапах химиотерапии, был проведен альгологический скрининг для объективизации наличия болевого синдрома в конечностях, возникшего до проведения ХТ у 53 человек из I группы во время обследования, а также у пациентов II и III групп (60 и 52 человека соответственно) ретроспективно анамнестически с контрольной оценкой на 4-м и 6–7-м курсах ХТ. Дескрипторы, характерные для нейропатической боли в конечностях, отмечались у 19 человек, что составило 20 % случаев. При обследовании на 4-м курсе ХТ жалобы на болевые ощущения отмечались у 49 человек (82 %), а на 6–7-м курсе ХТ — у 51 человека, что составило 98 % случаев. Распределение болевого синдрома в конечностях у онкологических пациентов на фоне проведения химиотерапии представлено на рис. 2.



Рисунок 2. Распределение болевого синдрома в конечностях на фоне проведения химиотерапии.

Для оценки динамики развития и трансформации болевого синдрома у пациентов на фоне химиотерапии мы сопоставили результаты опросников DN 4, PainDetect, Pain Disability Index, а также сравнили показатели реактивной и личностной тревоги по данным опросника Спилбергера и опросника депрессии по шкале Бека между пациентами, не получавшими ХТ и больными на 4-м и 6–7-м курсах ХТ. Сравнение характеристик болевого синдрома у пациентов I, II, III групп представлено в табл. 1.

При сопоставлении показателей характеристик болевого синдрома было отмечено статистически значимое нарастание выраженности нейропатической боли по опроснику DN 4 с $1,17 \pm 2,10$ балла до $3,40 \pm 2,16$ балла и Pain Detect с $3,13 \pm 5,60$ до $7,9 \pm 6,0$ балла от 1-го к 4-му курсу ХТ ($p = 0,000$) и продолжало нарастать к 6–7-му курсу до $4,23 \pm 1,95$ балла по DN 4 и $10,0 \pm 6,1$ по Pain Detect ($p = 0,051$).

Нарастание болевого синдрома от 1-го курса к 6–7-му сопровождалось статистически значимым ухудшением качества жизни больных с $2,9 \pm 6,4$ балла до $10,5 \pm 12,9$ к 4-му курсу ХТ и до $13,6 \pm 11,6$ балла к 6–7-му курсу ХТ, по данным

опросника оценки качества жизни Pain Disability Index (PDI) ($p = 0,000$ и $p = 0,053$).

Также отмечалось достоверное нарастание степени реактивной тревоги по данным опросника Спилбергера с $34,0 \pm 9,6$ балла у пациентов до начала ХТ до $40,1 \pm 11,3$ балла, соответствующих умеренной тревожности, к 4-му курсу и до $50,5 \pm 10,6$ балла, характеризующих высокую тревожность, к 6–7-му курсу ХТ ($p = 0,024$ и $0,042$). Вместе с тем личностная тревога по данным опросника Спилбергера статистически значимо нарастала только от 1-го курса к 4-му с $47,1 \pm 9,5$ балла до $52,9 \pm 10,1$ ($p = 0,000$), а к 6–7-му курсу отмечалась обратная картина в виде снижения баллов личностной тревоги до $48,1 \pm 7,8$ балла ($p = 0,000$), однако по прежнему соответствовала высокой тревожности.

При оценке депрессии по шкале Бека на протяжении всего этапа лечения значимых изменений зафиксировано не было при $p = 0,684$ и $0,113$: показатели не выходили за пределы 10 баллов, что указывало об отсутствии депрессии. Динамика распределения показателей тревоги и депрессии по опросникам Спилбергера и Бека на фоне ХТ представлена на рис. 3.

Для оценки динамики изменений клинико-неврологических показателей по мере химиотерапевтического лечения нами было проведено сопоставление зависимых показателей у пациентов между 1-м и 4-м курсом ХТ, а также 4-м и 6–7 курсом методом статистического анализа Вилкоксона. В этой связи было проанализировано изменение показателей вегетативной иннервации: сухости кожных покровов, гиперкератоза, сухожильных рефлексов, чувствительных нарушений и мышечной слабости, оцененных в баллах.

При сопоставлении медиан, характеризующих снижение сухожильных рефлексов, между 1-м и 4-м курсом отмечалась статистически значимая отрицательная динамика в виде угнетения рефлексов с 0 до 2 баллов, что соответствует выраженному снижению рефлекторной функции; $p = 0,000$. Такая же закономерность продолжалась к 6–7-му курсу ХТ в виде дальнейшего угнетения сухожильных рефлексов до 3 баллов, что соответствовало их полному отсутствию; $p = 0,000$. По мере проведения ХТ также отмечалось изменение температурной и болевой чувствительности в виде нарастания гипестезии от 1-го курса к 4-му с 0 до 1 балла и продолжало прогрессировать к 6–7-му курсу ХТ до 2 баллов; $p = 0,000$. Что касается изменений со стороны двигательной функции, клинической динамики показателей мышечной слабости практически не отмечалось. Медиана мышечной силы в баллах на протяжении всей терапии равнялась 0 баллов — отсутствие пареза.

При оценке клинических показателей, характеризующих вегетативные изменения сухости кожных покровов и гиперкератоза было установлено нарастание выраженности сухости кожных покровов с 0 до 1

Таблица 1
Сравнение характеристик болевого синдрома на фоне химиотерапии

	DN4	Pain Detect	Pain Disability Index	РТ	ЛТ	Бек
До ХТ	$1,2 \pm 2,1$	$3,1 \pm 5,6$	$2,9 \pm 6,4$	$34,0 \pm 9,6$	$47,1 \pm 9,5$	$8,7 \pm 7,0$
4-й курс ХТ	$3,4 \pm 2,2^*$	$7,9 \pm 6,0^*$	$10,5 \pm 12,9^*$	$40,1 \pm 11,3^*$	$52,9 \pm 10,1$	$7,87 \pm 5,70$
6–7-й курс ХТ	$4,2 \pm 1,9^*$	$10 \pm 6,1^*$	$13,6 \pm 11,6^*$	$50,5 \pm 10,6^*$	$48,1 \pm 7,8$	$7,60 \pm 5,47$

Примечание: РТ — реактивная тревога и ЛТ — личностная тревога Спилбергера; * — высокая статистическая значимость $p < 0,05$.

балла к 4-му курсу ХТ ($p = 0,000$), что соответствовало умеренной степени выраженности сухости, однако дальнейшего прогрессирования к 6–7-му курсу ХТ не отмечалось ($p = 0,074$), медиана сохранялась в районе 1 балла. Что касается оценки выраженности гиперкератоза, статистически значимых изменений не было отмечено при $p = 0,592$, медиана на протяжении всего химиотерапевтического лечения равнялась нулю.

Для анализа изменений электрофизиологических показателей у пациентов по мере прохождения ХТ было проведено сопоставление полученных данных в динамике по результатам исследования СРВ по чувствительной порции срединного и икроножного нервов и соответствующих им амплитудных параметров, а также СРВ и амплитуды М-ответов при исследовании моторной порции срединного и малоберцового нервов и их резидуальных латентностей. Динамика ЭНМГ показателей до ХТ, на 4-м и 6–7 курсах ХТ представлена в табл. 2. С учетом отличного от нормального распределения в анализируемых выборках к данным были применены непараметрические статистические критерии.

Как видно из данных табл. 2, до проведения ХТ, несмотря на практическое отсутствие клинко-неврологической симптоматики, отмечались начальные признаки аксональной сенсорной полиневропатии, заключавшиеся в снижении амплитуды сенсорного ответа как по срединному (медиана 9,2 мкВ с интерквартильным размахом [5,4; 12,2] мкВ), так и по икроножному нервам (3,5 [2,1; 4,7] мкВ). При повторном обследовании на 4-м курсе химиотерапии было отмечено статистически значимое

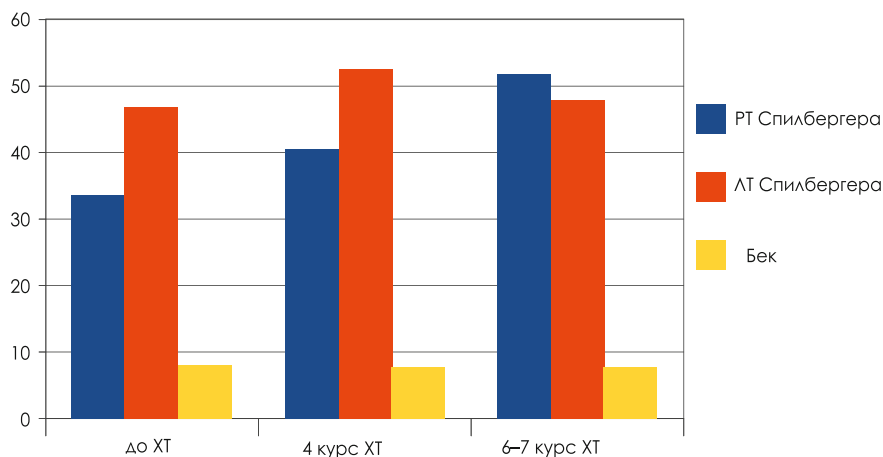


Рисунок 3. Динамика распределения показателей тревоги и депрессии на фоне ХТ.

снижение амплитуды моторного ответа срединного нерва до 3,6 [3,0; 4,7] мВ ($p = 0,000$) и малоберцового нерва до 3,0 [1,6; 3,6] мВ ($p = 0,000$), однако изменения находились в пределах референсных значений. Также продолжалось нарастание аксонального характера повреждения сенсорных волокон в виде снижения амплитуды сенсорного ответа срединного (до 4,3 [2,8; 5,5] мкВ) и икроножного нервов до 2,5 [0,6; 3,3] мкВ ($p = 0,000$), выходящие за пределы нормального диапазона.

Что касается проводящей функции нервных волокон — скорости распространения возбуждения (СРВ), то на протяжении всего исследования значимых изменений не отмечалось, все значения укладывались в пределы нормальных параметров, при этом было зафиксировано умеренное снижение СРВ лишь по икроножному нерву ($p = 0,000$) до 42,2 м/с на 4-м курсе и 38,8 м/с на 6–7 курсе, выходящие за пределы нормального диапазона.

При сопоставлении данных на 4-м курсе ХТ с 6–7-м курсом продолжалась достоверная отрица-

тельная динамика в виде дальнейшего снижения амплитуды сенсорных ответов до 2,8 [2,2; 4,5] мкВ на срединном нерве и 0,5 [0,0; 1,6] мкВ на икроножном ($p = 0,000$), при этом все показатели выходили за пределы диапазона нормы. Вместе с тем отмечалось значимое нарастание аксональных нарушений моторных волокон ($p = 0,000$), заключавшихся в снижении амплитуды М-ответа как при стимуляции срединного нерва — до 2,7 [1,5; 3,9] мВ, так и малоберцового — до 0,9 [0,6; 2,1] мВ (при нормальных значениях более 3,5 мВ для обоих исследованных нервов). При анализе результатов ЭНМГ исследования на 6–7-м курсах ХТ сформированный ранее паттерн аксональной сенсорной полиневропатии трансформировался в аксональный сенсомоторный.

Для анализа вегетативных изменений в динамике нами были сопоставлены данные обследования с применением вегетотестера у пациентов до ХТ с пациентами на 4-м, а затем 6–7-м курсах ХТ (табл. 3). При сравнении вегетативных дан-

Таблица 2
Динамика медианно-квартильных соотношений ЭНМГ показателей трех групп в сравнении

	АМО n.Med.	СРВ-М n.Med.	АСО n.Med.	СРВ-С n.Med.	АМО n.Per.	СРВ-М n.Per.	АСО n.Sur.	СРВ n.Sur.
До ХТ	4,5 [3,6; 6,0]	54,7 [52,5; 58,2]	9,2 ↓ [5,4; 12,2]	55,2 [49,0; 60,2]	3,7 [2,6; 4,4]	46,5 [42,2; 50,0]	3,5 ↓ [2,1; 4,7]	45 [38,6; 46,7]
4-й курс ХТ	3,6 [3,0; 4,7]	53,4 [50,6; 56,7]	4,3 ↓ [2,8; 5,5]	54,7 [46,3; 56,9]	3,0 [1,6; 3,6]	45,4 [43,0; 48,0]	2,5 [0,6; 3,3]	42,2 [37,9; 46,0]
6–7-й курс ХТ	2,7 ↓ [1,5; 3,9]	52,3 [50,1; 56,2]	2,8 ↓ [2,2; 4,5]	54,5 [49,9; 57]	0,9 [0,6; 2,1]	44,5 [40,3; 46,9]	0,5 ↓ [0,0; 1,6]	38,8 ↓ [0,0; 45,0]

Примечание: АМО — амплитуда М-ответа; АСО — амплитуда сенсорного ответа; СРВ-М — скорость распространения возбуждения по моторным волокнам; СРВ-С — то же по сенсорным волокнам исследованных нервов; n.Med.— срединного, n.Per.— малоберцового и n.Sur.— икроножного; ↓ — статистически значимое снижение ($p < 0,05$).

Таблица 3
Динамика вегетативных изменений между пациентами трех групп

	ЧСС покой	ЧСС орто	АД сист. покой	АД сист. орто	SDNN R-R	К. дых.	К. Вальс.	К. 30 : 15
До ХТ	73	80	120	110	56	1,3	1,34	1,2
На 4-м курсе ХТ	73	79	120	110	45*	1,2	1,24	1,3
На 6–7-м курсе ХТ	69	75	120	110	31,5*	1,17	1,24	1,15

Примечание: ЧСС покой — частота сердечных сокращений в покое; ЧСС орто — то же в ортотесте; К. дых. — дыхательный коэффициент; К. Вальс. — коэффициент Вальсальвы; * — статистически значимо на уровне $p < 0,05$.

ных было установлено статистически значимое изменение показателя SDNN R-R в фоновой записи в виде снижения вариабельности кардиоинтервалов, являющегося одним из основных параметров оценки функции реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы ($p = 0,000$), свидетельствующее о признаках периферической вегетативной недостаточности. К 4-му курсу ХТ отмечалось снижение показателя SDNN R-R с 56 до 45, однако результаты значения не выходили за диапазон нормальных значений (42 ± 12), что продолжалось к 6–7-му курсу до 31,5. Несмотря на тенденцию к снижению данного показателя от 1-го курса к 6–7-му, отмечалось лишь небольшое снижение на 6–7-м курсе ХТ, указывая на минимальные начальные признаки периферической вегетативной недостаточности. Статистически значимых изменений других показателей не зафиксировано. Ортостатической гипотензии, характерной для вегетативной недостаточности, также не отмечалось на всем этапе лечения. Значения дыхательного коэффициента, Вальсальвы и 30 : 15 находились в пределах нормальных или пограничных значений (норма 1,11–1,20 и выше), что тоже указывало на отсутствие признаков вегетативной недостаточности.

22 пациента в рандомизированном порядке получали прегабалин по 150 мг два раза в день на всем протяжении химиотерапии в качестве превентивной терапии. Группа, получавшая прегабалин, исходно не имела статистически значимых различий по всем исследованным характеристикам болевого синдрома (DN4, PainDetect, опросникам реактивной и личностной тревоги Спил-

бергера и депрессии Бека, оценки качества жизни) с группой контроля ($p = 0,073–0,482$).

На 4-м курсе ХТ статистически значимых различий в интенсивности болевого синдрома от приема прегабалина не отмечалось, вместе с тем на 6–7-м курсе ХТ высоко статистически значимо ($p = 0,000$) выявлялось уменьшение болевого синдрома у пациентов, принимавших прегабалин, сопровождаясь улучшением качества жизни и уменьшением депрессии. Между группами сравнения не было статистических различий по клинко-неврологическим, электроэнцефалографическим и вегетативным показателям на всем протяжении лечения.

Обсуждение

Нами были обследованы 96 пациентов с онкологическим процессом различной локализации и стадии ЗНО, которые были отобраны случайным образом в отделении химиотерапии. В нашем исследовании преобладали пациенты женского пола средней возрастной группы. По локализации ЗНО наиболее часто встречались опухоли толстого кишечника, затем яичников и желудка со степенью распространенности процесса Т3N0M0, что не противоречит данным официальной статистики за 2016 год в России (Каприн А. Д. и др., 2017): онкология толстого кишечника занимает третье место среди онкологических заболеваний и встречается в 5,8 % случаев (на первом месте отмечено выявление новообразований молочной железы — 18,3 %, на втором — тела матки — 7,1 %).

В первую очередь нами был проведен альгологический скрининг у пациентов с ЗНО до начала ХТ с целью

выявления начальных дескрипторов нейропатической боли, обусловленной паранеопластической ПНП, а затем мы проанализировали динамику развития болевого синдрома и его трансформацию на фоне проведения ХТ (на 4-м и 6–7-м курсах ХТ).

По данным Zis с соавт., в 13 % случаев боль являлась первым признаком манифестации паранеопластической полиневропатии, а в 57,6 % боль появлялась вторично на фоне развития клинической симптоматики ПНП (Zis P. et al., 2017). По нашим данным, дескрипторы нейропатического болевого синдрома в конечностях у пациентов с ЗНО до начала ХТ отмечались в 20 % случаев. По мере проведения ХТ отмечалось нарастание до 82 % случаев на 4-м курсе и до 98 % к 6–7-му курсу, сопровождаясь статистически значимым увеличением выраженности болевого синдрома по шкале DN4 ($p = 0,000$) и по Pain Detect ($p = 0,000$), а также существенным ухудшением качества жизни больных (PDI) и нарастанием реактивной тревоги, по данным опросника Спилбергера ($p = 0,000$ и $p = 0,042$), без вовлечения личностной тревоги и депрессии, по данным опросника Бека ($p = 0,684$). Вместе с тем, по данным Seretny с соавт., химиоиндуцированная ПНП была выявлена у 48 % из 4 179 пациентов, при этом в первые месяцы она отмечалась у 68,1 %, через три месяца после окончания лечения у 60 % и после шести месяцев и позже — у 30 %. Противоречивость полученных данных, вероятно, можно объяснить тем, что мы анализировали появление болевого синдрома до и на фоне ХТ, а авторы в основном после ее окончания (Seretny M., Currie G. L. et al., 2014).

Также нами было проведено сравнение характеристик болевого синдрома, клинко-неврологических,

ЭНМГ и вегетативных показателей на различных этапах ХТ в динамике. По мере прохождения химиотерапии от 1-го курса к 6–7-му отмечалось статистически значимое угнетение сухожильных рефлексов от минимального снижения до полного отсутствия ($p = 0,000$), что соответствует данным Argyriou с соавт., описавшим клинические признаки химиоиндуцированной ПНП (Argyriou A. A. et al., 2017).

Наряду с этим отмечалось статистически значимое снижение болевой и температурной чувствительности от 1-го к 6–7-му курсу ($p = 0,000$), заключающееся в нарастании степени гипестезии. При этом обращало на себя внимание, что за все время наблюдения в клинической картине заинтересованности моторной функции практически не отмечалось ($p = 0,000$): снижение мышечной силы до начала химиотерапии было зафиксировано только у одного пациента с паранеопластической ПНП на фоне онкологии легких. При этом на 4-м курсе ХТ минимальное снижение мышечной силы без наличия мышечных гипотрофий было выявлено лишь у трех больных, а на 6–7-м курсе ХТ минимальная слабость отмечалась у семи человек, мышечных гипотрофий также не зафиксировано, что согласуется с данными Wolf (Wolf Sh. et al., 2008), отметившего признаки преимущественно сенсорно-вегетативной ПНП, а на более поздних стадиях — сенсомоторной, однако отличаются от результатов исследования Белякова (Беляков К. М., 2009), в работе которого при применении химиотерапии у пациенток с раком молочной железы в 80 % случаев развивалась токсическая моторно-сенсорно-вегетативная ПНП, при этом максимальная выраженность наблюдалась после 2-го курса, вместе с тем в нашем исследовании наблюдались пациенты с различной локализацией, и пациентки с онкологией молочной железы присутствовали в незначительном количестве.

Большое количество работ подчеркивают сенсорно-вегетативный характер ПНП или моторно-сенсо-вегетативный у пациентов с ЗНО, обращая внимание особенно на выявление именно вегетативной дис-

функции (Honnorat J., Antoine J. Ch., 2007; Giometto B. et al., 2010; Izyski D. et al., 2016), поскольку она может вызывать нарушение работы сердечно-сосудистой системы, тем самым приводя к повышению риска внезапной смерти. Показатель SDNN (вариабельность длительности кардиоинтервалов) является одним из важных признаков оценки функции вегетативной нервной системы. По данным Vinik и Ziegler (Vinik A. I., Ziegler D., 2007), уменьшение показателя SDNN до 21,3 мс (в норме 35–65 мс) меньше связано со статистически значимым снижением выживаемости пациентов с ЗНО. В то время как в настоящем исследовании показатели SDNN до ХТ и на 4-м курсе оставались в пределах референсных значений, к 6–7-му курсу ХТ отмечалась тенденция к его снижению до 31,5 мс. Полученные данные соответствуют нашим ранее опубликованным исследованиям, в ходе которых анализировались ранние неврологические осложнения у онкологических больных и были получены признаки начальной вегетативной недостаточности, заключающиеся в умеренном снижении показателя SDNN у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение (Лезина Д. С. и др., 2015; Меркулов Ю. А. и др., 2014; Меркулова Д. М. и др., 2016).

Вегетативная дисфункция проявляется ортостатической непереносимостью, по данным Stone с коллегами. Так, этими авторами у 58,7 % пациентов с распространенным раком отмечалась выраженная дисавтономия, сопровождающаяся снижением артериального давления не менее 30 мм рт. ст. в ортопробе (Stone C. A. et al., 2012). По полученным нами данным до ХТ и на 4-м курсе ХТ ортостатической непереносимости практически не отмечалось. Вместе с тем на 6–7-м курсе ХТ у небольшого количества пациентов отмечалась тенденция к ортостатической гипотензии: снижение АД в ортопробе более чем на 20 мм рт. ст. отмечалось в 8 % случаев, а пограничное значение — снижение на 15 мм рт. ст. — отмечалось у 13 %. Минимальные инструментальные изменения вегетативной дисфункции соответствовали умерен-

ным вегетативно-трофическим нарушениям — отмечалось минимальное нарастание сухости кожных покровов к 4-му курсу ХТ без гиперкератоза ($p = 0,000$). Значительного прогрессирования к 6–7-му курсу ХТ не отмечалось ($p > 0,05$) — только у двух человек была выраженная сухость кожных покровов, сопровождающаяся гиперкератозом.

Boehmerle с коллегами проводили электронейрофизиологическое исследование чувствительных нервов мышей, получавших разные химиотерапевтические препараты (паклитаксел, винкристин, цисплатин). В ответ на все три препарата отмечалось снижение амплитуды сенсорного ответа, в то время как скоростные показатели оставались без изменения (Boehmerle W. et al., 2014). По полученным нами данным по мере проведения химиотерапии зафиксировано нарастание аксонального повреждения сенсорных волокон. При этом проводящая функция нервных волокон (СРВ) на протяжении всего химиотерапевтического лечения оставалась без существенных изменений.

По данным ретроспективного исследования Fanous у пациентов с паранеопластической полиневропатией отмечались признаки сенсорной полиневропатии в 70 %, а сенсомоторной — в 25 % случаев. При этом у пациентов с сенсомоторной ПНП отмечалось повреждение сенсорных волокон в значительно большей степени, чем моторных — 96,6 % (Fanous I. et al., 2016). В настоящем исследовании до химиотерапии и на 4-м курсе в основном преобладали изменения со стороны сенсорных волокон периферических нервов, но затем к 6–7-му курсу ХТ присоединялись и значимо нарастали моторные расстройства, приводя к трансформации паттерна поражения периферических нервов: аксональной сенсорной ПНП в сенсомоторную ПНП. В этом же отношении полученные нами данные не противоречат результатам исследования Kraychete и Sakata, описавших сенсомоторный паттерн повреждения нервных волокон у пациентов с длительным химиотерапевтическим лечением (Kraychete D. C., Sakata R. K., 2011).

Выводы

У пациентов с ЗНО в обследованной субпопуляции отмечена нейропатическая боль, обусловленная паранеопластическим процессом в 20 % случаев. При этом на фоне ХТ объективизирована тенденция к нарастанию болевого синдрома: к 4-му курсу до 82 %, а к 6–7-му курсу ХТ до 98 % случаев, измеряемая согласно опроснику DN 4 с $1,17 \pm 2,10$ до $4,23 \pm 1,95$ балла. Клинически исследованный тип ПНП на фоне ХТ сопровождался угнетением сухожильных рефлексов, снижением поверхностной чувствительности без значимого вовлечения моторных функций и умеренными вегетативными нарушениями. Электронейрофизиологический паттерн паранеопластической ПНП исходно определен как преимущественно аксональный сенсорный и по мере проведения ХТ трансформировался в аксональный сенсомоторный. Попытка превентивного назначения прегабалина подтвердила свою эффективность в отношении сдерживания интенсивности и психологических аспектов нейропатической раковой боли на фоне продолжительной ХТ.

Список литературы

1. Рак. ВОЗ. Информационный бюллетень № 297, февраль 2014.
2. Абузарова Г. Р., Дарьялова С. Л., Сарманова Р. Р. Нейропатическая боль в онкологии. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена, 4, 2013; 67–71 с.
3. Беляков К. М. Дисметаболические полиневропатии: клинико-электронейромиографические критерии диагностики, патогенез, новые методы восстановительной терапии. Докторская диссертация. 2009.
4. Брюзгин В. В. Лечение хронического болевого синдрома у больных раком молочной железы. Практическая онкология, 2002 (2); 50–54 с.
5. Вершинина С. Ф., Струков А. Н. Противоболевая терапия в онкологии. Психофармакология и биологическая наркология, 2007, том 7; 1471–1477 с.
6. Зайцев А. М., Новикова Е. Г., Кирсанова О. Н. и др. Возможности лечения больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы с метастатическим поражением головного мозга. Исследования и практика в медицине, 2016, том 3, 7; 17–29 с.
7. Каприн А. Д., Старинский В. В., Пертова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. М.: МНИ-ОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 5 с.
8. Кукушкин М. А. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. РМЖ, 2007, 10: 827–833 с.
9. Лезина Д. С., Калашников А. А., Абузарова Г. Р., Меркулов Ю. А., Меркулова Д. М. Механизмы развития болевой невралгии у пациентов со злокачественными новообразованиями. Российский журнал боли, 2015, № 1 (44); 101–102 с.
10. Меркулов Ю. А., Калашников А. А., Абузарова Г. Р., Лезина Д. С., Меркулова Д. М. Болевая полиневропатия на ранних стадиях развития злокачественных новообразований. Российский журнал боли, 2014, № 1 (42); 82–83 с.
11. Меркулова Д. М., Лезина Д. С., Меркулов Ю. А. Паттерн формирования болевого синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями на различных этапах противоопухолевой терапии. Российский журнал боли, 2016, № 2 (50); 96–97 с.
12. Меркулова Д. М., Лезина Д. С., Меркулов Ю. А., Калашников А. А. Оптимизация таргетного действия хондропротекторов в терапии неспецифической боли в спине за счет трансдермально биодоступного глюкозамина. Consilium medicum, неврология и ревматология (Прил.) 2016, 01; 79–85 с.
13. Чубенко В. А. Индивидуализация лечения опухолей желудочно-кишечного тракта. Практическая онкология, 2013 Том 14 (4); 216–217 с.
14. Argyriou A. A., Bruno J. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: management informed by pharmacogenetics. Nature reviews neurology 13, 2017; 492–594 p.
15. Ballantyne J. C., Cousins M. J., Giamberardino M. A., Jamison R. N. et al. Identification and treatment of neuropathic pain in patient with cancer. IASP. Pain clinical updates, 20 (2), 2012; 1–5 p.
16. Boehmerle W., Huenchen P., Peruzzaro S. et al. Electrophysiological, behavioral and histological characterization of paclitaxel, cisplatin, vincristine and bortezomib-induced neuropathy in C57BL/6 mice. Sci-rep 4, 2014; 6370 p.
17. Izycki D., Niezgoda A. A., et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy — diagnosis, evolution and treatment. Gynecology polska 2016 vol 87 (7); 516–521 p.
18. Giometto B., Grisold W., Vitalini R., Graus F., Honnorat J., Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronet-work Database. A European study from 20 centers. Arch. Neurol. 67 (3), 2010; 330–335 p.
19. Honnorat J., Antoine J.-Ch. Paraneoplastic neurologic syndromes. Orphanet Journal of rare diseases. 2, 22, 2007; 1–8 p.
20. Lema M. J., Foley K. M., Hausheer F. H. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: The intersection of cancer pain and neuropathic pain. The oncologist, 115 (suppl. 2), 2010, 3–8 p.
21. Majithia N., Loprinzi Ch. L., Smith T. J. New Practical approaches to chemotherapy-induced neuropathic pain: prevention, assessment and treatment Oncology Journal, Cancer Complications 2016 vol. 30: 10–11 p.
22. Ripamonti C. I., Santini P., Maranzano E., Berti M., et al. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. Annals oncology 23 (7), 2012; 139–154 p.
23. Stone C. A., Lawlor P. G., Savva G. M. et al. Prospective study of falls and risk factors for falls in adults with advanced cancer. Journal of Clinical oncology 30 (17), 2012; 2128–2133 p.
24. Vinik A. I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 115 (3), 2007; 387–397 p.
25. Wolf Sh., Barton D., Kottschade L., Grothey A., Loprinzi Ch. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. European journal of cancer (44), 2008; 1507–1515p.
26. Zis P., Varrasi G. Painful Peripheral Neuropathy and Cancer, Pain and Therapy, 2017, 1–2 p.

Прорыв в терапии рассеянного склероза

Для лечения наиболее инвалидизирующего типа РС — первично-прогрессирующего типа течения рассеянного склероза (ППРС) — до недавнего времени не существовало лечения. Но за последние 20 лет в изучении рассеянного склероза был совершен значительный прорыв. На сегодняшний день существует большое количество альтернатив для лечения рецидивирующего рассеянного склероза (РРС), самого распространенного типа течения рассеянного склероза.

В октябре 2017 года в РФ зарегистрирован препарат компании «Рош» ОКРЕВУС® (окрелизумаб) — первый и единственный препарат для терапии первично-прогрессирующего рассеянного склероза.

Принимая во внимание результаты клинических исследований, в 2016 году препарату ОКРЕВУС® был присвоен статус «Прорыв в терапии» от Управления по контролю качества лекарственных средств и продуктов питания США (FDA). В марте 2017 ОКРЕВУС® был одобрен для применения в США. В России ОКРЕВУС® был зарегистрирован раньше, чем в странах ЕС.

ОКРЕВУС® был одобрен в двух показаниях: для терапии рецидивирующего типа течения рассеянного склероза (РРС), а также в качестве первого и единственного препарата для лечения первично-прогрессирующего рассеянного склероза (ППРС).

Окрелизумаб не имеет аналогов в мире для терапии наиболее инвалидизирующего типа течения рассеянного склероза — первично-прогрессирующего. При рецидивирующем рассеянном склерозе препарат ОКРЕВУС® продемонстрировал превосходящую эффективность по трем основным критериям по сравнению со стандартом терапии.

В ходе официальной пресс-конференции, приуроченной к регистрации в РФ препарата ОКРЕВУС®, генеральный директор компании «Рош» в России, Ненад Павлетић выразил надежду, что очень скоро российские пациенты получат доступ к терапии ранее запланированного срока и смогут существенно замедлить прогрессирование заболевания, а значит, повысить качество и продолжительность жизни с рассеянным склерозом.

Хронический герпетический полиганглиорадикулит

Ю. В. Мозолевский, к.м.н., доцент¹, с.н.с.²

О. А. Солоха, к.м.н.¹

В. В. Гринюк, аспирант кафедры неврологии¹



Ю. В. Мозолевский



О. А. Солоха



В. В. Гринюк

¹Клиника нервных болезней имени А. Я. Кожевникова, кафедра неврологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

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

Chronic herpetic polyganglionic radiculitis

Yu. V. Mozolevsky, O. A. Solokha, V. V. Grinyuk

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

Резюме

В статье представлен клинико-лабораторный анализ хронического часто рецидивирующего генитального герпеса, осложненного нейропатической болью в конечностях, обусловленной односторонним герпетическим поражением спинальных ганглиев и спинномозговых корешков на шейном и пояснично-крестцовом уровнях. Освещены клинические и иммунологические аспекты герпетического поражения периферической нервной системы и их стандартное лечение.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, герпетический полиганглиорадикулит, нейропатическая боль, противовирусная терапия.

Summary

The article presents a clinical and laboratory analysis of chronic recurring genital herpes complicated by neuropathic pain in the extremities caused by unilateral herpetic lesions of spinal ganglia and spinal roots at the cervical and lumbosacral levels. Clinical and immunological aspects of herpetic lesion of the peripheral nervous system and their standard treatment are highlighted.

Key words: herpetic infection, herpetic polyganglionic radiculitis, neuropathic pain, antiherpetic therapy.

Вирусы герпеса распространены среди населения планеты повсеместно. В настоящее время из 100 представителей герпетической инфекции, поражающих животных и человека, выделяют восемь антигенных серотипов, наиболее патогенных для человека. Условно герпес-вирусы классифицируются на нейротропные (1–3-й типы), лимфотропные (4-й, 6-й, 7-й, 8-й типы) и висцеротропные (5-й тип), но их общим свойством является частое поражение различных отделов нервной системы [3]. Источником инфицирования является человек (носитель вируса или больной). Передача герпетической инфекции возможна практически всеми известными путями, но очень характерна горизонтальная передача инфекции при контакте бессимптомных носителей со здоровыми индивидами. Независимо от типа передачи, вирус герпеса быстро размножается у входных ворот

(вирусемия), попадает в регионарные лимфоузлы и кровь, гематогенно разносится по организму, поражает все ткани и клетки, обладая высоким тропизмом к нейронам центральной и периферической нервной системы, то есть обладает пантропизмом.

Наивысшей нейротропностью обладают вирусы простого герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2) и опоясывающего герпеса [7]. Эти вирусы вызывают более 7% вирусных неврологических заболеваний. После первичного инфицирования для вирусов простого герпеса нейрональный путь распространения является основным. ВПГ-1 и ВПГ-2 распространяются эндо- и периневрально, аксонально и по шванновским клеткам. ВПГ-1 «колонизирует» ганглии черепных нервов, а ВПГ-2 сакральные и поясничные спинномозговые ганглии. Вирусы простого герпеса в нейронах ганглия вызывают хроническую латентную персистирующую инфекцию,

которая сохраняется в течение всей жизни. В чувствительных ганглиях самих вирионов нет, присутствует только ДНК вируса, но способность к инфицированию сохраняется и в латентном неактивном состоянии. Таким образом, ганглии периферической нервной системы являются резервуаром латентной герпетической инфекции. Под действием провоцирующих факторов (стресс, переохлаждение, острые инфекции, нарушения иммунитета, сопутствующие болезни и др.) ВПГ-1 и ВПГ-2 переходят из латентной стадии в фазу клинической манифестации или рецидивирования болезни. Эпизодическая реактивация вируса и частые повторные рецидивы являются характерной чертой герпетической инфекции. Начало, течение и прогноз заболевания зависят только от состояния клеточного иммунитета хозяина, который контролирует жизнь и деятельность вируса в организме. Поэтому некото-

рые авторы считают герпес-вирусную инфекцию «инфекционной болезнью иммунной системы» [3].

ВПГ-2, вызывающий генитальный герпес, по своим антигенным и морфологическим свойствам очень близок к ВПГ-1. Геномы этих вирусов на 50 % гомологичны, и поэтому у большинства больных антитела к ним обнаруживаются одновременно. У больных генитальным герпесом обычно присутствуют оба вируса, у 76 % больных он вызван ВПГ-2 а у 24 % — ВПГ-1 [2]. Первичное инфицирование этими вирусами, как правило, происходит в детстве, но у 80 % первичный герпес вначале протекает асимптомно. Инфицирование генитальным герпесом происходит при прохождении родовых путей или бытовом контакте, второй пик связан с началом половой жизни при контакте с партнером, который болен герпетической инфекцией, а чаще является носителем латентной бессимптомной инфекции. Для генитального герпеса характерно частое и упорное рецидивирование. При обострениях заболевания местом обитания ВПГ-2 у женщин может быть слизистая оболочка влагалища и шейка матки (герпетический вульвовагинит и цервицит), а у мужчин — нижние отделы мочеполового тракта (герпетический уретрит и простатит). В дебюте заболевания больные ощущают зуд, жжение и болезненность в области последующих высыпаний, а при наличии эрозивно-язвенных высыпаний — парестезию, гипералгезию и невралгию. Данные сенсорные нарушения обусловлены развитием неврита сенсорных ветвей нервов.

Неврологические осложнения герпетической инфекции являются грозными и трудноизлечимыми. Согласно клинической классификации, вирусы простого герпеса вызывают следующие поражения нервной системы: менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, ганглионеврит, радикуломиелит, неврит, ганглионит, полирадикулит [1, 6, 7]. Патология нервной системы относится к типичным проявлениям герпетической инфекции.

Приводим историю заболевания пациентки с хроническим герпетическим полиганглиорадикулитом.

Больная К., 36 лет, при поступлении в клинику жаловалась на постоянную жгучую боль в правых конечностях, эпизодическую стреляющую боль в них, на слабость в правой кисти и стопе, редкие непроизвольные сокращения мышц в правой руке и правом бедре.

Больная в школьном возрасте однажды перенесла эпизод высыпаний на губах (*herpeslabialis*). Замужем с 18 лет, имеет двух здоровых детей. В возрасте 25 лет впервые появились высыпания в области наружных половых органов, внутренней поверхности бедер и ягодиц. Высыпания возникали во время менструаций, сопровождались болезненностью и жжением. Высыпания сопровождалась болью при мочеиспускании, присоединением вторичной урогенитальной инфекции и выделением слизи из влагалища. В период обострения заболевания больная принимала в течение нескольких дней противогерпетические препараты и мази местно, улучшение наступало через 7–10 дней. Герпетическая инфекция сразу приобрела рецидивирующее течение. Больной при первой беременности с целью профилактики инфицирования ребенка провели кесарево сечение, а при второй — курсовое лечение ацикловиром в течение одного месяца перед родами. Стандартного общепринятого лечения герпетической инфекции больной не проводилось. После пяти лет заболевания у больной появилась постоянная жгучая боль в правой ноге и легкая слабость в правой стопе. Еще через три года присоединились жгучая боль в правой руке и болезненные ощущения при прикосновении к латеральной поверхности правых конечностей. Боль в правых конечностях, как правило, усиливалась во время появления высыпаний. В течение последнего года больная отмечает легкую слабость в правой кисти и редкие локальные непроизвольные сокращения мышц в правой руке и правом бедре. В последние два года больная регулярно принимает валтрекс по 500 мг два раза в сутки за несколько дней до менструации и во время нее, а для облегчения боли — различные НПВП и простые анальгетики. Данное лечение оказывает небольшое симптоматическое улучшение, но высыпания в промежности продолжают появляться чаще 12 раз в году.

При поступлении у больной соматических жалоб нет.

В неврологическом статусе наблюдается: краниальная иннервация без нарушений, объем движений в конечностях сохранен. Тонус мышц не изменен. Атрофии мышц нет. Легкий диффузный парез правых конечностей (четыре балла), более четко выраженный в стопе и кисти. Парез мышц — сгибателей и разгибателей стопы и кисти выражен в равной степени. Глубокие рефлексы на правых конечностях низкие, на левых живые. Мышечная утомляемость в правых конечностях при физической нагрузке появляется быстрее, чем в левых. Все виды чувствительности снижены в дерматомах С5–С8, L4–L5–S1, справа, преимущественно страдает болевая и глубокая чувствительность. Зона гипоалгезии занимает площадь менее зоны гипестезии. Симптом Тинеля вызывается на уровне плечевого сплетения и кубитального канала справа, симптом Ласега слабopоложительный справа. Чувствительность в аногенитальной области сохранена, анальный рефлекс вызывается. Вибрационная чувствительность на правой кисти — 8 с, на правой стопе — 6 с. Проба Ромберга отрицательная, на левой стопе больная стоит уверенно, при стоянии на правой — сенситивная атаксия. При поколачивании неврологическим молоточком мышц правого предплечья появляются фасцикуляции. В зоне дерматомов С6 и L4 наблюдается аллодиния. Вегетативных нарушений на конечностях нет.

Топический диагноз: поражение сенсорных и двигательных спинномозговых корешков (С5–С8, L4–L5–S1 справа) и спинальных ганглиев на этом уровне.

Данные обследования: общие и биохимические анализы крови без патологии; общий анализ мочи — умеренное количество эпителия, единичные лейкоциты и эритроциты, бактерии и большое количество слизи.

Анализы на сифилис, гепатиты, ВИЧ — отрицательные.

Анализ ЦСЖ — в норме.

В ЦСЖ методом ПЦР ДНК вирусов герпеса 1–6-го типов не обнаружены.

Серологическая диагностика выявила в сыворотке крови антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 класса IgG с коэффициентом позитивности 3,3 (в норме — 1,1); наблюдается высокая avidность антител IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2—0,84 (в норме — 0,5); антитела к данным вирусам класса IgM не обнаружены.

В иммунологическом профиле выявлено небольшое снижение абсолютного числа лимфоцитов при сохранении процентного соотношения других клеток и небольшое повышение фагоцитарной активности гранулоцитов и моноцитов (92–94%).

С помощью ЭНМГ проведено изучение моторных, сенсорных волокон, F-ответа локтевых и малоберцовых нервов: амплитуда моторных ответов и СРВ в норме; амплитуда сенсорных ответов в норме; снижение СРВ по правому локтевому нерву на предплечье; по F-ответу: амплитуда ответов низкая с локтевых нервов, D = S; процент выпадений увеличен с малоберцовых нервов (75%, 80%); СРВ в норме.

Игольчатая ЭМГ четырехглавой мышцы правого бедра: средняя длительность ПДЕ в норме, спонтанная активность отсутствует, увеличены амплитуда и количество полифазных потенциалов ПДЕ.

Заключение: исследование обнаруживает поражение проксимальных отделов моторных аксонов локтевых и малоберцовых нервов и сенсорных волокон правого локтевого нерва по типу аксонопатии.

ССВП с руки и ног в норме. Длиннолатентные ВП на термическую стимуляцию тонких волокон на правых конечностях без патологии.

Клинический диагноз: хронический герпетический полиганглиорадикулит, синдром нейропатической боли. Генитальный герпес хронического рецидивирующего течения тяжелой степени тяжести.

Обсуждение

У больной с генитальным рецидивирующим герпесом при отсутствии лечения развиваются нейропатическая боль и легкий периферический парез в правых конечностях. Данные нарушения обусловлены герпетическим поражением спинномозговых ганглиев, чувствительных и двигательных

корешков на пояснично-крестцовом и шейном уровнях (герпетический полиганглиорадикулит). Неврологические симптомы имеют медленно прогрессирующий характер, протекают стационарно и эпизодически усиливаются при высыпаниях в области промежности. Неврологические осложнения развились при отсутствии высыпаний на конечностях. Ганглиорадикулит при герпетической инфекции (ВПГ, опоясывающий герпес) встречается часто, но диагностируется редко. Морфологические изменения в спинальном ганглии при герпесе описаны давно (в 1900 году): некроз нейронов, отек и воспаление, лимфоидная инфильтрация и геморрагии, демиелинизация, атрофия ганглия и заднего корешка.

Неврологический синдром, наблюдаемый у больной, нашел электрофизиологическое подтверждение. Этиологическая роль вирусов простого герпеса подтверждается данными лабораторного обследования. Высокий индекс avidности IgG к вирусам простого герпеса обусловлен постоянной антигенной стимуляцией и прочной связью антител и специфических антигенов. Метод ИФА обнаруживает у больной антитела к ВГЧ-4 и ВГЧ-5, что, вероятно, является ложноположительным ответом на перекрестные реакции с нормальными антигенами [2].

Лечение

Больные рецидивирующим герпесом требуют длительного лечения как в остром периоде (рецидив), так и в периоде реконвалесценции и в межрецидивном (ремиссия) периоде болезни [2].

I этап лечения в острый период болезни (рецидив): базовая терапия включает противовирусные препараты ацикловир, валцикловир, фамцикловир. Валцикловир и фамцикловир обладают лучшими фармакологическими свойствами по сравнению с ацикловиром [4]. Курс лечения составляет 5–10 дней. Через две недели рекомендуется продолжение лечения препаратами интерферона (реаферон).

II этап лечения имеет целью достижение клинико-иммунологической ремиссии: применение иммуномодуляторов, препаратов тимуса, продол-

жение приема препаратов интерферона и его индукторов (циклоферон, амиксин).

III этап: специфическая профилактика рецидивов с использованием герпетических вакцин (Витагерпавак) для активации клеточного иммунитета.

IV этап: диспансерное наблюдение и реабилитация преследуют основную цель: вирусологическое и иммунологическое обследование, коррекция иммунологического статуса.

Более подробно вопросы лечения изложены в литературе [2, 4] и клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов (в 2015 году).

Болевой синдром у больной значительно регрессировал на фоне приема стандартных средств («лирика», антидепрессанты), рекомендуемых при невропатической боли.

Муж больной является асимптомным носителем ВПГ-2, поэтому ему также рекомендован длительный прием фамцикловира.

Проблема герпес-вирусных инфекций человека сегодня настолько сложна, что Европейское бюро ВОЗ отнесло их к группе болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии.

Список литературы

1. Акимов Г. А., Лобзин В. С., Михайленко А. А. Клинико-генетические варианты заболеваний периферической нервной системы герпетической этиологии. // Неврология и психиатрия 1980 № 8. С. 1133–1138.
2. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека. — СПб., СпецЛит 2013. С. 670.
3. Каримова И. М. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение / И. М. Каримова; под ред. Ю. К. Скрипкина. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 120 с.
4. Львов Н. Д. Герпес-вирусы человека — системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология. РМЖ, дерматология/иммунология. 2012. № 22. С. 1133–1137.
5. Ушакова Е. А. Рекомендации по лечению генитального герпеса. // Вестник семейной медицины. 2008. № 3 С. 18–24.
6. Ющук Н. Д., Степанченко А. В., Деконенко Е. П. Поражение нервной системы при герпетических инфекциях. — Москва, Профиль 2005. С. 96.
7. Steiner I. and Wolf D. Neuropathies associated with herpes virus infections. // Immunological and infectious diseases of the Peripheral Nerves. (ed. N. Latov et al.) Cambridge, 1998. p. 340–353.



Искусство подбора противомигренозной терапии.

Лечение приступа мигрени



А. В. Сергеев, к.м.н., врач-невролог, рук. центра неврологии клиники «Чайка», представитель России в International Headache Society

Клиника нервных болезней имени А. Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Art of selecting antimigrainous therapy. Treatment of migraine attack

A. V. Sergeev

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

Резюме

Терапия пациентов с мигренью недостаточно эффективна. Противомигренозные средства купируют два приступа из трех. При этом низкий обезболивающий эффект часто связан с несоблюдением правил применения лекарственных средств и недооценкой эффективности немедикаментозных методов профилактической терапии. Среди специалистов и пациентов сохраняются необоснованные опасения по безопасности использования триптанов как основной патогенетической терапии приступа мигрени. Неправильное использование неспецифической терапии в виде простых анальгетиков и НПВП, особенно при тяжелых приступах, приводит к снижению эффективности лечения, увеличению длительности мигренозных атак и к избыточному приему анальгетиков. Обзор посвящен практическим рекомендациям по эффективной терапии как болевого синдрома, так и ассоциированных симптомов приступа мигрени.

Ключевые слова: мигрень, приступ, практические рекомендации, триптаны, суматриптан.

Summary

Acute migraine treatment is challenging. Migraine medications are effective in two out of the three attacks only. Individual response to an analgesics is difficult predictable. Migraine attack treatment is often ineffective on account of non-compliance with the rules for the use of analgesics. Acute migraine medications should be used as early as possible after the onset of headache phase. The effective choice for a migraine patient depends on the severity of the attacks, associated symptoms particularly nausea and vomiting, comorbid disorders, and the individual patient's response. A stratified approach based on the patient's therapeutic needs has been discussed.

Key words: migraine, acute therapy, triptans, stratified approach, sumatriptan.

Мигрень является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний. Мигрень проявляется в виде повторяющихся и полностью обратимых приступов умеренной или интенсивной головной боли, сочетающихся с тошнотой, иногда рвотой, фото- и (или) фонофобией. Симптомы ауры периодически отмечаются у 20–25% пациентов с мигренью. Мигренозная аура чаще проявляется в виде различных зрительных нарушений (мерцающая скотома, фотопсии), значительно реже отмечаются транзиторные сенсорные, двигательные и речевые расстройства [1].

В настоящее время терапия пациентов с мигренью недостаточно эффективна. Как правило, противомигренозные средства купируют лишь два приступа из трех.

Низкий обезболивающий эффект часто связан с несоблюдением правил применения противомигренозных препаратов. Среди специалистов и пациентов сохраняются необоснованные

опасения по безопасности использования триптанов как основной патогенетической терапии приступа мигрени. Неправильное использование неспецифической терапии в виде простых анальгетиков и НПВП, особенно при тяжелых приступах, приводит к снижению эффективности лечения, увеличению длительности мигренозных атак и к избыточному приему анальгетиков.

Новые классы потенциально эффективных препаратов для купирования приступа мигрени (антагонисты кальцитонин-ген-родственного пептида [КГРП], селективные агонисты НТ-1F-рецепторов) пока не зарегистрированы, проводится уточнение эффективности и безопасности их возможного применения в клинической практике [2].

Таким образом, ключом к успешной терапии мигренозного приступа является рациональное использование уже имеющихся препаратов в виде монотерапии или в составе комбинированного подхода.

Для купирования приступа мигрени может использоваться широкий круг препаратов, начиная с простых анальгетиков и триптанов, заканчивая противорвотными средствами, нейролептиками и парентеральным применением комбинации препаратов. Хорошо известно, что раннее, в самом начале приступа, использование анальгетиков в высоких терапевтических дозировках достоверно более эффективно в сравнении с многократным применением малых доз. Нередко, особенно при быстром развитии тошноты и рвоты, использование только пероральных форм анальгетиков малоэффективно, вследствие мигрень-ассоциированного гастростаза.

Ключевые практические рекомендации по ведению пациентов с мигренью

Основные практические рекомендации по эффективной терапии мигрени можно суммировать следующим образом [3, 4, 5]:

1. постановка правильного диагноза;
2. выявление и коррекция коморбидных расстройств (психоэмоциональные расстройства, нарушения сна и т.д.);
3. оценка степени страдания от ГБ (например, шкала оценки нарушений качества жизни при мигрени, MIDAS или HIT-6);
4. выявление и коррекция триггеров мигрени;
5. использование дневника ГБ для уточнения клинических характеристик боли, сопутствующих симптомов и триггеров, количества принимаемых анальгетиков (выявление абюзного фактора);
6. формирование реалистичных целей и прогнозов терапии;
7. комплексное использование нефармакологических и (или) фармакологических методов терапии, а также соблюдение длительности профилактического лечения (не менее шести месяцев для эпизодической мигрени с частыми приступами; не менее одного года для хронической мигрени);
8. нормализация образа жизни: достаточный сон, рациональный режим работы и отдыха, регулярное питание, достаточное потребление жидкости, регулярная оздоровительная спортивная нагрузка (не менее 30 минут три раза в неделю).
9. использование когнитивно-поведенческой психотерапии при хронических формах ГБ.

В настоящее время комплексный мультимодальный подход к терапии мигрени является «золотым стандартом» и включает три основных направления: 1) нелекарственные методы терапии, 2) фармакотерапия приступа мигрени и 3) профилактическое лечение мигрени (при наличии показаний).

Первым шагом является выявление и элиминация возможных триггеров приступов, оценка эффективности и количества ранее использованных анальгетиков, уточнение сопутствующих психологических и соматических расстройств. Значительную помощь оказывает ведение дневника ГБ. Анализ данных дневника ГБ позволяет

выявить предрасполагающие и провоцирующие факторы с последующей коррекцией в ходе терапии.

Вторым шагом в определении тактики терапии является уточнение степени нарушения качества жизни. Важно получить ответы на вопросы: как часто пациент пропускает рабочие дни по причине ГБ, как часто и насколько снижены его работоспособность и повседневная активность из-за ГБ? Для объективизации полученных данных и контроля эффективности терапии удобно использовать специально разработанные анкеты и шкалы. Одними из наиболее удобных на практике являются опросники MIDAS (шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность) и HIT-6 (оценка влияния ГБ на повседневную активность). Степень влияния ГБ на качество жизни является важным критерием для выбора правильного подхода для купирования приступа мигрени и назначения профилактической терапии [6].

Рациональная и когнитивная поведенческая терапия являются важными составляющими лечения пациентов с хронической мигренью, в том числе при сочетании с лекарственно индуцированной головной болью. Уже на первом осмотре необходимо объяснить пациенту доброкачественный характер заболевания, его причины, основные провоцирующие факторы, роль психоэмоционального напряжения и стресса, основные цели лечения, а также важность нормализации образа жизни (соблюдение режима сна, регулярное питание и достаточный объем потребления жидкости, регулярная оздоровительная спортивная нагрузка).

Лечение приступа мигрени

Основной задачей лечения приступа является скорейшее купирование болевого синдрома и сопутствующих симптомов и полное восстановления активности пациента.

Основные правила для симптоматической терапии мигрени [7]:

1. использовать анальгетики в начале приступа мигрени (в первые 20–30 минут). Увеличение интенсивности ГБ приводит к снижению обезболивающего эффекта препаратов и приему большей дозировки;

2. при приступах средней и высокой тяжести или слабом эффекте от простых анальгетиков необходимо использовать специфические противомигренозные препараты (триптаны);
3. при сопровождении приступа мигрени выраженной тошнотой и (или) рвотой рекомендовано использовать пероральные анальгетики (триптаны, НПВС) в сочетании с антиэметиками или другой способ применения обезболивающих препаратов (интраназальный спрей, парентеральные формы, быстродействующие пероральные формы);
4. индивидуальный подбор препарата и его эффективной дозировки. В большинстве случаев рекомендуется использование высоких терапевтических дозировок с целью предотвращения рецидива болевого синдрома и повторного использования препарата. У некоторых пациентов могут быть эффективны низкие дозы анальгетиков, в таком случае дозировка увеличивается только в случае снижения эффективности обезболивания;
5. применение анальгетиков не более двух раз в неделю с целью профилактики лекарственно-индуцированной головной боли;
6. при частых приступах мигрени (более трех в месяц) назначение профилактической терапии. На фоне профилактического лечения не только снижаются частота и интенсивность приступов, но и улучшается эффективность обезболивающих препаратов (триптаны, НПВП).

Для оценки эффективности обезболивающей терапии при мигрени применяются следующие критерии:

1. отсутствие ГБ через два часа (максимум четыре часа) после приема препарата;
2. пролонгированный эффект, отсутствие рецидива ГБ (рецидив болевого синдрома в течение суток);
3. восстановление повседневной активности пациента в день приема анальгетика;
4. хорошая переносимость лечения;
5. снижение не только болевого синдрома, но и сопутствующих про-

явлений мигренозного приступа (фотофобия, фонофобия, тошнота, несистемное головокружение и т.д.).

Лечение признается малоэффективным, если два и более из данных критериев не выполняются.

На практике отмечается несколько основных причин, которые могут приводить к неэффективности терапии. В большинстве случаев это корреклируемые факторы, соблюдение простых рекомендаций позволяет в большинстве случаев добиться высокой эффективности лечения.

Основные причины низкой эффективности лечения.

1. Неправильный подбор фармакотерапии: низкие дозы, поздний прием препарата, например, в момент уже высокой интенсивности ГБ, индивидуальная непереносимость ЛС. Это наиболее частые причины неэффективности обезболивания приступа мигрени. При соблюдении простых практических рекомендаций большинство из этих причин легко могут быть устранены.
2. Диагноз «мигрень» установлен ошибочно. В данной ситуации возможны как минимум две причины:
 - 2.1. неправильная диагностика первичной головной боли в основном связана с поверхностным опросом пациента. Подробный анамнез, детализация жала, оценка неврологического и ортопедического статуса позволяет выявить верную причину ГБ.
 - 2.2. значительно реже под маской мигрени протекает вторичная ГБ, что может потребовать проведения дифференциального диагностического поиска. В подавляющем большинстве случаев предположить симптоматический характер мигрени позволяют атипичные клинические проявления, что еще раз подчеркивает важность подробного опроса и осмотра пациента.
3. Низкая эффективность анальгетиков при мигрени может быть связана с хроническим характером

заболевания или выраженными сопутствующими симптомами (тошнота). В таких ситуациях в первую очередь необходимо отменить препарат злоупотребления и начать профилактическое лечение. При сопутствующих симптомах включить в терапию приступа, кроме триптанов или анальгетиков, противорвотные препараты с целью купирования тошноты и нормализации всасывания ЛС в ЖКТ (например, домперидон 20–30 мг или метоклопрамид 10–20 мг).

4. Нереалистичные ожидания пациентов (например, купирование ГБ в течение пяти минут от начала приема препарата), выраженные сопутствующие психиатрические расстройства (депрессия, тревожные расстройства).

Для эффективной терапии приступа мигрени показано использование индивидуально ориентированного стратификационного подхода, основанного на клинических проявлениях приступа у данного пациента (рис. 1) [8].

1. Приступ мигрени легкой тяжести. Для купирования приступов мигрени легкой тяжести, не сопровождающихся рвотой или выраженной тошнотой, препаратами выбора являются простые анальгетики и НПВП (парацетамол, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен). Использование парацетамола, НПВП или их комбинации при легких и тяжелых приступах основано на их высокой эффективности и низкой частоте нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при эпизодическом применении. В случае сочетания головной боли низкой или умеренной интенсивности с выраженной тошнотой рационально включить в терапию противорвотные препараты (метоклопрамид, домперидон) в форме таблеток, суспензии или свечей.
2. Приступ мигрени средней и выраженной тяжести. Для умеренных и тяжелых приступов мигрени, не ассоциированных с выраженной тошнотой или рвотой, препаратами выбора являются пероральные формы триптанов (например, сумамигрен 50–100 мг) или комбинация

триптана и НПВП (например, сумамигрен 50–100 мг + напроксен 275–550 мг или ибупрофен 400–600 мг). При сопровождении приступов средней и выраженной тяжести тошнотой или рвотой, а также при длительных приступах рекомендовано использовать триптаны в комбинации с антиэметиками, возможно, парентеральные формы НПВП (кеторолак, диклофенак) и антиэметиков (метоклопрамид, прохлорперазин).

При наличии у пациента различных по тяжести приступов мигрени необходимо его обучить нескольким вариантам купирования приступа в зависимости от интенсивности болевого синдрома и выраженности сопутствующих симптомов (тошнота или рвота).

Наиболее эффективным классом противомигренозных лекарственных средств являются триптаны. Триптаны — агонисты 1b/1d-серотониновых рецепторов (триптаны), высокоэффективные ЛС для купирования приступов мигрени. В отличие от простых анальгетиков и НПВП, лечение триптанами является патогенетически специфичным. Воздействуя на серотониновые рецепторы, триптаны блокируют выделение провоспалительных вазоактивных нейропептидов, ингибируя ноцицептивную передачу как на периферическом, так и центральном уровнях. Предполагают, что прием триптанов опосредованно приводит к снижению уровня кальцитонин-ген-родственного пептида — одного из ведущих медиаторов, участвующих в процессе развития боли при мигрени. Кроме того, в экспериментальных работах показана модулирующая роль триптанов на нисходящую антиноцицептивную систему.

Результаты многоцентровых контролируемых исследований и системных обзоров убедительно доказывают, что триптаны являются наиболее эффективными препаратами для купирования приступов мигрени средней и тяжелой степени [9]. В то же время фармакокинетика триптанов значительно отличается. Если у конкретного пациента не эффективен один препарат данной группы, это не означает, что другой триптан будет также

малоэффективен. В конечном итоге в большинстве случаев удается подобрать триптан, который эффективно купирует приступы мигрени.

Эффективность всех триптанов по сравнению с плацебо доказана в двойных слепых контролируемых исследованиях. Наибольшая доказательная база по эффективности и безопасности триптанов получена при изучении суматриптана (например, препарат Сумамигрэн®).

В настоящее время в мире зарегистрированы и широко применяются подкожная (данная форма не зарегистрирована в России), интраназальная и пероральная формы суматриптана. Одним из наиболее эффективных вариантов является использование 100 мг суматриптана. При этом 50 мг суматриптана является «золотым стандартом» баланса эффективности и безопасности. Данные сравнительного системного обзора триптанов указывают на эффективность и высокий профиль безопасности суматриптана. По профилю безопасности не выявлено достоверных отличий между различными триптанами.

Интересным является факт, что около 60% пациентов, которые не отвечали на терапию НПВП и комбинированными препаратами, в дальнейшем успешно купируют приступ мигрени триптанами (например, препаратом Сумамигрэн®) [9]. Триптанов могут быть эффективны в любой период мигренозного приступа. В то же время с целью повышения эффективности терапии при мигрени рекомендовано использовать любые обезболивающие препараты как можно раньше с момента развития приступа. Кроме того, ранний прием триптанов актуален для предотвращения рецидива развития головной боли в течение 24 часов.

Если симптомы мигрени не исчезают и не уменьшаются после приема первой дозы, для купирования этого же приступа повторно принимать препарат не следует. Однако препарат можно применять для купирования последующих приступов мигрени. Если пациент почувствовал улучшение после первой дозы, а затем симптомы возобновились, можно принять вторую дозу в течение следующих 24 часа.



Рисунок 1. Стратификационный подход в терапии мигрени.

Таким образом, важен факт доступности препарата для скорейшего приема. В настоящее время появились удобные упаковки суматриптана (Сумамигрэн®) в дозировках 50 и 100 мг по шесть таблеток, в отличие от обычных, содержащих по две.

Согласно данным популяционных исследований частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений на фоне приема триптанов не увеличивается в сравнении с общей популяцией [10]. В одном из исследований проведен анализ терапии мигрени у 63 575 пациентов, 13 664 из которых получали триптанов. На основании полученных результатов установлено, что нет никакой связи между назначением триптанов, инсультом и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [11]. В клинической практике с целью профилактики развития серьезных НЛР не рекомендуется использовать триптанов у пациентов с имеющимися выраженными факторами риска: неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, болезнь Рейно, постинфарктный кардиосклероз, ишемический инсульт в анамнезе, беременность, лактация, тяжелые поражения печени и почек.

В течение всего времени использования триптанов проводились исследования возможных предикторов эффективности терапии. В настоящее время выявлено несколько доказанных клинических признаков болевого синдрома, которые могут указывать на различный ответ приема на лечение [12–13].

1. Поздний прием триптанов при уже выраженном болевом синдроме является предиктором снижения анальгетического эффекта, но не во всех группах пациентов.
2. В группе пациентов, у которых отмечается развитие кожной аллодинии во время приступа в области боли, достоверно ниже эффективность триптанов в фазе выраженной боли. Данным пациентам рекомендуется обязательный прием препаратов на ранней стадии (через 20–30 минут от начала развития приступа)
3. Показано, что у пациентов, у которых не развивается кожная аллодиния во время приступа, триптанов достоверно эффективны при любой фазе боли (в начале приступа и при развитии интенсивного болевого синдрома).

Антиэметики — противорвотные препараты, обычно используются в качестве сопутствующей терапии приступа мигрени совместно с обезболивающими ЛС. Показанием к применению антиэметиков являются выраженная тошнота и (или) рвота. В настоящее время доказано, что противорвотные препараты не только устраняют мигрень-ассоциированные симптомы (тошнота, рвота, гастростаз), усиливая действие обезболивающих препаратов, но и сами оказывают анальгетический эффект за счет ингибирования дофаминовых рецепторов, играющих важную роль в развитии приступа мигрени. Именно на этом факте основано при-

менение нейролептиков (хлорпромазин, прохлорпромазин) для купирования тяжелых, сопровождающихся многократной рвотой приступов мигрени. Однако использование нейролептиков ограничено широким спектром НЛР [14]. В зависимости от степени выраженности тошноты и рвоты антиэметики могут использоваться как перорально (метоклопрамид 10–20 мг, домперидон 20–30 мг), так и в парентеральной форме (метоклопрамид 10–20 мг).

Отдельное внимание следует уделить комбинированным препаратам, содержащим кодеин и (или) фенobarбитал. В связи с широким спектром НЛР и по причине высокого риска развития злоупотребления и тяжелых форм лекарственно индуцированной головной боли данная группа препаратов не показана к использованию при мигрени [15]. Единственным показанием к использованию комбинированных ЛС при мигрени является устойчивость (рефрактерность) к различным вариантам стандартной терапии. Частота приема комбинированных препаратов, содержащих кодеин и (или) фенobarбитал, не должна превышать шесть таблеток в месяц.

Дексаметазон

При отсутствии эффекта от стандартной противомигренозной терапии возможно парентеральное использование дексаметазона в дозировке 8–25 мг однократно. Данные мета-анализа, основанного на результатах семи рандомизированных клинических исследованиях, доказывают эффективность дексаметазона [16]. Парентеральное применение дексаметазона при мигрени приводит к более быстрому и мощному анальгетическому эффекту и снижению частоты рецидива приступа. При этом все доказательные данные получены только относительно парентерального введения дексаметазона. Следует отметить, что abortивная терапия мигренозного приступа дексаметазоном является вариантом резерва и может быть использована при длительных (более 48 часов) приступах мигрени с высокой частотой рецидивов и низкой эффективностью стандартной (в том числе с использованием парентеральных форм ЛС) терапии.

Заключение

Таким образом, одно из ключевых значений в успешной терапии мигрени играет индивидуальный стратификационный подход к лечению.

- Для купирования приступов мигрени легкой тяжести, не сопровождающихся рвотой или выраженной тошнотой, препаратами выбора являются простые анальгетики и НПВП (парацетамол, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен).
- При мигренозной атаке средней и выраженной тяжести препаратами выбора являются пероральные формы триптанов (например, сумамигрен 50–100 мг) или комбинация триптана и НПВП.
- При сопровождении приступов значительной тошнотой или рвотой рекомендовано использовать парентеральные формы анальгетиков в комбинации с антиэметиками (метоклопрамид, домперидон).
- При наличии у пациента различных по тяжести приступов мигрени необходимо обучить его нескольким вариантам купирования приступа в зависимости от интенсивности болевого синдрома и выраженности сопутствующих симптомов (тошнота или рвота).

Безусловно, лечение мигрени является комплексной и сложной задачей, требующей активного эффективного взаимодействия между доктором и пациентом. Несмотря на широкий выбор лекарственной терапии, требуются терпение и время для индивидуального подбора эффективного и безопасного лечения.

Ныне активно проводятся клинические исследования новых классов препаратов как для купирования мигренозных приступов (новые ингибиторы CGRP, селективные агонисты 5-HT_{1F}-рецепторов), так и для профилактики (моноклональные антитела к CGRP и рецепторам CGRP). Предварительные результаты этих исследований указывают на высокую эффективность новых классов противомигренозных лекарственных средств и расширение возможностей фармакотерапии мигрени в ближайшие годы.

Список литературы

1. Steiner TJ, Gururaj G, Andrée C, Katsarava Z, Ayzenberg I, Yu SY, Al Jumah M, Tekle-Haimanot R, Birbeck GL, Herekar A, Linde M, Mbewe E, Manandhar K, Risal A, Jensen R, Queiroz LP, Scher AI, Wang SJ, Stovner LJ. Diagnosis, prevalence estimation and burden measurement in population surveys of headache: presenting the HARDSHIP questionnaire. *J Headache Pain*. 2014; Jan 8; 15: 3.
2. Schou WS, Ashina S, Amin FM, Goadsby PJ, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017 Dec; 18 (1): 34.
3. Табеева Г. Р. Рациональная комбинированная терапия приступа мигрени. *Consilium medicum*. 2013. — N9. — С. 18–23.
4. Сергеев А. В. Доказательная терапия приступа мигрени. *Consilium Medicum*. Неврология и ревматология. (Прил.) 2015; 01: 34–37.
5. Acute migraine treatment in emergency settings. Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians. Agency for Healthcare Research and Quality. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164542/ (Accessed on November 25, 2013).
6. Первичные головные боли. Практическое руководство. / В. В. Осипова, Г. Р. Табеева. — М.: ООО «ПАГРИ-Принт», 2007. — 60 с.
7. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep; 16 (9): 968–81.
8. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA* 2000; 284: 2599.
9. Pringsheim T, Becker WJ. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMJ* 2014; 348: g 2285.
10. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia* 2015; 35: 118.
11. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004; 62: 563.
12. Christoph-Diener H, Ferrari M, Mansbach H, SNAP Database Study Group. Predicting the response to sumatriptan: the Sumatriptan Naratriptan Aggregate Patient Database. *Neurology* 2004; 63: 520.
13. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19.
14. BET 1: Metoclopramide or prochlorperazine for headache in acute migraine? *Emerg Med J* 2013; 30: 595.
15. Шарбазян А. Э., Сергеев А. В., Евдокимова Е. М., Курбанбагамаева Р. Р., Табеева Г. Р. Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью (обзор). *Неврология, психиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (3): 76–81.
16. Colman I, Friedman BW, Brown MD, et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008; 336: 1359.



Сумамигр^бН[®]

суматриптан 50 мг, 100 мг

● «Золотой стандарт»*
в лечении мигрени¹

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ:

- через 30 минут²
- даже во время тяжелых приступов³

6 в упаковке
ТАБЛЕТОК



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СУМАМИГРЕН[®]

Регистрационное удостоверение: № ЛС-001522. МНН: суматриптан. Фармакотерапевтическая группа: противомигренозное средство. Показания для применения: купирование приступов мигрени с аурой или без нее. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; гемиплегическая, базилярная и офтальмоплегическая формы мигрени; ишемическая болезнь сердца; окклюзионные заболевания периферических сосудов; инсульт или транзиторная ишемическая атака; артериальная гипертензия II-III ст.; неконтролируемая АГ; одновременный прием с эрготамином или его производными (включая метизегрид), другими триптанами/агонистами рецептора 5-HT₁, ингибиторами MAO; выраженные нарушения функции печени и/или почек; возраст до 18 лет и старше 65 лет; беременность; период лактации. Способ применения: внутрь, во время приема пищи или натощак, проглатывать целиком, запивая водой. Рекомендуемая доза – 50 мг. Некоторым пациентам может потребоваться доза 100 мг. При улучшении после первой дозы и возобновлении симптомов, вторую дозу принять в течение следующих 24 ч, интервал между приемом не менее 2 ч. Максимальная сут. доза – 300 мг. Побочное действие: головокружение, сонливость, нарушения чувствительности; преходящее повышение АД, «приливы»; тошнота, рвота; преходящее чувство тяжести, миалгия; одышка; слабо выраженное и преходящее ощущение слабости, чувство усталости и др. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 100 мг; №2 или №6 в картонную пачку. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. Условия отпуска: по рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Сумамигрен[®].

* Триптаны – золотой стандарт в лечении мигрени

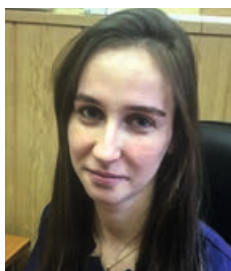
1. Екушева Е.В. Оптимальные подходы к купированию приступа мигрени: прошлое, настоящее и будущее // РМЖ. Неврология. – 2012. – №10. – с.522–526

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сумамигрена – ЛС-001522

3. Мигрень, Табеева Г.Р., Яхно Н.Н., Москва, 2011, с.500

АО «АКРИХИН», 142540, Россия, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, дом 29, тел.: (495) 702 95 03

 акрихин



Е. В. Блохина



К. А. Козлова



В. В. Кузнецова

Клинический случай острой моторно-сенсорной аксональной нейропатии

Е. В. Блохина, врач-невролог

К. А. Козлова, врач-невролог второй категории

В. В. Кузнецова, зав. вторым неврологическим отделением, врач высшей категории

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13» Департамента
здравоохранения г. Москвы

Clinical case of acute motor-sensory axonal neuropathy

E. V. Blokhina, K. A. Kozlova, V. V. Kuznetsova

City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia

Резюме

Представлено клиническое наблюдение пациентки 70 лет с острой моторно-сенсорной аксональной невропатией. Приведена информация об этиологии и патогенезе данной формы. Освещены клинический полиморфизм заболевания и динамика соматических, неврологических нарушений. Обсуждается проблема дифференциальной диагностики, представлены дополнительные и лабораторные методы исследования для верификации диагноза. Приведена информация о терапии острой моторно-сенсорной аксональной невропатии.

Ключевые слова: полинейропатия, синдром Гийена-Барре, моторно-сенсорная аксональная нейропатия, ганглиозиды, иммуноглобулин человека нормального, ипидакрин.

Summary

A clinical observation of a patient of 70-years-old with acute motor-sensory axonal neuropathy is presented. Information on the etiology and pathogenesis of this form is given. The clinical polymorphism of the disease and the dynamics of somatic, neurological disorders are highlighted. The problem of differential diagnosis is discussed, additional and laboratory methods of investigation are presented to verify the diagnosis. The information on the therapy of acute motor-sensory axonal neuropathy is given.

Key words: polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, motor-sensory axonal neuropathy, gangliosides, human immunoglobulin normal, ipidacrin.

Острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН) (AMSAN от англ. acute motor-sensory axonal neuropathy) — одна из приобретенных форм иммуноопосредованных полинейропатий (аксональный тип синдрома Гийена-Барре), которая, в отличие от типичного варианта Гийена-Барре, проявляется грубым двигательным и сенсорным дефицитом с уменьшением или полной потерей глубоких сухожильных рефлексов, медленным и неполным восстановлением, снижением М-ответа, блокадой проводимости по сенсорным волокнам и отсутствием признаков демиелинизации на электромиографии. Развитие ОМСАН происходит обычно после инфекционного процесса (тесно связана с кишечной инфекцией, вызываемой *Campylobacter jejuni*), операции или вакцинации и связано с возникновением антител GM, GD, анти-GM1b, анти-GD1b IgG-аутоантител [1, 3, 4, 5].

При ОМСАН аутоиммунная реакция в первую очередь запускается в области перехватов Ранвье двигательных и чувствительных нервов, а также передних двигательных корешков. В связи с чем блокируется проведение нервного импульса в аксонах периферических нервов в отличие от «классического» варианта синдрома Гийена-Барре, который характеризуется поражением леммоцитов и повреждениями миелина [2, 3].

Заболеваемость острой моторно-сенсорной аксональной нейропатией в мире составляет 1–2 случая на 100 тысяч человек в год — около 10–15 %, в странах Азии, в Индии и Мексике — до 30–40 % [2, 3, 6, 7].

Клиническая картина ОМСАН характеризуется мультисистемностью проявлений на разных сроках развития заболевания, что представляет в практике врача трудности при ее диагностике. Приводим клинический

случай ОМСАН у больной находившейся на лечении во втором неврологическом отделении ГБУЗ «ГКБ № 13» ДЗМ.

Больная Л., 70 лет, пенсионер, инвалид II группы, доставлена в стационар по скорой медицинской помощи с жалобами на выраженное головокружение при смене положения тела, двоение при взгляде в стороны и вперед, тошноту, многократную рвоту, слабость в мышцах шеи, в верхних и нижних конечностях, онемение в руках и ногах, шаткость при ходьбе, ощущение нехватки воздуха. Направительным диагнозом была острая вертебрально-базилярная недостаточность. Из анамнеза известно, что состояние больной ухудшилось за неделю до госпитализации, когда появились двоение перед глазами, быстрая утомляемость в мышцах шеи, слабость и онемение в верхних конечностях. Через несколь-

ко дней присоединилась слабость в нижних конечностях. Больная связывала свое состояние с тем, что две недели назад перенесла острое респираторное заболевание с катаральными явлениями и повышением температуры тела до 38 и более градусов на протяжении недели. Лечилась самостоятельно приемом аугментина (амоксиклав) с положительным эффектом: температурная реакция и катаральные явления регрессировали. Однако больная отмечала прогрессирующую слабость в мышцах шеи, рук и ног, присоединилось чувство «нехватки воздуха». В связи с отсутствием улучшения состояния была госпитализирована в многопрофильный стационар. Также из анамнеза известно, что больная страдает гипертонической болезнью с максимальными цифрами АД 200 / 100 мм рт. ст., считала себя адаптированной к АД 140–150 / 80 мм рт. ст., постоянно принимала гипотензивные препараты (на момент осмотра не могла вспомнить названия препаратов), бронхиальная астма вне обострения. Длительно страдала атеросклерозом артерий нижних конечностей, синдромом Лериша. В 2004 году перенесла аорто-бифеморальное шунтирование с эндартерэктомией из бедренных артерий по поводу атеросклероза артерий нижних конечностей. В 2009 году у больной проводилось повторное оперативное вмешательство: бифуркационное аорто-бедренное шунтирование, тромбэктомия из левой бранши, реконструкция левого дистального анастомоза по поводу атеросклероза артерий нижних конечностей.

При поступлении состояние больной расценивалось как тяжелое. Больная нормального телосложения, кожные покровы чистые, розовые, влажные. Трофических нарушений на нижних конечностях нет. В легких отмечалось жесткое дыхание, частота которого составляла 23–26 раз в минуту, смешанного типа, артериальное давление составляло 160 / 90 мм рт. ст., пульс 95 ударов в минуту, ритмичный. Пульсация на бедренных, задних большеберцовых, подколенных артериях, а также

артериях тыла стопы была сохранена. По другим органам и системам патологии выявлено не было. В неврологическом статусе: в сознании, в месте, времени и собственной личности ориентирована. Эмоционально лабильна. Речевая продукция сохранена, обращенную речь понимала. Менингеальные знаки отсутствовали. Черепно-мозговые нервы: зрачки равные, фотореакции живые, ограничение движения левого глазного яблока кнаружи, двухсторонний птоз, больше слева, легкая асимметрия левой носогубной складки, снижение глоточного рефлекса, положительная трехглотковая проба (поперхивалась водой), язык по средней линии, дисфония. Мышечный тонус в конечностях снижен диффузно. Снижение силы мышц грудинно-ключично-сосцевидных и трапецевидных: 3–4 балла с двух сторон. Рефлексы орального автоматизма отсутствуют. Трофика мышц в конечностях не нарушена. Отмечалась слабость мимической мускулатуры: *m. oculi orbitalis*, *m. frontalis* с двух сторон 3–4 балла. Кашлевой толчок снижен. Слабость мышц разгибателей шеи 2–3 балла, сила мышц сгибателей 5 баллов. В верхних конечностях сила мышц: проксимальный отдел 3–4 балла, дистальный отдел 2–3 балла. В нижних конечностях: проксимально 3–4 балла, дистально 5 баллов. Глубокие рефлексы на руках: D = S снижены, на ногах D = S abs. Патологические рефлексы: положительный рефлекс Бабинского слева. Незначительная гипестезия верхних и нижних конечностей по полиневритическому типу. Координаторные пробы выполняла с выраженной атаксией с двух сторон. Была назначена симптоматическая терапия: гипотензивная терапия (таб. Моксонидин 0,2 мг по 1 таб. утром и вечером; таб. Бисопролол 5 мг по 1 таб. утром), антиагрегантная (таб. ацетилсалициловой кислоты 0,25 мг по 1 таб. вечером), витаминотерапия (витамин B₁ 2,0 мл в/м, витамин B₆ 2,0 в/м чередовать через день), оксигенотерапия. На фоне приема препаратов гемодинамика стабилизировалась, максимальные показатели артериального давления

достигали 140 / 80 мм рт. ст., однако одышка смешанного характера сохранялась.

Учитывая полиморфизм клинической картины заболевания, целесообразно было проведение дифференциального диагноза.

Первоначально акцентировалось внимание на синдроме поражения краниальных нервов, бульбарных нарушениях. С целью исключения инфаркта головного мозга в вертебро-базилярной артериальной системе больной была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, данных за объемное и очаговое поражение вещества головного мозга выявлено не было.

Учитывая наличие тетрапареза, не исключалось развитие миелопатии на шейном и грудном уровнях. По результатам МРТ получена картина дегенеративных изменений шейного и грудного отдела позвоночника, протрузии дисков C2–C7, умеренных реактивных изменений костного мозга C5–C6 позвонков воспалительного характера. Гемангиома тела Th10 позвонка. На уровне Th4 выявлены изменения вен спинного мозга. Ввиду отсутствия сужения позвоночного канала, а также сдавления и компрессии спинного мозга и его сосудов, нами было полностью исключено данное заболевание.

Быстрое по времени прогрессирование неврологической симптоматики, отсутствие по данным ЭНМГ генерализованного денервационного процесса, а также наличие чувствительных нарушений и сохранность тазовых функций позволили отвергнуть версию о болезни двигательного нейрона.

В качестве исключений генерализованной формы миастении выступали глазодвигательные синдромы, синдром «свисающей головы», двухсторонний птоз. Проведена проба с прозерином, реакция расценена как отрицательная. Была сдана кровь на анализ антител к ацетилхолиновым рецепторам, который демонстрировал отрицательный результат. Проведена игольчатая ЭНМГ: декремент-тест показал отсутствие в обследованных мышцах нарушений нервно-мышечной передачи по миастеническому типу.

По результатам диагностической люмбальной пункции получен прозрачный ликвор, белок составлял 0,42 г/л, уровень глюкозы показывал 3,46 ммоль/л, ксантохромия не была обнаружена, цитоз 5 в 1/мкл, эритроциты были единичные в поле зрения, лимфоциты – 2, нейтрофилы – 7, бактерии, дрожжеподобные грибы отсутствовали.

Проведен анализ крови на развернутую панель антител к ганглиозидам, в котором были выявлены антитела к GD3, GD1b (анти-GD1b).

По результатам стимуляционной ЭНМГ в срединном, малоберцовом, большеберцовом нервах выявлено снижение амплитуд М-ответов (в большей степени в большеберцовом нерве — 0,8 мВ при норме выше 3,5 мВ); скорости проведения импульса снижены на отдельных сегментах моторных и сенсорных волокон нервов верхней конечности. По F-волнам локтевого и срединного нервов — увеличение минимальных и максимальных латентностей. Полученные ЭНМГ-данные указывают на первично аксональную полинейропатию.

Основываясь на данных анамнеза (преимущественно связь с симптомами простуды), жалоб, неврологического статуса, дополнительных методов исследования, электронейромиографии, анализа крови на развернутую панель антител к ганглиозидам, нами был поставлен диагноз: острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия.

В связи с отсутствием хорошего венозного доступа у больной проведение плазмафереза не предоставлялось возможным. С пятых суток заболевания начат курс внутривенной иммунотерапии (препарат внутривенного иммуноглобулина человека нормального) по схеме 0,4 г/кг веса больной за одну инфузию. За каждый сеанс было введено 2,5 мг/кг (12 флаконов), проведено всего три инфузии в ежедневном порядке. Выполнена лабораторная диагностика, включающая в себя общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, общий анализ мочи — данных за воспалительный процесс не получено. На седьмые сутки проведенного лечения у боль-

ной отмечалась положительная неврологическая динамика в виде уменьшения асимметрии лица, отсутствия диплопии, увеличился объем движений глазных яблок.

С восьмых суток для улучшения нервно-мышечной передачи был назначен препарат ипидакрина (Ипигрикс) внутримышечно 15 мг два раза в день в течение 10 дней с последующим переходом на энтеральный прием в дозе 20 мг три раза в день в течение одного месяца.

Ипигрикс — обратимый ингибитор холинэстеразы центрального и периферического действия, непосредственно стимулирует проведение импульсов в центральной нервной системе (ЦНС) и нервно-мышечных синапсах. Важно, что Ипигрикс имеет двойной механизм действия: обратимо ингибирует ацетилхолинэстеразу и оказывает влияние на ионную (K^+) проницаемость мембраны, что обеспечивает более продолжительный холиностимулирующий эффект, чем у препаратов только с антихолинэстеразным действием. Ипидакрин усиливает действие на гладкую мускулатуру не только медиатора ацетилхолина, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина.

Главные фармакологические эффекты Ипигрикса:

- восстановление и стимуляция нервно-мышечного проведения;
- восстановление проведения импульса в периферической нервной системе после блокады, вызванной некоторыми факторами (например, травмой, воспалением, действием местных анестетиков, антибиотиков, токсинов и калия хлорида);
- усиление сократимости и тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов;
- специфическая умеренная стимуляция ЦНС в комбинации с отдельными проявлениями седативного действия;
- улучшение памяти.

Кроме того, больной продолжалась ранее назначенная гипотензивная, антиагрегантная терапия, витамины группы В. На восьмые сутки проведения комплексного лечения

состояние больной расценивалось как средней степени тяжести. Сохранялась асимметрия лица слева, незначительное ограничение в объеме движения левого глазного яблока кнаружи, уменьшился птоз. Увеличилась сила лицевой мускулатуры, мышц шеи до 4 баллов, сила в верхних конечностях: в проксимальном отделе до 4 баллов, в дистальном отделе до 4 баллов; в нижних конечностях: проксимально до 3–4 баллов, дистально до 5 баллов. Глубокие рефлексы на руках: D = S снижены, на ногах D = S abs. Сохранялась гипестезия верхних и нижних конечностей по полиневритическому типу, уменьшилась одышка до частоты дыхания 20 в минуту. Был расширен двигательный режим, больная высаживалась в прикроватное кресло с помощью инструктора ЛФК. На десятые сутки больная с помощью ходунков под присмотром врача ЛФК передвигалась по палате.

На фоне проведенной терапии достигнута стабилизация гемодинамических показателей, положительная неврологическая динамика, пациентка выписана для дальнейшего лечения в реабилитационный центр под наблюдением врача ЛФК и невролога.

Через три месяца больная осмотрена на амбулаторном этапе. Соматический статус без патологии. Эмоционально лабильна. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное, в месте, времени и собственной личности ориентирована правильно. Речевая продукция сохранена, обращенную речь понимает. Менингеальных знаков нет. ЧМН: зрачки равные, движения глазных яблок не ограничены, признаков выпадения полей зрения нет, нистагма нет, чувствительность на лице не нарушена, легкая асимметрия носогубных складок D < S, глоточный рефлекс живой, трехглотковая проба без патологии, язык по средней линии, легкая дисфония. Мышечный тонус в конечностях снижен диффузно. Птоз не отмечается. Корнеальные рефлексы — живые, чувствительность лица не нарушена. Сила мышц грудинно-ключично-сосцевидных и трапецевидных — 4 балла с двух

сторон. Рефлексы орального автоматизма отсутствуют. Трофика мышц в конечностях не нарушена. Слабость мимической мускулатуры: *m. oculi orbitalis*, *m. frontalis* с двух сторон — 4 балла. Слабость мышц разгибателей шеи не выявлена. В верхних и нижних конечностях отмечается незначительная уступчивость в мышцах. Глубокие рефлексы на руках: D = S снижены, на ногах D = S abs. Сохраняется незначительная гипестезия верхних и нижних конечностей по полиневритическому типу. Координаторные пробы выполняет с легкой интенцией с двух сторон. Больная самостоятельно проходит тысячу метров без поддержки.

В нашем случае диагностика ОМСАН вызвала значительные трудности в связи с полиморфизмом клинической картины, однако расширенная лабораторно-инструментальная диагностика позволила

нам провести дифференциальный диагноз с рядом других заболеваний и исключить их.

Таким образом, сочетание неврологических и соматических проявлений, данных дополнительных методов исследования и лабораторной диагностики позволили нам диагностировать ОМСАН. Своевременное проведение внутривенной иммунотерапии и добавления в схему лечения препарата ипидакрина (Ипигрикс), стимулирующего передачу нервных импульсов, позволило достигнуть стойкого положительного эффекта и улучшить качество жизни больной.

Список литературы

1. Левин О. С. Полинейропатии. Клиническое руководство. — М.: Медицинское информационное агентство, 2015. — стр. 94–109, 120–123, 126, 342–345, 414, 415, 419–424, 426–429.
2. Пирадов М. А. Синдром Гийена-Барре. — М.: Интермедика, 2003. — стр. 12, 23, 24, 28, 39–41, 86–107, 137–140, 143–144.
3. Журнал «Нервно-мышечные заболевания». 1.2013. Н. А. Супонева. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные; стр. 26–34.
4. Yuki N., Kuwabara S., Koga M., Hirata K. Acute motor axonal neuropathy and acute motor-sensory axonal neuropathy share a common immunological profile. *J Neurol Sci* 1999; 168: 121–6.
5. Jacobs B. C., van Doorn P. A., Schmitz P. I. et al. *Campylobacter jejuni* infections and anti- GM1 antibodies in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1996; 40: 181–7.
6. Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И., Гехт А. Б. Неврология. Национальное руководство. — ГЭОТАР-Медиа, 2009.
7. Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А. Нервные болезни. — Москва «МЕДпресс-информ», 2012. — стр. 287–288, 339–340.



**44-я межрегиональная специализированная
ВЫСТАВКА**

**ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
2018**

**14-16
марта 2018**

Информация о выставке:
www.veta.ru

+7/473/2-512-012

Этиологические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте



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

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

Etiological features of ischemic strokes at young age

N. V. Pizova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Резюме

Актуальной проблемой клинической медицины, имеющей отношение к патологии нервной системы, является ангионеврология, особенно значима проблема диагностики и лечения инсульта у пациентов молодого возраста (15–45 лет). В настоящее время описано множество этиологических причин, что обуславливает чрезвычайную гетерогенность данной когорты пациентов. Нередко причины развития острых нарушений мозгового кровообращения носят мультифакториальный характер, а в части случаев определить этиологическую принадлежность не представляется возможным. В статье основное внимание уделено кардиальной патологии, нарушениям в системе свертывания крови, некоторым формам первичных и вторичных васкулитов, железодефицитной анемии и такому редкому состоянию, как наличие флотирующего тромба с оной артерии. Представлены основные генетические заболевания, при которых у лиц молодого возраста могут развиваться инсульты. Представлены данные об эффективности и безопасности инновационного российского препарата Целлекс в лечении инсультов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, кардиальная патология, тромбофилия, железодефицитная анемия, васкулиты, флотирующий тромб, Целлекс.

Summary

An urgent problem of clinical medicine related to the pathology of the nervous system is angioneurology, especially the problems of diagnosis and treatment of stroke in patients of young age (15–45 years). At present, many etiological causes are described, which causes extreme heterogeneity of this cohort of patients. Often, the causes of development of acute disorders of cerebral circulation are multifactorial in character, and in some cases it is not possible to determine the etiological affiliation. The article focuses on cardiac pathology, disorders in the blood clotting system, some forms of primary and secondary vasculitides, iron deficiency anemia and such a rare condition as the presence of a floating thrombus from that artery. Presented are the main genetic diseases in which young people can develop strokes. Data on the efficacy and safety of the innovative Russian preparation Cellex in the treatment of strokes are presented.

Key words: ischemic stroke, young age, cardiac pathology, thrombophilia, iron-deficiency anemia, vasculitis, floating thrombus, Cellex.

Ишемический инсульт (ИИ) у молодых людей развивается реже, чем у пожилых, однако его влияние на здоровье и экономические последствия для молодых людей, их семей и общества являются очень серьезными [1]. Более того, инсульт у молодых людей связан с пожизненными когнитивными расстройствами, повышенным риском самоубийства, депрессией и тревогой, повышенной смертностью [2, 3]. Частота случаев ИИ у молодых людей варьируется от 6,6 до 11,4 на 100 тысяч человек в год [1]. В настоящее время отмечается рост заболеваемости ИИ у лиц в возрасте 55 лет и моложе как в США [4], так и Европе [5, 6]. Эта тенденция может отражать изменения роли классических сосудистых факторов риска у молодых людей, таких как увеличение распространенности сахарного диабета (СД), ожирения и гиперхолестеринемии или может быть результатом других факторов риска [5].

Семейная история развития ИИ в молодом возрасте также, по-видимому, является важным фактором риска [7]. По данным недавно проведенного исследования, было показано, что семейная история инсульта выявлялась у 1 578 из 4 232 пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и ИИ (37,3 %). При этом у женщин чаще отмечался инсульт по материнской линии ($p = 0,027$), чем по отцовской линии. В то же время мужчины с ИИ в молодом возрасте имели указания на семейный анамнез ИИ со значительно более высокой частотой инсульта по отцовской линии (52,9 %), чем по материнской (47,1 %; $p = 0,109$), но это было статистически незначимо. Не было никакой связи с подтипом инсульта в соответствии с критериями TOAST. Пациенты с диссекцией артерий менее часто сообщали о семейном анамнезе инсульта (30,4 против 36,3 %; $p = 0,018$). Пациенты с семейным анамнезом ин-

сульта чаще имели братьев и сестер с инсультом (3,6 против 2,6 %; $p = 0,047$). Возраст, женский пол, наличие гиперлипидемии и мигрени были независимо связаны с семейным анамнезом ИИ [8]. По нашим данным, среди 100 человек с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в возрасте от 17 до 45 лет (у 50 из них выявлялись различной степени выраженности фенотипические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани) случаи острой цереброваскулярной патологии у родственников первой линии в молодом возрасте отмечались у 18 % мужчин и у 29 % женщин [9].

В то же время примерно 25–40 % пациентов с ИИ в молодом возрасте не имеют каких-либо традиционных факторов риска развития инсульта [10, 11]. Таким образом, выявление других факторов риска инсульта необходимо для дополнения широко известных сердечно-сосудистых

факторов риска развития инсульта, включающих СД, гиперлипидемию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), фибрилляции предсердий [1, 10–15].

Согласно международным критериям TOAST [16] выделяют следующие основные подтипы ИИ: инсульт в результате атеросклеротического стеноза крупной артерии (атеротромботический), лакунарный инсульт (в результате поражения мелких артерий мозга), кардиоэмболический инсульт (из источников эмболии высокого риска), инсульты другой определенной этиологии (неатеросклеротические васкулопатии, гиперкоагуляция, гематологические заболевания; должны быть исключены кардиальные причины эмболии и атеросклероз крупных сосудов) и инсульт неустановленной этиологии.

На сегодняшний день показано, что практически все заболевания сердца могут способствовать развитию церебральной эмболии (табл. 1) [17]. Патологические изменения клапанов и врожденные пороки развития — это две группы наиболее распространенных причин кардиоэмболических инсультов после нарушений сердечного ритма у молодых взрослых.

Открытое овальное окно (ООО) выявляется примерно у 27% взрослых [18]. Хорошо известна связь между криптогенным инсультом у молодых и ООО, которое выявляется у половины этих пациентов [19, 20]. Парадоксальные эмболии развиваются при наличии право-левого шунта, когда венозный эмбол попадает в артериальное русло. Тромб вследствие застоя кровообращения может быть и без ООО и чувствительным к аритмиям, которые являются потенциальными механизмами кардиоэмболий [21]. Пациенты с криптогенным инсультом, связанным с ООО, имеют риск повторения, несмотря на терапевтическое лечение [22–24].

Прямая артериальная эмболия тромба из межпредсердной перегородки — это еще один потенциальный механизм. В соответствии с концепцией сосудистого ложа конкретного гемостаза, предложенной Розенбергом и Эйрдом [25], Kistler J. P. и коллеги предположили,

Таблица 1
Заболевания сердца, которые могут вызвать церебральный инфаркт

Патологические изменения клапанов сердца:
• ревматические • протезные • пролапс митрального клапана • инфекционный эндокардит • небактериальный тромботический марантический эндокардит • эндокардит Либмана-Сакса • кальцификация клапанов сердца • врожденные пороки клапанов сердца • аневризма синуса Вальсальвы
Другие врожденные пороки сердца:
• транспозиция основных сосудов • дефект межжелудочковой перегородки • дефект межпредсердной перегородки • стеноз легочной артерии • тетрада Фалло • комплекс Эйзенменгера • открытый артериальный проток • эндокардиальный вырост дефект • гипоплазия левого желудочка; • аномалия Эбштейна • атрезия легочной артерии • коарктация аорты
Кардиальные нарушения ритма сердца:
• мерцательная аритмия • синдром слабости синусового узла
Другие кардиальные болезни:
• кардиомиопатии • инфаркт миокарда • аневризма левого желудочка
Внутрисердечные опухоли:
• предсердная миксома • рабдомиома • кардиальная папиллярная фиброзластома
Парадоксальный эмболизм:
• открытое овальное окно • дефект предсердной перегородки • септальная аневризма предсердной перегородки
Операции и другие процедуры на сердце, в том числе и трансплантация сердца

что скорость кардиоэмболического инсульта может быть результатом комбинации анатомических дефектов и дефектов гемостаза [26].

Первичные системные васкулиты (СВ) — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся воспалением и некрозом сосудистой стенки; при этом в патологический процесс могут вовлекаться сосуды всех калибров (от аорты до капилляров) [27]. Спектр клинических проявлений, течение и прогноз СВ определяются видом васкулита, типом, размером и локализацией вовлеченных в патологический процесс сосудов и особенностями их поражения. Общепринято выделение первичных и вторичных васкулитов. Первичные СВ — это заболевания, являющиеся самостоятельными. Васкулиты, ассо-

циируемые с другими заболеваниями, воздействием лекарственных препаратов или различных токсических агентов, рассматриваются как вторичные. К ним относятся васкулиты, вызываемые бактериальными и вирусными инфекционными агентами (гепатиты В и С, инфекционный эндокардит, сепсис, ВИЧ и др.), развивающиеся при системных заболеваниях соединительной ткани или злокачественных новообразованиях [27–31].

Номенклатура и сокращения, предложенные International Chapel Hill Consensus Conference 2011 года [32] представлены в табл. 2.

Большинство из этих симптомов (осложнений) могут быть связаны с экстракраниальным стено-окклюзионным поражением подключичных (с последующими синдромами обкрадывания), сонных и позвоночных артерий, что приводит к снижению мозгового кровотока [33, 34]. К. Ureten с коллегами при наблюдении за 45 пациентами с артериитом Такаясу показали, что у шести из них (13%) цереброваскулярные расстройства явились манифестным проявлением заболевания [35]. Примерно 10–20% пациентов с артериитом Такаясу имеют ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки [36]. Инсульт, по данным К. Maksimowicz-McKinnon с коллегами, является одной из ведущих причин преждевременной смерти таких больных [37]. Инсульты, как правило, ишемические и вторичный тромбоз стенозированных сосудов с последующим эмболизацией могут быть их причиной. По данным, среди 190 пациентов с АТ (средний возраст 39,9 года) инсульт развился в 11,1% случаев, причем в 52,3% он был первым клиническим проявлением заболевания [38]. Окклюзия отмечалась у большинства больных. Также у пациентов с АТ в 10% случаев развивается вторичная кардиомиопатия с недостаточностью аортального клапана или гипертония, что также может привести к тромбозам эмболическому инсульту [37].

У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) обобщенная распространенность неврологических и психических расстройств оценивалась разными авторами на 80–91%

Таблица 2
Классификация васкулитов

Васкулиты крупных сосудов	• артериит Такаю (АТ) • гигантоклеточный артериит (ГКА)
Васкулиты сосудов среднего калибра	• узелковый полиартериит (УП) • болезнь Кавасаки (БК)
Васкулиты сосудов мелкого калибра	• АНЦА-ассоциированные васкулиты, включающие микроскопический полиангиит (МПА) • гранулематоз с полиангиитом (ГПА) Вегенера; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) Чарга-Стросса • иммунокомплексные васкулиты сосудов малого калибра, включающие болезнь антигломерулярной базальной мембраны (болезнь анти-ГБМ), криоглобулинемический васкулит (КГВ) • IgA васкулит Шенлейна-Геноха, гипоккомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ) — анти-C1q васкулит
Васкулиты сосудов различного калибра	• болезнь Бехчета (ББ) • синдром Когана (СК)
Васкулиты одного органа	• кожный лейкоцитокластический васкулит • кожный артериит • первичный васкулит ЦНС • изолированный аортит
Васкулиты, ассоциируемые с системными заболеваниями	• волчаночный васкулит • ревматоидный васкулит • саркоидозный васкулит
Васкулиты, ассоциируемые с известной этиологией	• криоглобулинемический васкулит, ассоциируемый с вирусом гепатита С • васкулит, ассоциируемый с вирусом гепатита В • аортит, ассоциируемый с сифилисом • иммунокомплексный васкулит, ассоциируемый с сывороточной болезнью • васкулиты, ассоциируемые с раковыми заболеваниями

[39–42]. ОНМК наряду с другими поражениями ЦНС при СКВ описаны в большом количестве публикаций. Средний возраст на момент инсульта у больных СКВ составляет около 42 лет [43]. Пациенты с СКВ подвергаются более высокому риску возникновения инсульта: в 1,5–9,0 раза выше, чем в контрольной группе подобного возраста [44–46]. Данные о частоте инсульта в разных исследованиях варьируют от 3 до 15% [43]. Патогенез инсультов при СКВ является мультифакторным и до сих пор порождает много дискуссий и много исследований. Повышенная вязкость крови, наличие аутоантитела, повышенный уровень гомоцистеина, развитие преждевременного атеросклероза, эндокардиты как бактериальные, так Либмана-Сакса и генетический полиморфизм могут играть роль в развитии болезни. Гиперкоагуляция была зарегистрирована у пациентов с СКВ с историей артериального тромбоза [47]. Антифосфолипидный антитела (АФЛА), в том числе волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипинам (аКЛ) и анти-β2-

гликопротеин-1 (анти-β2-GP1) антитела связаны с повышенным риском артериальных и венозных тромбозов, в том числе инсульта [48–50]. Также имеются данные подтверждающие, что инфаркты мозга могут развиваться на фоне церебрального васкулита. В этих отчетах описаны несколько двусторонних мозговых инфарктов с некротическим васкулитом [51] или обширные двусторонние инфаркты головного мозга с острой окклюзией крупных сосудов [52]. J. Mikdashi с коллегами выделили следующие подтипы ишемического инсульта: 1) атеротромботический (45%), 2) с вовлечением мелких сосудов (39%), 3) кардиоэмболический (9%) и 4) с неуточненной причиной (7%). Повторные инсульты в течение первого года после первого развивались в 9% случаев и в 7% через один год и более [53].

Церебральный васкулит бывает проявлением различных инфекций. Причиной интракраниального васкулита и инсульта может быть менингovasкулярный сифилис. Серьезной медико-социальной проблемой в раз-

вивающихся странах является туберкулез. Эндартериит, наблюдающийся при этом заболевании, может стать причиной инсульта. Инфаркт мозга может быть осложнением СПИДа.

ВИЧ считается одним из основных факторов риска инсульта у молодых пациентов (до 45 лет), причем самый высокий риск сосудистой патологии головного мозга возникает в первые шесть месяцев от начала антиретровирусной терапии [54]. Частота инсульта у ВИЧ-инфицированных моложе 40 лет в 50 раз выше, чем у лиц того же возраста в популяции [55]. По результатам мета-анализа пяти исследований (около 90 тысяч пациентов) было отмечено, что независимыми предикторами инсульта при ВИЧ-инфекции являются возраст, артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия, фибрилляция предсердий и диабет [54]. При первичном поражении нейроСПИД может быть связан с развитием вирусиндуцированного васкулита церебральных сосудов, обусловленного разными причинами [56–58]. Выделяют первичные ВИЧ-васкулиты с множественными микроинфарктами в базальных ядрах, перивентрикулярных отделах белого вещества. Вторичные церебральные васкулиты развиваются на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции на фоне оппортунистическую инфекцию. Показано, что оппортунистические заболевания, обусловленные *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, герпесвирусами, служат причинами вторичных васкулитов у ВИЧ-позитивных людей [59]. Также причинами инсульта могут быть гранулематозные ангииты, развившиеся на фоне первичной лимфомы головного мозга или герпетического поражения [56]. В недавних работах отмечено, что цитомегаловирусная инфекция тоже может стать причиной развития ИИ у пациентов с ВИЧ (СПИДом) [60]. Основные формы нарушений, которые наблюдаются у ВИЧ-инфицированных лиц, — это большой ишемический инфаркт обычно в бассейне средней мозговой артерии; множественные мелкие перивентрикулярные лакунарные инфаркты либо мелкие кортикальные зоны ишемии, протекающей по типу

малого ишемического инсульта и прогрессирующей в течение 2–3 недель [56, 61].

Для ряда заболеваний крови характерен высокий риск развития ИИ.

Первое описание инсульта на фоне железодефицитной анемии было представлено в 1983 году Alexander, который представил пациента с развившемся правосторонним гемипарезом и афазией, тяжелой железодефицитной анемией и выраженным тромбоцитозом [62]. На долю железодефицитной анемии приходится около 50% всех случаев анемии во всем мире. Он имеет распространенность около 2–4% у небеременных женщин в возрасте 12–49 лет и около 2–5% среди мужчин и женщин в постменопаузе [63, 64]. Железодефицитная анемия может быть вызвана плохим питанием, плохой абсорбцией железа или кровотечением. Возможные источники кровопотери включают желудочно-кишечные и мочеполовые системы. Цереброваскулярные заболевания, связанные с железодефицитной анемией, определяются тремя основными механизмами: тромбозом венных синусов от реактивного тромбоцитоза, артериальными церебральными инфарктами с возможным образованием тромбов или тяжелой гипоксией и тяжелой анемией, вызывающей обратимый неврологический дефицит при наличии атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания [62, 65]. Железодефицитная анемия является этиологическим фактором для развития инсульта у детей [66, 67]. Серию из трех случаев представили Akins с соавт., описав женщин в возрасте 20, 39 и 44 лет с тяжелой железодефицитной анемией, вторичной по отношению к меноррагии, вызвавшую тромбозом сонной артерии и индуцированным тромбом ИИ [68]. ТИА, связанная с тромбоэмболией сонной артерии при тяжелой железодефицитной анемии, была также описана в исследовании, проведенном Batur Caglayan с соавт., в котором представлена гипотеза о том, что индуцированный железодефицитной анемией микроцитоз и тромбоцитоз вызывают гиперкоагуляционное состояние [69]. Nakamizo с соавт. сообщили о молодой женщине с тяжелой

железодефицитной анемией и тромбоцитозом, вторичной по отношению к меноррагии, у которой наблюдались левосторонний гемипарез и острые инфаркты в правом полушарии головного мозга [70]. Гипоксия при тяжелой железодефицитной анемии также выдвигается как одна из причин развития инсульта из-за снижения кислородной способности крови и, следовательно, снижения доставки кислорода в мозг [71]. Gopalratnam K. с соавт. описали 20-летнюю женщину, которая внезапно обнаружила слабость левой стороны, на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявили ишемический инфаркт, а также анемию тяжелой степени [72]. Этот случай важен, поскольку он предполагает, что железодефицитная анемия является возможной этиологией для инсульта у молодых людей.

Тромбоциты играют ключевую роль в формировании и распространении тромба и, следовательно, являются основными мишенями антитромботической терапии при артериальных тромбозах [73]. Однако формирование артериального тромба также связано с активацией каскада гиперкоагуляции [74–76]. Тромбообразование происходит в результате сложного взаимодействия между эндотелием, тромбоцитами, факторами свертывания крови, естественными антикоагулянтами и фибринолитической системой крови [73, 77]. Гиперкоагуляция — состояние, при котором гемостатический баланс нарушается и способствует образованию тромбов, что увеличивает риск артериального тромбоза [78].

Тромбофилии — это нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которых лежат приобретенные или генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза и гемореологии [79]. Выделяют врожденные, приобретенные и комбинированные формы тромбофилий. Клинически все тромбофилии характеризуются рецидивирующими множественными тромбозами разной локализации, тромбоэмболиями в бассейне легочной артерии, инфарктами орга-

нов, развивающимися, как правило, у больных сравнительно молодого возраста. Выраженность тромбофилий, частота и тяжесть тромбоэмболии зависят от степени гематологических нарушений и сопутствующих (фоновых) состояний, патологических процессов и воздействий [80]. К наследственным тромбофилиям относят патологию, связанную с наличием полиморфизмов в генах свертывающей системы и генетически обусловленным дефицитом ингибиторов свертывания. Основными причинами наследственных тромбофилий служат [81–83]: непосредственный дефект генов коагуляционных факторов (FII, FV, FVIII); дефект генов антикоагулянтной системы (антитромбина III, кофактора гепарина II, протеинов C и S); дефект генов фибринолитической системы (плазминогена и его тканевого активатора [tPA] и ингибитора [PAI-1]); дефект генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов; вторичные нарушения функционирования системы гемостаза вследствие иных генетических поломок (в том числе генов ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина). Частота тромбоза у лиц с наследственной тромбофилией различна. Это зависит от конкретного генотипа, наличия других генетических изменений (полиморфизмов) и экологических факторов [84].

M. Bonduel с коллегами показали, что 30% пациентов с артериальными ИИ имеют протромботические заболевания [85]. В другом исследовании выявили связь фактора V Лейдена с подтипом ишемического инсульта: статистически достоверно у пациентов с обширными инфарктами (13,6%; $p < 0,25$; OR 2,25; CI 1,16–4,34) данная мутация встречалась чаще, чем у лиц без инсультов (6,5%) [86]. В нескольких исследованиях, в том числе проспективных и по типу «случай — контроль» была обнаружена связь инсульта с повышением фибринолитической активности (tPA/D-аллель) [87, 88]. A. G. Munts с соавт. [89] показали, что идиопатические нарушения коагуляции встречаются примерно у четверти молодых пациентов, перенесших инсульт. Кроме того, риск развития ИИ увеличивается не только под влиянием полиморфизма с участием одной пары

Таблица 3
Коагулопатии и артериальный инсульт

Коагулопатии	Ассоциация с артериальным инсультом
Дефицит: • протеина С • протеина S • АТIII • плазминогена	Слабая Умеренная Редкая Редкая
Мутация: • фактора V (Лейден) • гена протромбина	Умеренная Умеренная Умеренная
Гипергомоцистеинемия	Редкая
Дисфибриногенемия	Распространенная
Серповидно-клеточная анемия	Распространенная
Антифосфолипидный синдром	Распространенная

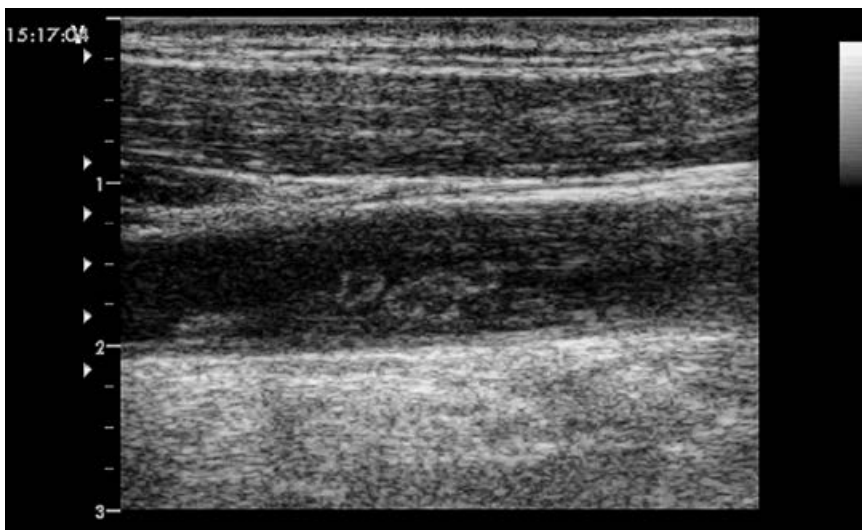


Рисунок 1. Флотирующий тромб по задней стенке левой общей сонной артерии.

нуклеотидов, но и при сочетании аллелей нескольких генов, т. е. имеет полигенную наследственную предрасположенность. Нередко выявляется наличие более одного фактора протромботического состояния [90].

М. Moster на основании анализа ряда работ также определил различную степень ассоциации той или иной коагулопатии с артериальным инсультом (табл. 3) [91].

По нашим данным, при обследовании 43 пациентов с неуточненным ИИ, согласно критериям TOAST, (20 женщин и 23 мужчины), перенесших ИИ в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 39 лет), мутация в гене ингибитора активатора плазминогена выявлялась в 77 % (у 4 человек гомозиготная мутация, у 29 человек гетерозиготная мутация), в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) — в 46 % (у всех гетерозиготная мутация), в гене протромбина — в 10 % (гетерозиготная мутация),

в гене фибриногена — в 10 %, в гене гликопротеина 1 — в 20 % и в гене фактора V Лейдена — в 10 % случаев. При этом мутация в одном гене, которая встречалась в 22 % (в 10 % гомозиготная мутация) была у 80 %: в гене активатора плазминогена и у 20 % мутация в гене MTHFR. Мутация в двух генах наблюдалась в 45 % (у 4 % сочетание гетерозиготной и гомозиготной мутации): 80 % сочетание мутации в гене плазминогена + в гене MTHFR, 30 % мутация в гене плазминогена + гликопротеина 1 и 10 % мутация в гене плазминогена + мутация в гене фактора V Лейдена. Мутация в трех и более генах (10 % гетерозиготная + гомозиготная мутации, 90 % только гетерозиготные мутации) — в 33 % случаев.

Патологические изменения сонной артерии являются одними из состояний, которые могут вызвать инсульт у взрослых. Флотирующий тромб внутренней сонной артерии (ВСА) — это одно из редких патологических

состояний ВСА, приводящих к инсульту. По данным литературы, к сегодняшнему дню зарегистрировано около 150 таких случаев [92, 93]. Это состояние характеризуется удлиненными тромботическими массами, частично прикрепленными к артериальной стенке, которые могут двигаться в соответствии с кровотоком, вызванным сердечными сокращениями [94]. Наиболее распространенным основным заболеванием является атеросклеротическая или изъязвленная бляшка, которая обычно встречается у лиц пожилого возраста [93], но могут быть и другие медицинские причины, такие как гиперкоагулопатии, которые способны привести к образованию тромба в сонной артерии с развитием инсульта [95]. Флотирующий тромб в сонной артерии чаще встречается у мужчин, чем у женщин, с отношением почти 2 к 1 ($p < 0,0001$) и в более молодом возрасте ($p < 0,0001$). ВСА наиболее часто поражалась (75 %), при этом атеросклероз был наиболее распространенной ассоциированной патологией [93]. Для молодых людей, у которых атеросклероз встречается реже, важно провести углубленное исследование на наличие коагулопатии, чтобы выявить основные причины гиперкоагуляционных расстройств, которые могут привести к спонтанному тромбозу [96].

На рис. 1 представлен флотирующий тромб по задней стенке левой общей сонной артерии у пациента 43 лет с серией трех последовательных эпизодов ТИА с преходящей афазией, правосторонним гемипарезом и хорошим восстановлением в течение 2–5 часов.

Ряд генетических заболеваний и синдромов повышают риск инсульта, однако в связи с тем, что их распространенность невелика, они часто остаются нераспознанными, а данные об их частоте бывают заниженными (табл. 4).

Оптимальным направлением борьбы с цереброваскулярными заболеваниями является обеспечение профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития острых нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Комплекс мер, способствующих повышению

Таблица 4

Генетические причины инсульта

Наследственные дислипидотеинемии	• семейная гипоальфалипотеинемия • семейная гиперхолестеринемия • гиперлипидотеинемия типа IV и III • танжерская болезнь
Наследственные заболевания соединительной ткани	• синдром Элерса-Данло типа IV • синдром Марфана • эластическая псевдоксантома • синдром Менкеса
Болезни обмена веществ и митохондриальные болезни	• метилмалоновая ацидемия • пропионовая ацидемия • изовалериановая ацидемия • глутаровая ацидурия типа II; • синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды) • синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, «рванные» красные волокна) • перекрестный синдром MERRF/MELAS • синдром Кирнса-Сейра • подострая некротизирующая энцефаломиелопатия (синдром Ли); • недостаточность 11-β-кеторедуктазы и 17-α-гидроксилазы • недостаточность орнитинтранскарбамилазы
Другие генетические заболевания	• нейрофиброматоз • синдром Хатчинсона-Гилфорда; • синдром Сузака • болезнь Фабри (недостаточность α-галактазидазы)

эффективности реабилитационных мероприятий, а также уменьшению риска развития повторного ОНМК, также ассоциируется с более благоприятным течением заболевания у пациента, перенесшего инсульт. Основные направления ведения пациента, перенесшего ОНМК, включают проведение мероприятий по вторичной профилактике инсульта, обеспечение достаточного объема реабилитационных мероприятий, коррекцию наиболее значимых для больного симптомов поражения головного мозга. Повышению эффективности проводимого лечения может способствовать применение препаратов, обладающих нейротрофическими и нейропротективными свойствами [97]. Указанные медикаменты могут в значительной степени активировать возможности нейропластичности, тем самым обеспечив мощный терапевтический эффект.

Новый препарат Целлекс — это оригинальный препарат для парентерального (подкожного) введения, представляющий собой органоспецифический средне- и низкомолекулярный белково-пептидный комплекс с массой протеинов от 10 до 250 кДа, полученный из эмбриональной мозговой ткани свиней, стабилизированный в 0,05 М глициново-фосфатном буферном растворе, имеющий нейтральный pH. Прямое нейрорепаративное действие Целлекса проявляется в восстановлении регенеративного потенциала клеток мозга (стимуляции экспрессии нейрональных генов, миграции нейрональных стволовых клеток и нейробластов к очагу повреждения, эпигенетической активации теломераз и увеличения «лимита» Хейфлика) за счет наличия органо- и тканеспецифических сигнальных белков — факторов роста и дифференцировки нервных клеток, сигнальных молекул и регуляторных полипептидов.

Прямое репаративное действие Целлекса на нейрональный и глиальный клеточные пулы нервной ткани доказано в экспериментах на лабораторных животных в моделях острого ишемического повреждения мозга методом фотоиндуцированного тромбоза, клеточных культурах нейронов мозжечка на модели глутаматной токсичности, глобальной проходящей

и неполной гипоксиях мозга. Целлекс представляет собой первый отечественный препарат, обладающий прямым нейрорепаративным действием. Он принципиально отличается от нейротропных средств из группы ноотропов (нейрометаболических стимуляторов), которые могут улучшать регенерацию поврежденных нервных тканей только косвенно за счет положительного влияния на метаболизм, микроциркуляцию и другие функциональные показатели [98].

В России по препарату Целлекс проведены как открытые, так и двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные мультицентровые клинические исследования эффективности препарата в лечении больных с инсультом. Результаты этих исследований показали, что применение Целлекса при ИИ и геморрагическом инсульте, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, приводит к выраженному регрессу общемозговой и очаговой неврологической симптоматики с достоверной положительной динамикой. По результатам последнего из проведенных двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с включением 480 пациентов с ИИ [99] было выявлено

достоверное ($p < 0,05$) опережение регресса парезов (по шкале NIHSS) в группе Целлекс уже к шестым суткам наблюдения по сравнению с контрольной группой. Оценка результатов лечения у больных с тотальной афазией показала, что при приеме Целлекса значение средних значений опросника речи в три раза ($p < 0,05$) превышало соответствующий уровень группы контроля. У больных, получавших Целлекс, результат теста ИПК увеличился на 24 %, тогда как в контрольной группе — только на 14,8 % ($p < 0,01$). В результате проведенной терапии в группе больных, получавших Целлекс, отмечались достоверно лучшие исходы с регрессом двигательных, зрительных, речевых и когнитивных расстройств. Лучшие результаты терапии достигнуты при раннем назначении препарата. В ходе исследования серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата Целлекс, а также каких-либо побочных реакций не выявлено, что свидетельствует о его безопасности при использовании в исследуемых дозах. На основании полученных данных подкожное введение Целлекса в дозах 0,1 и 0,2 мг/мл рекомендовано к применению при ОНМК. В настоящее время препарат

зарегистрирован в качестве лечебно-го средства для пациентов с ОНМК в остром и раннем восстановительном периодах заболевания в составе комплексной терапии [99].

Таким образом, отмечается большое количество заболеваний у лиц молодого возраста, которые вызывают изменение физиологических показателей, что может стать причиной развития инсульта. Наряду с традиционными факторами риска цереброваскулярной патологии (артериальная гипертензия, атеросклероз, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гиподинамия, курение и др.) к этиологическим особенностям инсульта в молодом возрасте относятся системные и церебральные васкулиты, тромбофилические состояния и заболевания крови, заболевания сердца с развитием церебральной эмболии и многие другие. А применение препаратов, влияющих на такие важные патологические звенья инсульта, как гипоксия, оксидантный стресс, энергетический дефицит, является патогенетически оправданным и клинически доказанным на разных этапах лечения инсульта.

Список литературы

- Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. *Stroke Res Treat* 2011; 2011: 1–9.
- Moran GM, Fletcher B, Feltham MG, Calvert M, Sackley C, Marshall T. Fatigue, psychological and cognitive impairment following transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2014;21:1258–1267.
- Volonghi I, Pendlebury ST, Welch SJ, Mehta Z, Rothwell PM. Cognitive outcomes after acute coronary syndrome: a population based comparison with transient ischaemic attack and minor stroke. *Heart*. 2013; 99: 1509–1514.
- Ramirez L, Kim-Tenser MA, Sanossian N, Cen S, Wen G, He S, et al. Trends in acute ischemic stroke hospitalizations in the United States. *J Am Heart Assoc* (2016) 510.1161/JAHA.116.003233.
- Béjot Y, Delpont B, Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered. *J Am Heart Assoc* (2016) 510.1161/JAHA.116.003661.
- Tibaek M, Dehlendorf C, Jørgensen HS, Forchhammer HB, Johnsen SP, Kammersgaard LP. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in young adults: a registry-based study. *J Am Heart Assoc* (2016) 510.1161/JAHA.115.003158.
- de los Rios RF, Kleindorfer DO, Khoury J, Broderick JP, Moomaw CJ, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Woo D, Alwell K, Ellerman J, Ferioli S, Kissela BM. Trends in substance abuse preceding stroke among young adults: a population-based study. *Stroke*. 2012; 43: 3179–3183.
- Thijs V, Grifftner U, Dichgans M, Enzinger C, Fazekas F, Giese AK, Kessler C, Kolodny E, Kropp P, Martus P, Norring B, Ringelstein EB, Rothwell PM, Schmidt R2, Tanislav C, Tatlisumak T, von Sarnowski B, Rolfs A; Stroke in Fabry Investigators. Family History in Young Patients With Stroke. *Stroke*. 2015 Jul; 46 (7): 1975–8.
- Пизова Н.В., Дмитриев А.Н., Дружинин Д.С., Чижов П.А., Табаков В. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2012; 112 (6): 4–7.
- Rodés-Cabau J, Noël M, Marrero A, et al. Atherosclerotic burden findings in young cryptogenic stroke patients with and without a patent foramen ovale. *Stroke* 2009; 40: 419–425.
- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382–390.
- Ankolekar S, Rewell S, Howells DW, et al. The influence of stroke risk factors and comorbidities on assessment of stroke therapies in humans and animals. *Int J Stroke* 2012; 7: 386–397.
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–584.
- Boussier MG. Stroke prevention: an update. *Front Med* 2012; 6: 22–34.
- Tan KS, Tan CT, Churilov L, et al. Ischemic stroke in young adults: a comparative study between Malaysia and Australia. *Neurology Asia* 2010; 15: 1–9.
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>.
- Пизова Н.В. Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2014; 2: 62–69.
- Hagan PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17–20.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172–9.
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148–52.
- Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000; 31: 398–403.
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. *Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study Circulation* 2002; 105: 2625–2631.
- Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale the Lausanne Study. *Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. Neurology* 1996; 46: 1301–1305.
- Nedelchev K, Arnold M, Wahl A, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 347–350.
- Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1555–1564.
- Kistler JP, Furie KL. Patent foramen ovale diameter and embolic stroke: a part of the puzzle? *Am J Med*. 2000; 109: 506–507.
- Насонов Е.А. Васкулиты и васкулопатии / Е.А. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — 616 с.
- Aortitis and aortic aneurysm in systemic vasculitis / A. Garcia-Martinez, S. Prieto-Gonzalez, P. Arguiss [et al.] // *Etiology, Pathogenesis and Pathophysiology of Aortic Aneurysms and Aneurysm Rupture* / Ed. by Grundmann R. T. — Intech, 2011. — Ch. 8. — P. 137–158.
- Gonzalez-Gay M. Systemic vasculitides / M. Gonzalez-Gay, C. Garcia-Porrua // *Best Practice & Research Clin. Rheum.*—2002.—Vol. 16, № 5.—P. 833–845. 10. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS2008) // *Circ. J.*—2011.—Vol. 75.—P. 474–503.
- Guillemin L. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations / L. Guillemin, T. Dörner // *Arth. Res. and Ther.*—2007.—№ 9, Suppl. 2.—P. S9–S18.
- Watts R. Vasculitis in Clinical Practice / R. Watts, D. Scott.—Springer, 2010.—198 p.
- Rasmussen N. The 2012 revised international Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of the vasculitides / N. Rasmussen // *Ann. Rheum. Dis.*—2012.—Vol. 71, Suppl. 3.—P. 16.
- Kim H. J., Suh D. C., Kim J. K. et al. Correlation of neurological manifestations of Takayasu's arteritis with cerebral angiographic findings. *Clin. Imaging*. 2005; 29: 79–85.
- Ringleb P. A., Strittmatter E. I., Loewer M. et al. Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 1012–15.
- Ureten K., Ozturk M. A., Onat A. M. et al. Takayasu's arteritis: results of a university hospital of 45 patients in Turkey. *Int J Cardiol*. 2004; 96: 259–64.
- Klos K., Flemming K. D., Petty G. W., Luthra H. S. Takayasu's arteritis with arteriographic evidence of intracranial vessel involvement. *Neurology*. 2003; 60: 1550–1.
- Maksimowicz-McKinnon K., Clark T. M., Hoffman G. S. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 1000–9.
- Hwang J., Kim S.-K., Bang O. Y. et al. Ischemic Stroke in Takayasu's Arteritis: Lesion Patterns and Possible Mechanisms. *J Clin Neurol*. 2012; 8: 109–15.
- Пизова Н.В. Неврологические и психические расстройства при системной красной волчанке. *Журнал неврол и психиат им. С. С. Корсакова*. 2010; 8: 76–83.
- Cervera R., Khamashta M. A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82: 299–308.
- Ainiala H., Hietaharju A., Loukka J. et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum*. 2001; 45: 419–23.
- Brey R. L., Holliday S. L., Saklad A. R. et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002; 58: 1214–20.
- Futrell N., Millikan C. Frequency, etiology, and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 1989; 20 (5): 583–91.
- Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2005; 118: 1415.
- Ward M. M. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 338–46.
- Bessant R., Duncan R., Ambler G. et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Arthritis Rheum*. 2006; 55: 892–9.

ЦЕЛЛЕКС®

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!*



**Что бы назначили Вы,
если бы инсульт случился
с Вашими близкими?**

**ВИДИМАЯ ДИНАМИКА
ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ***

47. Booth S., Chohan S., Curran J.C. et al. Whole blood viscosity and arterial thrombotic events in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 845–50.
48. Gonzales-Portillo F., McIntyre J.A., Wagenknecht D.R. et al. Spectrum of antiphospholipid antibodies (aPL) in patients with cerebrovascular disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2001; 10: 222–6.
49. Blohm A., Guegan-Massardier E., Triquenot A. et al. Antiphospholipid antibodies in the acute phase of cerebral ischaemia in young adults: a descriptive study of 139 patients. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 13: 156–62.
50. Jennekens F.G.I., Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology.* 2002; 41: 619–30.
51. Goel D., Reddy SR, Sundaram C, Prayaga AK, Rajasekhar L, Narsimulu G. Active necrotizing cerebral vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Neuropathology.* 2007; 27: 561–5.
52. Conen KL, Jeanneret C, Hecker B, Cathomas G, Biedermann BC. Acute occlusive large vessel disease leading to fatal stroke in a patient with systemic lupus erythematosus: Arteritis or atherosclerosis? *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 908–13.
53. Mikdashi J., Handwerger B., Langenberg P. et al. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke.* 2007; 38 (2): 281–5.
54. Benjamin L.A. HIV, antiretroviral treatment, hypertension, and stroke in Malawian adults: A case-control study / Benjamin L.A., Corbett E.L., Connor M.D. et al. // *Neurology.* — 2016, Jan 26. — 86 (4). — 324–33.
55. Шеломов А. С. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией / А. С. Шеломов, Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, Н. Л. Смирнова // *Журн. инфектологии.* — 2016. — 3 (8). — 107–115.
56. Иванова М. Ф., Евтушенко К. С. с соавт. Ранняя диагностика ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений как актуальная проблема в практике невролога / М. Ф. Иванова, К. С. Евтушенко, А. В. Семенова и др. // *Междуна. неврол. журн.* — 2016. — 8 (86). — 53–62.
57. Трофимова Т. Н. Многоликая нейрорадиология ВИЧ-инфекции / Т. Н. Трофимова, Н. А. Беляков // *Лучевая диагностика и терапия.* — 2010. — 3 (1). — 3–11.
58. Цинзерлинг В. А. Поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2014. — 1 (6). — 40–45.
59. Трофимова Т. Н. Поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинико-лабораторные и радиологические сопоставления / Т. Н. Трофимова, Е. Г. Багулина, В. В. Рассохин, Н. А. Беляков // *Мед. академ. журн.* — 2015. — 4 (15). — 31–37.
60. Yen Y.F., Jen I., Chen M., Chuang P.H., Liu Y.L., Sharp G.B., Chen Y.M. Association of Cytomegalovirus End-Organ Disease with Stroke in People Living with HIV/AIDS: A Nationwide Population-Based Cohort Study // *J. PLoS One.* — 2016. — 11 (3). — 0151684.
61. Бартлетт Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Бартлетт, Д. Галант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.
62. Alexander M.B. Iron deficiency anemia, thrombocytosis, and cerebrovascular accident. *Southern Medical Journal.* 1983; 76 (5): 662–663. doi: 10.1097/J0007611-198305000-00035.
63. Chang Y.-L., Hung S.-H., Ling W., Lin H.-C., Li H.-C., Chung S.-D. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: A Population-based Study. *PLOS ONE.* 2013; 8 (12) doi: 10.1371/journal.pone.0082952.e82952.
64. Kilip S., Bennett J.M., Chambers M.D. Iron deficiency anemia. *American Family Physician.* 2007; 75 (5): 671–678.
65. Knizley H., Noyes W.D. Iron deficiency anemia, papilledema, thrombocytosis, and transient hemiparesis. *Archives of Internal Medicine.* 1972; 129 (3): 483–486. doi: 10.1001/archinte.1972.00320030103013.
66. Maguire J.L., Devere G., Parkin P.C. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics.* 2007; 120 (5): 1053–1057. doi: 10.1542/peds.2007-0502.
67. Hartfield D.S., Lowry N.J., Keene D.L., Yager J.Y. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatric Neurology.* 1997; 16 (1): 50–53. doi: 10.1016/S0887-8994(96)00290-1.
68. Akins P.T., Glenn S., Nemeth P.M., Deryn C.P. Carotid artery thrombus associated with severe iron-deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke.* 1996; 27 (5): 1002–1005. doi: 10.1161/01.STR.27.5.1002.
69. Batur Caglayan H.Z., Nazliel B., Ircek C., Dumlu A., Filiz A., Panpall Ates M. Iron-deficiency anemia leading to transient ischemic attacks due to intraluminal carotid artery thrombus. *Case Reports in Neurological Medicine.* 2013; 2013:3. doi: 10.1155/2013/813415.813415.
70. Nakamizo T., Ishikawa K., Amari K. Simultaneous thrombosis in a normal left ventricle and normal carotid artery in a patient with a stroke secondary to iron deficiency anemia. *Journal of Medical Cases.* 2014; 5 (6): 351–354. doi: 10.14740/jmc1786w.
71. Mehta P.J., Chapman S., Jayam-Trouth A., Kurukumbi M. Acute ischemic stroke secondary to iron deficiency anemia: a case report. *Case Reports in Neurological Medicine.* 2012; 2012: 5. doi: 10.1155/2012/487080.487080.
72. Gopalratnam K., Woodson KA, Rangunwala J., Sena K, Gupta M. A Rare Case of Stroke Secondary to Iron Deficiency Anemia in a Young Female Patient. *Case Rep Med.* 2017; 2017: 1684631. doi: 10.1155/2017/1684631.
73. Furie B, Furie BC. Mechanisms of disease: Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine.* 2008; 359 (9): 938–49.
74. Borisoff JI, Spronk HMH, ten Cate H. Mechanisms of Disease of the Hemostatic System As A Modulator of Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2011; 364 (18): 1746–60.
75. Loeffen R, Spronk HM, ten Cate H. The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2012; 10 (7): 1207–16.
76. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8 (9): 502–12.
77. Marlar R. Report on the diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the ICTH-Subcommittee on Protein C and Protein S. *Thromb. Haemost.* 1989; 61: 529–531.
78. Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33 (6): 588–96.
79. Козловская Н. Л. Тромбофилические состояния. Клинич. фармакология и терапия. 2003; 12 (1): 74–9.
80. Пизова Н. В. Наследственные тромбофилии и инсульт. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2013; 8 (113): 76–81.
81. Патрушев Л. И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза. Биохимия. 2002; 67: 40–55.
82. Решетняк Т. М., Патрушев Л. И., Стукачев Е. А. и др. Мутации Leiden, G20210A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Тер. архив. 2000; 5: 34–38.
83. Owen W.G., Esmon C.T. Functional properties of an endothelial cofactor for thrombin catalyzed activation of protein C. *J. Biol. Chem.* 1981; 256: 5532–5535.
84. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood.* 2008; 112 (1): 19–27.
85. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. et al. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol.* 1999; 56: 967–71.
86. Szolnoki Z., Somogyvari F., Kondacs A. et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischemic stroke. *J. Neurol.* 2001; 248 (9): 756–61.
87. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J. et al. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet.* 1994; 343 (8903): 940–3.
88. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G. et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17 (11): 3321–5.
89. Muntz A.G., van Genderen P.J., Dippel D.W. et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. *J Neurol.* 1998; 245 (1): 21–5.
90. Kenet G., Sadezki S., Murad H. et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke.* 2000; 31: 1283–8.
91. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. *Journal of Neuro-Ophthalmology.* 2003; 23 (1): 63–71–3.
92. Lane T.R., Shalhoub J., Perera R., Mehta A., Ellis M.R., Sandison A. Diagnosis and surgical management of free-floating thrombus within the carotid artery. *Vasc. Endovasc. Surg.* 2010; 44 (7): 586–593.
93. Bhatti A.F., Leon L.R., Labropoulos N., Rubinas T.L., Rodriguez H., Kalman P.G., et al. Free-floating thrombus of the carotid artery: literature review and case reports. *J. Vasc. Surg.* 2007; 45 (1): 199–205.
94. Chua H.C., Lim T., Teo B.C., Phua Z., Eng J. Free-floating thrombus of the carotid artery detected on carotid ultrasound in patients with cerebral infarcts: a 10-year study. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2012; 41 (9): 420–424.
95. Mutlu G.M., Green D., Bellmeyer A., Baker C.M., Burgess Z., Rajamannan N. Ambient particulate matter accelerates coagulation via an IL-6-dependent pathway. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (10): 2952–2961.
96. Marchi R., Walton B.L., McGary C.S., Lin F.-C., Ma A.D., Pawlinski R. Regulated coagulation associated with hypofibrinogenemia and plasma hypercoagulability: implications for identifying coagulopathic mechanisms in humans. *Thromb. Haemost.* 2012; 108 (3): 516.
97. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М., 2001. 327 с.
98. Пизова Н. В., Соколов М. А., Измаилов И. А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2014; 5: 22–26.
99. Бельская Г. Н., Пизова Н. В., Соколов М. А., Измаилов И. А. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта. Медицинский совет. 2016. № 11. С. 26–31.



Гендерные особенности острых нарушений мозгового кровообращения

К. Б. Манышева, ассистент кафедры

Кафедра нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала



Gender peculiarities of acute disorders of cerebral circulation

K. B. Manyшева

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Резюме

Гендерное направление является одним из приоритетных в современной медицине. В статье обобщены сведения об этиологических факторах, особенностях патогенеза и специфических клинических проявлениях острых нарушений церебрального кровообращения, зависящих от пола. Отражена информация о тяжести течения инсульта у мужчин и женщин, реакции на проводимую терапию, эффективности реабилитационных мероприятий и исхода заболевания.

Ключевые слова: нарушение мозгового кровообращения, инсульт, гендер.

Resume

The gender direction is one of the priorities in modern medicine. The article summarizes the data on etiological factors, peculiarities of pathogenesis and specific clinical manifestations of acute cerebral circulation disorders, which depend on sex. Information on the severity of the stroke course in men and women, the response to therapy, the effectiveness of rehabilitation and the outcomes of the disease is reflected.

Key words: cerebrovascular accident, stroke, gender.

В последние годы все большее значение в диагностике и лечении многих заболеваний, в том числе и неврологических, приобретают вопросы пола. Клиницистам давно известно, что определенные патологические состояния чаще наблюдаются у мужчин, в то время как другие заболевания в большей степени характерны для женщин. Специфические клинические проявления, тяжесть течения, реакция на проводимое лечение, эффективность реабилитационных мероприятий и исход целого ряда заболеваний зависят от пола.

Все факторы, обуславливающие различия между мужчинами и женщинами, принято делить на три группы:

1. биологические факторы, которые включают анатомические, гормональные, иммунные, генетические, а также связанные с детородной функцией женщины;
2. психологические и поведенческие факторы;
3. социокультуральные факторы [2].

Еще в конце XIX века немецкий анатом и физиолог Теодор фон Бишофф установил, что вес и размер мозга мужчины больше, чем у жен-

щины. Соотношение среднего веса мозга мужчины к мозгу женщины составляет 1,09 [8].

Половые различия отмечаются и в соотношении объема серого и белого вещества в различных структурах головного мозга. Например, средняя плотность нейронов коры головного мозга у мужчин больше. У женщин меньшее количество нервных клеток компенсируется большей их ветвистостью, повышенной скоростью мозгового кровотока и метаболизма глюкозы [2].

Эти половые особенности играют важную роль в функционировании здорового мозга, а в ряде ситуаций, в том числе и при патологических состояниях, становятся еще более значимыми.

По данным, опубликованным в 2016 году, среди пациентов в возрасте старше 37 лет, у которых ишемический инсульт — следствие церебрального венозного тромбоза (ЦВТ), свыше 65 % составляют женщины. Из них у 38,4 % ЦВТ произошел на фоне приема оральных контрацептивов (ОК), а у 28,1 % — в течение беременности или послеродового периода. При анализе проведенных исследований установлено, что число пациентов с ЦВТ неуклонно растет, как

возрастает и количество пациенток, у которых ЦВТ произошел на фоне приема ОК, в то время как число ЦВТ на фоне беременности и в послеродовом периоде остается относительно стабильным, а в европейских странах даже снижается [26].

В отличие от мужчин, у женщин уже в переходном периоде и в ранней постменопаузе определяются множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относятся:

1. избыточная масса тела и абдоминальное ожирение;
2. атерогенная дислипидемия и кальциноз крупных артерий;
3. артериальная гипертензия (АГ);
4. инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе.

Наличие абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для постановки диагноза метаболического синдрома. По сравнению с мужчинами, АГ и сахарный диабет (СД) II типа являются наиболее важными факторами риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. При их сочетании риск смертности у женщин в два раза выше, чем у мужчин [13].

По данным обзора 2012 года, распространенность инсульта в европейской популяции не имеет четких половых различий, но несколько выше в Германии и Великобритании. С возрастом частота инсультов повышается у представителей обоих полов, но у женщин наблюдается большее их число, чем у мужчин того же возраста [25].

Частота субарахноидального кровоизлияния (САК) велика у лиц обоих полов в возрасте до 50 лет. При анализе данных исследований обнаружено, что частота САК у женщин превалирует во Франции, Германии, Италии, Великобритании, частота несколько выше среди женщин в Германии и Британии [25].

В странах Среднего и Ближнего Востока число случаев инсульта больше среди мужчин. Исключение составляет лишь одно из ряда исследований, по результатам которого частота развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) путем ретроспективной оценки в Саудовской Аравии в 1,5 раза выше у женщин. Частота инсульта в Палестине составляет 49,4 для мужчин и 53,4 для женщин на 100 тысяч человек. Соотношение числа случаев среди мужчин и женщин в провинции Тяньцзинь в Китае уменьшается: в 1992–1998 гг. оно составило 1,9; в 1999–2005 гг. — 1,5; в 2006–2012 гг. — 1,4. В городах Индии распространенность инсульта выше среди женщин с максимальным преобладанием в возрасте 50–59 лет. В Японии отмечается преобладание числа инсультов среди женщин в возрастной группе от 80 лет и старше [5].

В отношении заболеваемости инсультом несомненный интерес представляют данные исследований, проведенных в Израиле: на протяжении 1988–2006 гг. по результатам ретроспективного анализа числа госпитализаций отмечалось снижение частоты инсульта среди мужчин, в то время как среди женщин она оставалась на том же уровне. При этом, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2002 год, смертность от инсульта среди женщин выше [5].

Патофизиология инсульта, как и ряда других заболеваний, разнится у мужчин и женщин в связи с воздей-

ствием половых гормонов, генетических и других факторов. Большое количество исследований подтверждает нейропротективное действие половых стероидных гормонов у женщин в менопаузе. В эксперименте установлено, что экзогенное введение эстрогенов и прогестерона улучшает исход церебральной ишемии, в том числе и у мужчин.

Половые гормоны, такие как эстрогены, прогестерон и тестостерон, оказывают влияние на физиологические (например, сосудистая реактивность, объем церебральной перфузии, гематоэнцефалический барьер) и патофизиологические (например, атеросклероз) аспекты мозгового кровообращения [16]. Одними из наиболее изученных стероидных половых гормонов, влияющих на физиологию и патофизиологию сердечно-сосудистой системы, являются женские гормоны — эстрогены. Существует большое число экспериментальных доказательств того, что эстрогены, в особенности 17β -эстрадиол, являются фактором защиты от гибели клеток у пациенток с инсультом в перименопаузе [20]. В гладкой мускулатуре сосудов и в эндотелиальных клетках расположены специфические рецепторы и ферменты, которые взаимодействуют с половыми гормонами, приводя к геномным и негеномным эффектам [16]. Геномные влияния эстрогены оказывают опосредованно, действуя через ядерные рецепторы эстрогена- α и - β , широко распространенные в том числе в эндотелии и гладкомышечных клетках церебральных артерий [7]. В процессе связывания структура α - и β -эстрогена меняется, что приводит к вовлечению в реакцию коактиваторов, которые в свою очередь связывают цис-формы изомеров и активируют процесс транскрипции [19]. В плазматической мембране клеток сосудов обнаруживается умеренная экспрессия эстрогенов и чувствительных к ним мембранных белков. После связывания эстрогена белки вызывают появление митоген-активирующей протеинкиназы и фосфатидилинозитол-3-киназы, реализуя таким образом негеномные эффекты [15]. Среди этих эффектов наиболее важными являются повышение реактивности сосудов путем повышения уровня эндотелиальной

синтазы оксида азота с последующей его гиперпродукцией, индукция вазодилатирующих простаноидов (например, простагландина I_2); и влияние эндотелийзависимого гиперполяризующего фактора [16].

Уровень оксида азота и его продукция выше у женщин, чем у мужчин, что может быть основой половых различий при сосудистых нарушениях. NO-зависимые механизмы, такие как тонус мышечной стенки, участвуют в «саморегуляции» объема церебральной перфузии и являются важным элементом защиты мозговой ткани от колебания объема и давления крови [4].

По данным исследований на животных, очевидно, что более высокий уровень циркулирующих эстрогенов у самок обеспечивает защиту от болезней мозговых и периферических сосудов. Что, в свою очередь, предполагает повышенный риск инсульта среди женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в перименопаузе [4]. Он, вероятно, связан с уменьшением уровня эстрогенов в менопаузе. В перименопаузе, как известно, возникают различные изменения функционирования женского организма, что и сигнализирует о возрастающем риске сосудистых заболеваний [18].

Прогестерон также влияет на церебральное и периферическое кровообращение, воздействуя на рецепторы, расположенные в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудистой стенки [21]. Как и эстрадиол, прогестерон ингибирует пролиферацию культур гладкомышечных сосудистых клеток человека, что играет важную роль в процессе атерогенеза. К другим эффектам прогестерона относятся противовоспалительное, антиоксидантное и противоотечное действия, что может обеспечивать его нейропротекторные свойства [20].

Несмотря на экспериментальные данные, положительные эффекты воздействия эстрогена и прогестерона на женщин остаются спорными. В результатах исследования Организации здоровья женщин (Women Health Organization), охватывавшего более 16 тысяч пациенток, сообщается о значительном увеличении (на 31 %) риска развития инсульта у здоровых женщин в постменопаузе.

узе после приема комбинированной терапии эстрогеном и прогестином в течение 5,6 лет [24].

Нейропротекторные механизмы, приписываемые прогестерону и эстрогенам, менее выражены у мужчин по сравнению с женщинами, вероятно, из-за более низкого содержания их в крови. На мужчин большее воздействие оказывают андрогены, но об их воздействии на сосудистую систему известно меньше. Геномные и негеномные механизмы, такие как реактивность сосудов, тонус сосудистой стенки, ее атеросклеротическое поражение, реализуются дигидрокситестостероном — активной формой тестостерона. Установлено, что тестостерон воздействует на андрогенные рецепторы, расположенные в стенке церебральных сосудов [17]. Андрогены стимулируют атерогенез, вызывая пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, увеличивая адгезивные свойства моноцитов путем повышения экспрессии молекулы адгезии-1 эндотелиальных клеток, воздействуют на гены, связанные с атеросклерозом, в том числе принимающие участие в синтезе липопротеидов, адгезии клеточных мембран, коагуляции и фибринолизе у мужчин. При дефиците андрогенов, в основном за счет изменения липидного профиля, развиваются патогенные процессы, ведущие к атеросклерозу — оксидантный стресс, дисфункция эндотелия и распространенная пролиферация [23].

Проводимые исследования по применению для лечения остеопороза, а опосредованно — профилактики атеросклероза в постменопаузе комбинированных синтетических препаратов, включающих предшественников активных метаболитов эстроген-гестаген-андрогенного свойства, например, 7 α -метил-норэтинодрел, неутешительны в связи с наличием у таких пациентов риска инсульта, который выше, чем в популяции в целом. Не обнадеживают и результаты исследований по применению комбинации конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата с целью терапии атеросклероза у женщин, так как, по данным ультразвукового исследования сосудов, толщина интимы / медики сонных артерий остается неизменной [1].

Существует все больше доказательств необходимости различного подхода к тактике лечения у мужчин и женщин, обусловленного различиями течения и клинических проявлений инсульта у них. Продолжительность жизни женщин больше, поэтому в пожилом возрасте они чаще остаются одинокими, этим объясняется более длительный период времени, который проходит от появления первых симптомов до госпитализации их в стационар. У женщин реже, чем у мужчин, в клинической картине инсульта наблюдаются парестезии, дизартрия и атактический синдром, но чаще развиваются изменения сознания, зрительные нарушения и нарушение функции тазовых органов [22].

Среди пациентов старшей возрастной группы, включенных в исследование в Хорватии (372 пациента), большинство составили женщины. При определении патогенетического варианта инсульта по классификации TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) выявлено, что у мужчин наиболее частыми причинами ишемического инсульта являются атеросклероз крупных артерий и окклюзия мелких сосудов, у женщин — кардиоэмболия, а также чаще происходят криптогенные инсульты (в 32,86 % случаев). При оценке состояния пациентов по шкале инсульта национальных институтов здоровья (NIH) у женщин балл бывает более высоким, чем у мужчин (11,68 против 9,18). К моменту выписки у женщин сохраняется более глубокая степень нетрудоспособности — индекс Бартела составляет 9,73, расчет по шкале Рэнкина — 0,48. После выписки из стационара женщины чаще нуждаются в проведении реабилитационных мероприятий и использовании индивидуальных средств реабилитации [14].

Исследования подтверждают различный исход проведения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в зависимости от пола: при получении сопоставимых доз тромболитических препаратов результаты лечения у мужчин лучше, чем у женщин, что подтверждается оценкой по шкале инсульта NIH [11]. Возможности ре-

билитации, как и стандарты оказания помощи, не имеют половых различий, однако восстановление функций в результате проведения реабилитационных мероприятий у женщин происходит в меньшем объеме [22].

САК — единственный подтип инсульта, для которого число случаев намного больше у женщин, чем у мужчин того же возраста [25].

По данным, опубликованным в 2016 году, в возрасте старше 74 лет у женщин более высокая заболеваемость инсультом. Хотя риск инсульта повышается в постменопаузе, объяснить это повышение только лишь изменением гормонального статуса (снижением эстрогенов, оказывающих протективное влияние) невозможно [3].

Вопрос более тяжелого течения инсульта у женщин остается дискуссионным, поскольку в ряде исследований не обнаруживается четкой тенденции. Возможно, тяжесть инсульта у женщин обусловлена предшествовавшими демографическими и социальными факторами, поскольку женщины и до инсульта чаще нетрудоспособны и нуждаются в постороннем уходе [3].

В соответствии с данными, анализирующими базу данных стационаров штата Калифорния, женский пол — фактор риска развития инфекционных осложнений, таких как сепсис и пневмония, после перенесенного острого ишемического инсульта. Важно отметить, что пол влияет на возникновение, но не на тяжесть инфекционных осложнений. Прослеживается снижение частоты инфекций у женщин в постменопаузе, что, вероятно, обусловлено снижением уровня эстрогенов. Результаты наблюдений должны привести к дифференцированному подходу в назначении антибиотиков с целью профилактики у мужчин и женщин, перенесших ишемический инсульт [6].

В исследовании общей тяжести заболеваний 2013 года (the Global Burden of Disease Study 2013) обнаружено, что у мужчин и женщин нет серьезных различий в тяжести инсульта при анализе факторов риска, связанных с образом жизни, окружающей средой и метаболическими нарушениями. В странах с низким

и средним уровнем экономического развития (преимущественно в Восточной Азии) популяционно обусловленные факторы риска играют более важную роль для мужчин [9].

Для выбора вторичной профилактики инсульта важное значение имеют сопутствующие заболевания и фоновые состояния, наличие и виды которых также зависят от пола.

Исследование, основанное на данных биобанка Великобритании, который на момент его проведения содержал информацию о 502650 участниках, среди которых численно преобладали женщины (54,4%), показало, что абсолютное большинство пациентов, указавших перенесенные инсульты и транзиторные ишемические атаки (ТИА), составили мужчины [12].

Возраст развития инсульта у женщин выше в среднем на четыре года. У женщин статистически чаще выявляются АГ, фибрилляция предсердий (ФП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также предшествующие ТИА. У мужчин обнаруживаются факторы риска, связанные с образом жизни — предшествующее курение и употребление алкоголя. Женщины, как правило, не уделяют достаточного внимания лечению гиперлипидемии, СД и АГ. У мужчин наблюдается аналогичная тенденция, однако их приверженность проводимой терапии несколько выше [14].

По данным исследования, включавшего анализ статистических данных 35 стран, в России смертность от инсульта наиболее высокая и составляет 275,4 у мужчин и 396,9 у женщин на 100 тысяч человек, причем такое преобладание происходит за счет пациенток в возрасте старше 75 лет. В анализе смертности от инсульта среди населения Танзании несколько преобладают женщины в возрасте до 64 лет. В Иране также отмечается некоторое преобладание частоты летальности от инсульта среди женщин. За период с 2001 по 2010 год в Южной Корее отмечалась более высокая смертность от инсульта среди женщин с максимальными цифрами в возрастной группе старше 85 лет. Хотя в Китае по статистике смертность от инсульта выше у мужчин, постинсультная летальность спустя 3, 6 и 12 месяцев в 1,4–1,5 раза

выше среди женщин. В Канаде, по данным на 2004 год, преобладание числа инсультов отмечается у женщин в возрасте от 85 лет [5].

Инсульт в Хорватии является основной причиной смертности среди женщин, в то время как в общей статистике причин смертности cerebrovasкулярные болезни занимают второе место [14].

Смертность вследствие инсульта на протяжении всей жизни у женщин ниже, однако риск смерти, вызванный инсультом у женщин в возрасте от 85 лет и старше, на 15 % выше, чем у мужчин [25].

В то же время отмечено, что во многих исследованиях показана более высокая смертность от инсульта среди женщин, но в их большинстве не учтены возраст и тяжесть инсульта (т.е. пациенты обоих полов представляют собой нерандомизированные группы). Различий в долгосрочной летальности (наблюдение от одного месяца до одного года после перенесенного инсульта) среди лиц обоих полов не отмечается [3]. Также установлено, что выживаемость после инсульта снижается с возрастом у пациентов обоих полов, но это снижение более заметно у мужчин [25].

Инсульт — важная проблема как социальная, так и экономическая: сумма затрат на пациентов, перенесших инсульт, в США на 2008 год составила 65 миллионов долларов, в странах ЕС — 27 миллионов евро [25].

Поскольку сведения об эпидемиологии ОНМК регулярно дополняются, необходимо их систематизировать и делать доступными для широких масс медицинских работников, чтобы активнее развивать методы профилактики и лечения.

Резюмируя, можно отметить, что исследования демонстрируют достоверную зависимость от пола особенностей эпидемиологии, патофизиологии, течения, лечения и исхода инсульта. В перименопаузе женщины реже страдают от инсульта, чем мужчины того же возраста. В постменопаузе частота инсультов у женщин увеличивается, что выражается в увеличении случаев с летальным исходом у пациенток пожилого возраста. Продолжительность жизни женщин больше, инсульты развивают-

ся в более позднем возрасте и являются более резистентными к лечению, чем у мужчин. Женщины страдают от более тяжелых последствий инсультов, что выражается в более низком качестве жизни, более выраженном двигательном дефиците, необходимости в посторонней помощи и уходе, снижении психоэмоционального фона в виде постинсультной депрессии [11].

Инсульт, по данным ВОЗ, занимает второе место в статистике общей смертности, следовательно, вопросы его терапии и профилактики не теряют своей актуальности. Выявление гендерных различий инсульта представляет интерес для снижения риска его возникновения, эффективного лечения, уменьшения степени инвалидизации и уровня смертности как мужчин, так и женщин.

Исследование проводится с использованием гранта Президента Российской Федерации на развитие гражданского общества, предоставленного Фондом президентских грантов (№ 17–2–001325), гранта главы Республики Дагестан в области науки, техники и инноваций, гранта Фонда Гаджи Махачева по поддержке науки, образования и культуры.

Список литературы

1. Балан В.Е., Юренина С.В., Сметник В.П., Ильина Л.М. Кардиометаболические расстройства у женщин в постменопаузе: негативная роль андрогенов с позиций доказательной медицины // Проблемы репродукции. 2013. № 3. С. 73–81.
2. Вейн А.М., Данилов А.Б. Гендерная проблема в неврологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103. № 10. С. 4–14.
3. Ahnstedt H., McCullough L.D., Cipolla M.J. The importance of considering sex differences in translational stroke research // Translational stroke research. 2016. Vol. 7 (4). P. 261–273.
4. Appellos P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review // Stroke. 2009. Vol. 40 (4). P. 1082–1090.
5. Arnao V., Acciarresi M., Cittadini E., Caso V. Stroke incidence, prevalence and mortality in women worldwide // International journal of stroke. 2016. Vol. 11 (3). P. 287–301.
6. Colbert J.F., Traystman R.J., Poisson S.N., Herson P.S., Ginde A.A. Sex-related differences in the risk of hospital-acquired sepsis and pneumonia post acute ischemic stroke // Journal of stroke and cerebrovascular diseases. 2016. Vol. 25 (10). P. 2399–2404.

7. Dan P., Cheung J. C., Scriven D. R., Moore E. D. Epitope-dependent localization of estrogen receptor- α , but not - β , in the face arterial endothelium // *Heart and Circulatory Physiology*. 2003. Vol. 284 (4). P. 1295–1306.
8. Dekaban A. S., Sadowsky D. S. Changes in brain weights during the span of human life: Relation of brain weight to body heights and body weights // *Annals of Neurology*. 1978. Vol. 4. P. 345–356.
9. Feign V. L., Roth G. A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G. A., Norving B., Shive I., Ng M., Estep K., Cerci K., Murray C. J. L., Forouzanfar M. H. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet Neurology*. 2016. Vol. 15. № 9. P. 913–924.
10. Forte P., Kneale B. J., Milne E., Chowieńczyk P. J., Johnston A., Benjamin N., Ritter J. M. Evidence for a difference in nitric oxide biosynthesis between healthy women and men // *Hypertension*. 1998. Vol. 32 (4). P. 730–734.
11. Gall S. L., Donnan G., Dewey H. M., Macdonnell R., Sturm J., Gilligan A., Srikanth V., Thrift A. G. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study // *Neurology*. 2010. Vol. 74 (12). P. 975–981.
12. Hewitt J., Walters M., Padmanabhan S., Dawson J. Cohort profile of the UK Biobank: diagnosis and characteristics of cerebrovascular disease // *BMJ Open*. 2016. Vol. 6 (3). P. 1–3.
13. Hu G. DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. P. 608–617.
14. Kes V. B., Jurasic M.-J., Zavoreo I., Lisak M., Jelec V., Zadro Matovina L. Age and gender differences in acute stroke hospital patients // *Acta clinica Croatica*. 2016. Vol. 55. P. 69–78.
15. Kim K. H., Bender J. R. Membrane-initiated actions of estrogen on the endothelium // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009. Vol. 308 (1–2). P. 3–8.
16. Krause D. N., Duckles S. P., Pelligrino D. A. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function // *Journal of Applied Physiology*. 2006. Vol. 101 (4). P. 1252–1261.
17. Li J., Al-Azzawi F. Mechanism of androgen receptor action // *Maturitas*. 2009. Vol. 63 (2). P. 142–148.
18. Lisabeth L., Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy // *Lancet Neurology*. 2012. Vol. 11 (1). P. 82–91.
19. Liu M., Dziennis S., Hurn P. D., Alkayed N. J. Mechanisms of gender-linked ischemic brain injury // *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2009. Vol. 27 (3). P. 163–179.
20. Liu M., Kelley M. H., Herson P. S., Hurn P. D. Neuroprotection of sex steroids // *Minerva Endocrinologica*. 2010. Vol. 35 (2). P. 127–143.
21. Nakamura Y., Suzuki T., Inoue T., Tazawa C., Ono K., Moriya T., Saito H., Ishibashi T., Takahashi S., Yamada S., Sasano H. Progesterone receptor subtypes in vascular smooth muscle cells of human aorta // *Journal of Endocrinology*. 2005. Vol. 52 (2). P. 245–252.
22. Reeves M. J., Bushnell C. D., Howard G., Gargano J. W., Duncan P. W., Lynch G., Khatiwoda A., Lisabeth L. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes // *Lancet Neurology*. 2008. Vol. 7 (10). P. 915–926.
23. Traish A. M., Abdou R., Kypreos K. E. Androgen deficiency and atherosclerosis: The lipid link // *Vascular Pharmacology*. 2009. Vol. 51 (5–6). P. 303–313.
24. Wassertheil-Smoller S., Hendrix S. L., Limacher M., Heiss G., Kooperberg C., Baird A., Kotchen T., Curb J. D., Black H., Rossouw J. E., Aragaki A., Safford M., Stein E., Laowattana S., Mysiw W. J., WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial // *Journal of American Medical Association*. 2003. Vol. 289 (20). P. 2673–2684.
25. Zhang Y., Chapman A.-M., Plested M., Jackson D., Purroy F. The incidence, prevalence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: a literature review // *Stroke research and treatment*. Vol. 2012. [режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/srt/2012/436125/abs/>. Дата обращения 10.03.17]
26. Zuurbier S. M., Middeldorp S., Stam J., Coutinho J. M. Sex differences in cerebral venous thrombosis: a systematic analysis of a shift overtime // *International journal of stroke*. 2016. Vol. 11 (2). P. 164–170.



17-18 мая 2018 года

В ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России состоится Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

«Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств», посвященной памяти профессора Руслана Яковлевича Вовина (90-летию со дня рождения).

Место проведения конференции:

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Санкт-Петербург, улица Бехтерева, д. 3, главный корпус, Конференц-зал.

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российская академия наук
- Российское общество психиатров
- Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

Планируется включение конференции в План научно-практических мероприятий Минздрава России на 2018 год. Планируется аккредитация конференции как образовательного мероприятия с выдачей кредитов по системе НМО. В рамках данной конференции работа будет проводиться по следующим направлениям:

- | | |
|-----------------|-----------------|
| • Психиатрия | • Наркология |
| • Неврология | • Нейрохирургия |
| • Эпилептология | • Психотерапия |



Планируемая конференция посвящена 90-летию юбилею Заслуженного деятеля науки Российской Федерации и Отличника здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Руслана Яковлевича Вовина (1928–2003). Р.Я. Вовин являлся одним из ведущих специалистов СССР и Российской Федерации в области клинической психиатрии и клинической психофармакологии, но, что не менее важно, его научные труды остаются, востребованными и в настоящее время. Р. Я. Вовин пользовался заслуженным авторитетом в России и за рубежом.

Информация о конференции размещена на сайте ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»: www.bekhterev.ru и на сайте Российского общества психиатров: www.psychiatr.ru.

Диагностика и коррекция нарушений окислительного статуса у пациентов с шизофренией



М. В. Иванов



Ю. И. Тархова

М. В. Иванов, д.м.н., проф.¹
Л. В. Щедрина, к.м.н., с.н.с.¹
Ю. И. Тархова, врач-ординатор²
Н. Д. Ещенко, д.м.н., проф.³
С. Г. Дагаев, к.м.н., с.н.с.⁴

¹ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница № 1 имени П.П. Кашенко», г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

⁴ФБГУН «Институт токсикологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

Diagnostics and correction of oxidative status of patients with schizophrenia

M. V. Ivanov, L. V. Shchedrina, Yu. I. Tarkhova, N. D. Eshchenko, S. G. Dagayev

St. Petersburg Research Institute of Psychoneurology n.a. V.M. Bekhterev, St. Petersburg Psychiatric Hospital No.1 n.a. P. P. Kashchenko, Saint Petersburg State University, Institute of Toxicology; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Окислительный стресс является важным звеном патогенеза различных нейродегенеративных заболеваний, включая шизофрению. В данной статье был рассмотрен вопрос развития окислительного стресса как общего механизма воздействия генетических и эпидемиологических факторов на функциональные и структурные нарушения в головном мозге, лежащие в основе формирования симптомов заболевания. Определено, что повреждения, вызванные влиянием активных форм кислорода, могут быть вызваны не только развитием самого шизофренического процесса, но и антипсихотической терапией. С целью изучения данной темы было проведено множество исследований потенциального эффекта типичных и атипичных антипсихотиков на про-, антиоксидантные системы и ПОЛ. Также открытым остается вопрос целесообразности внедрения антиоксидантов в схему лечения больных шизофренией.

Ключевые слова: **шизофрения, окислительный стресс, типичные антипсихотики, атипичные антипсихотики, антиоксиданты.**

Summary

Oxidative stress is a significant participant in the pathophysiology of multiple brain disorders, including schizophrenia. Here we highlight roles for oxidative stress as a common mechanism by which varied genetic and epidemiologic risk factors impact upon functional and structure impairment in brain that underlie the schizophrenia syndrome. Oxidative injury in schizophrenia may be caused not only by pathophysiological processes but partly by treatment with antipsychotics. Many studies have been conducted in order to probe the potential protective effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the oxidant-antioxidant system and lipid peroxidation. Also it is to be discussed if antioxidants should have a place in the treatment of patients with schizophrenia.

Key words: **schizophrenia, oxidative stress, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, antioxidants.**

Шизофрения, как показывают данные, полученные к настоящему времени, является полиэтиологическим заболеванием, основу которого составляют не только нарушения нейрохимического гомеостаза в центральной нервной системе (ЦНС), но и нейродегенеративные процессы, частично ответственным за которые следует считать изменение свободно-радикальных процессов в головном мозге [3]. Возможно, этиология заболевания лежит на уровне нарушения генома клетки, что может приводить к нарушению синтеза белковых

компонентов системы тканевого дыхания, дефициту энергетического обмена и, как следствие, развитию гипоксии [2]. Антипсихотические препараты, в свою очередь, увеличивают концентрацию свободного дофамина, что приводит к избыточному образованию окислительных метаболитов, особенно в зонах головного мозга, богатых дофамином, как базальные ганглии [4]. Многочисленные исследования, проведенные в области изучения вопроса окислительного стресса в шизофрении, подтверждают факт того, что интенсивное образование

активных форм кислорода, а также нарушение систем антиоксидантной защиты приводят к значительным повреждениям нервной ткани, что, в свою очередь, является одним из звеньев патогенеза заболевания: прогрессирующая гибель нервных клеток головного мозга обуславливает прогрессивное нарастание негативной симптоматики, резистентной к терапии и приводящей к инвалидизации пациента [3]. Гиппокамп и средний мозг считаются наиболее уязвимыми при различных патологических состояниях, повреждение этих структур

приводит к когнитивному снижению, моторной функции, а степень их выраженности коррелирует с буферной емкостью антиоксидантной защиты нервной ткани и сбалансированности про- и антиоксидантной систем [2]. Наиболее часто для оценки выраженности процессов оксидативного стресса используются такие показатели, как диеновые и триеновые конъюгаты, малоновый диальдегид (МДА), представляющие собой маркеры уровня перекисного окисления липидов, супероксиддисмутаза (СОД), повышение синтеза которой является характерным для ОС и указывает на гипоксию тканей при шизофрении, глутатионпероксидаза (ГПО), каталаза (КАТ). Анализ литературных данных позволяет выделить два значительных тематических блока: исследования, посвященные изучению динамики показателей ОС с течением болезни, их зависимости от длительности и остроты патологического процесса; работы, связанные с определением корреляции свободнорадикальных процессов в головном мозге с использованием различной антипсихотической терапии, поиском связи использования конвенциональных или атипичных антипсихотических препаратов с выраженностью оксидативного стресса. Очевидно, что дисбаланс про- и антиоксидантной систем является неотъемлемым компонентом развития патологического процесса и вносит свой вклад в патогенез шизофрении, и его показатели динамично изменяются в зависимости от стадии заболевания. У пациентов с первым эпизодом шизофрении, никогда не получавших антипсихотической терапии, показатели ОС отличаются от таковых у контрольной группы: повышен уровень МДА, а концентрация глутатионпероксидазы и СОД снижена [15]. Однако после первого курса антипсихотической терапии данные показатели приближаются к норме: общая концентрация пероксидов (total level of peroxides, TPX), общая антиоксидантная активность (total antioxidant capacity, TAC), индекс окислительного стресса (oxidative stress index, OSI); в то время как у пациентов с длительным анамнезом заболевания после курса терапии нарушения остаются

практически неизменно выраженными [11]. Помимо перечисленных выше параметров, у пациентов с первым эпизодом шизофрении снижается концентрация глутатиона, дефицит которого видится вовлеченным в развитие психоза и может быть косвенным маркером окислительного стресса на ранних этапах заболевания, и увеличивается уровень соответствующих компонентов антиоксидантной защиты [14]. Обзор многочисленных исследований, направленных на изучение вклада нейровоспаления, окислительного стресса и нитрозативного стресса в патогенез шизофрении, показал, что повышение уровня свободнорадикальных процессов в нервной ткани присутствует как у не получающих терапии пациентов на ранних этапах развития заболевания, так и у длительно болеющих пациентов. Minori Koga и соавт. предполагают, что с нарастанием ОС и возникновением нейровоспаления могут быть также ассоциированы генетические факторы, а также воздействие факторов окружающей среды [10]. В анализ были включены группа молодых пациентов (анамнез заболевания менее 10 лет) и пациенты с длительно развивавшимся процессом (анамнез более 10 лет). По результатам исследования было выяснено, что уровень TBARS был одинаково увеличен у обеих групп. Витамин B_6 , потенциально оказывающий антиоксидантный эффект на процессы окисления белков, был снижен по сравнению с контрольной группой, однако увеличивался по мере редукции симптоматики на фоне терапии. Через один месяц и шесть месяцев после первого эпизода уровень СОД, глутатиона и общего уровня антиоксидантов снижались, затем, через год, относительно нормализовались. Концентрация каталазы также снижалась в течение первых шести месяцев, но к окончанию года возвращалась к норме. Что немаловажно, уровень глутатионпероксидазы снизился без восстановления к нормальным значениям. Другие данные были получены при исследовании пациентов в возрасте от 25 до 75 лет с анамнезом заболевания от $23,4 \pm 8,8$ года [17]. Все они регулярно получали различную антипсихотическую

терапию в течение как минимум 12 месяцев перед включением в исследование. По итогам было определено, что активность СОД и глутатионпероксидазы была значительно снижена по сравнению с группой контроля, в то время как уровень МДА был значительно повышен. Значимой разницы в концентрации каталазы между контрольной группой и пациентами, страдающими шизофренией, выявить не удалось. Антиоксидантный статус и уровень ПОЛ были изучены у пациентов с разными формами шизофрении (параноидной, гебефренической, остаточной и недифференцированной). Общий уровень антиоксидантной защиты выше всего был у пациентов с параноидной шизофренией, концентрация СОД и глутатионпероксидазы были значительно более снижены в группе параноидной и остаточной шизофрении, чем гебефренической и контрольной группе, а концентрация каталазы превышала норму во всех группах больных. Резистентные к терапии пациенты отличались самым значительным увеличением интенсивности ПОЛ. Однако несмотря на то, что некоторые данные о корреляции уровня показателей окислительного стресса с клинической картиной шизофрении существуют, остается не до конца понятной зависимость развития разных форм от уровня отдельных биомаркеров ОС. Для более конкретных выводов необходимы дальнейшие исследования данного вопроса [6]. Отдельного внимания требует рассмотрение вопроса зависимости изменения показателей окислительного стресса на фоне применения различных классов антипсихотических препаратов. На настоящий момент нет достоверных данных, позволивших бы утверждать, что атипичные антипсихотические препараты благоприятнее влияют на окислительный статус организма, нежели конвенциональные, равно как и мало сведений об обратном. Были проведены ряд исследований на данную тему, в ходе которых сравнивались показатели прооксидантной и антиоксидантной систем у групп больных, получающих препараты второго и первого поколения, однако результаты противоречивы. Часть ис-

следователей выявили значительно меньшую интенсификацию свободнорадикальных процессов у пациентов, получающих терапию атипичными антипсихотическими средствами по сравнению с классическими препаратами. Так, Sadowska-Bartozs и соавт. провели исследование, в котором сравнили антиоксидантную активность шести атипичных: клозапина, кветиапина, оланзапина, рисперидона, zipразидона, арипипразола, а также галоперидола [16]. По результатам ряда тестов по определению окислительного статуса, проведенных на клеточной модели (mouse neuroblastoma N2A), наибольшую антиоксидантную активность показал оланзапин, несколько меньшую — клозапин и арипипразол. Оланзапин и клозапин снижали токсическое действие активных радикалов при их значимой концентрации в плазме. Также оба препарата снижали вызванное пероксинитритом повреждение внутриклеточных белков. Аналогичные выводы были сделаны в другом исследовании, в котором *in vitro* был изучен антиоксидантный потенциал клозапина, оланзапина, кветиапина, рисперидона, zipразидона и галоперидола в отношении их способности увеличивать концентрацию или нейтрализовать активные формы кислорода образованных нейтрофилами в процессе «дыхательного взрыва», стабилизировать свободные радикалы присоединением водорода [9]. Исследование показало, что и клозапин, и оланзапин обладают достоверным антиоксидантным эффектом, нейтрализуя супероксидный анион-радикал. Zipразидон и рисперидон также проявили антиоксидантные свойства в рамках редукции образованных в процессе «дыхательного взрыва» активных форм кислорода, что позволяет предполагать, учитывая подобную связанную с химической структурой препарата антиоксидантную активность, наличие нейропротективных свойств данных атипичных антипсихотиков. В то же время кветиапин и галоперидол не оказали положительного влияния на свободнорадикальные процессы. Выводы иного рода можно, сделав исходя из результатов исследования, целью которого стала оцен-

ка эффекта антипсихотиков второго поколения и определение различий воздействия оланзапина, кветиапина и галоперидола на уровень ПОЛ в плазме путем измерения концентрации реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты, которые, в свою очередь, являются продуктами разложения липидов (thiobarbituric acid-reactive substances, TBARS) [8]. В результате проведенного исследования *in vitro* оказалось, что после инкубации плазмы с тестируемыми антипсихотиками уровень ПОЛ в плазме изменился. Галоперидол вызывал гораздо более интенсивное образование TBARS по сравнению с кветиапином и оланзапином. Следует полагать, что эффекты галоперидола, полученные *in vitro*, могут иметь место *in vivo* у пациентов, получающих его в качестве антипсихотической терапии, что играет большую роль, учитывая длительность лечения больных шизофренией.

Также настоящее исследование продемонстрировало значительную антиоксидантную активность кветиапина в высоких дозировках, который снижал цитотоксическое воздействие, связанное с окислительным стрессом, блокируя генерацию гидроксильного радикала, оказывая протективное действие на нервные клетки, что впоследствии, следует ожидать, снизит нарушение когнитивных функций у пациентов, страдающих шизофренией. Другие работы были направлены на изолированное исследование воздействия отдельных антипсихотиков на баланс про- и антиоксидантной систем. Так, было рассмотрено наличие корреляции между использованием рисперидона в качестве терапии пациентов с первым эпизодом шизофрении и изменением показателей их окислительного статуса. Предметом рассмотрения стали три биомаркера оксидативного стресса: гидропероксиды липидов LOOH, активные формы азота NOx, и продукты окисления белков AOPP, а также два компонента антиоксидантной системы параоксаназа-1 и параметр, характеризующий способность антиоксиданта поглощать все радикалы, — total radical-trapping antioxidant parameter (TRAP); также

для оценки динамики состояния пациентов в процессе терапии использовались шкала оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS) и шкала оценки депрессии Калгари (CDSS). По итогам исследования было выявлено положительное влияние рисперидона в виде значимого увеличения уровня параоксаназа-1 и снижения LOOH, эти результаты не зависели от клинического ответа или дозировки препарата [13]. Подобные этой работы велись в отношении рисперидона и его воздействии на уровень супероксиддисмутазы (SOD) и оксида азота (NO) в сравнении с галоперидолом у пациентов, получающих антипсихотическую терапию [18]. 78 пациентов были включены в двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в течение 12 недель терапии они получали рисперидон 6 мг в сутки или галоперидол 20 мг в сутки. Концентрация СОД в крови и NO в плазме определялись до и после проведения лечения, в результате оба препарата показали активность в отношении СОД, снизив ее концентрацию у пациентов с шизофренией, но ни один из них не оказал влияния на повышенный уровень NO в плазме крови. Более низкие исходные концентрации СОД, равно как и более выраженная динамика изменения ее концентрации в процессе лечения, коррелировали с лучшим ответом на терапию и более значимой редукцией симптоматики. Также была рассмотрена активность палиперидона в отношении окислительного стресса. Препарат вводился крысам, по истечению 14 дней их мозг был исследован на предмет оценки концентрации СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, МДА и оксида азота в тканях. Было выяснено, что уровень оксида азота, МДА и СОД незначительно увеличился, в то время как концентрация каталазы и глутатионпероксидазы снизились [7]. Значительный интерес представляет обзор исследований, опубликованный Cochrane Library [12], целью которых было использование различных средств с антиоксидантным эффектом у пациентов, получающих антипсихотическую терапию. Оче-

видно, что антиоксиданты, являясь экзогенными или эндогенными молекулами, могут положительно влиять на метаболический статус организма, редуцируя показатели оксидативного стресса путем уменьшения токсического действия активных форм кислорода или усиливая активность компонентов антиоксидантной защиты. Однако анализ существующей литературы на данную тематику позволяет сделать вывод о том, что подобная терапия не приводит к полному восстановлению компонентов антиоксидантной защиты или полной ликвидации возросшей активности прооксидантной системы. В ходе данных исследований в качестве адъювантной терапии были использованы следующие антиоксидантные препараты: Гинко-билоба, селегилин, аллопуринол, витамин Е, ацетилцистеин, дегидроэпиандростерон и витамин С. Результаты оценивались преимущественно с помощью двух шкал: Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Полученные результаты до и после терапии отличаются высокой гетерогенностью, что может быть объяснено использованием средств различного фармакологического профиля. Вследствие этого интерпретация результатов и выводы об отсутствии или наличии эффекта применения антиоксидантных препаратов у пациентов с шизофренией сложна. Рассматривая каждый препарат в отдельности, стоит заметить, что Гинко-билоба оказалась наиболее изученным средством, на фоне применения которого в коротких исследованиях общий балл оценки статуса по шкалам значительно снизился, в основном это касалось субшкалы позитивных симптомов. Изыскания об эффективности аллопуринола по сравнению с плацебо не показали значительного улучшения ни относительно общего балла по шкалам PANSS и BPRS, ни субшкал позитивных и негативных симптомов. Данные, полученные по результатам четырех небольших исследований действия селегилина, также не подтверждают его эффективности в отношении редукции патологической симптоматики. В ряде других плаце-

бо-контролируемых исследований в качестве адъювантной терапии был использован N-ацетилцистеин, который показал определенное воздействие на выраженность негативных симптомов, не влияя при этом на позитивные симптомы или переносимость антипсихотической терапии. Работы, касавшиеся применения витамина Е, были по большей части направлены на изучение его воздействия на явления поздней дискинезии, однако не показали значимых результатов по сравнению с плацебо. Единственное исследование, включавшее в качестве адъюванта витамин С, выявило значительное превосходство препарата по сравнению с плацебо в отношении общего балла по шкалам PANSS и BPRS. Однако, как уже было отмечено выше, учитывая разность условий проведения исследований, их различную длительность, разные способы оценки эффективности, а также разные фармакологические свойства и дозировки использованных средств, эффективность проведения адъювантной антиоксидантной терапии у пациентов с шизофренией все еще недостаточно изучена.

Следует отдельно обратить внимание на исследования антиоксидантной активности мексидола у пациентов, получающих антипсихотическую терапию, его влияния на баланс про- и антиоксидантной систем с последующей оценкой динамики клинических проявлений по шкалам [1]. Оценка состояния пациента выполнялась в динамике на основе комплекса клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. Назначение антиоксиданта мексидола в дозе 125 мг три раза в сутки внутрь ежедневно в течение 20 дней сопровождалось улучшением показателей СРП уже к седьмым суткам исследования по сравнению с группой сравнения, а также более быстрым и качественным, опережающим группу сравнения, регрессом психопатологической симптоматики, что привело к сокращению сроков пребывания в стационаре и улучшению результатов лечения. Также была рассмотрена эффективность применения мексидола для коррекции негативных симптомов и нейроког-

нитивного дефицита у пациентов с параноидной шизофренией [5]. Общая длительность исследования во всех группах составляла 1,5 месяца. Пациентов обследовали в день начала терапии (Д0), на 10-й день терапии (Д10), при завершении терапии (Д30) и спустя две недели после отмены исследуемых препаратов (Д45) с использованием клинко-психопатологического метода, шкалы оценки выраженности негативных симптомов шизофрении (SANS). По итогам исследования у группы пациентов, получавших мексидол, отмечалось статистически достоверное снижение выраженности аффективной уплощенности, апатии — абулии и нарушений внимания, сохранявшееся до завершения исследования. В психическом статусе, помимо улучшения способности к сосредоточению, отмечалось оживление мимических и эмоциональных реакций. Из описанного выше можно сделать вывод о том, что мексидол целесообразно применять в комплексной терапии шизофрении не только для коррекции экстрапирамидных побочных эффектов нейролептиков, но и для смягчения проявлений негативной симптоматики и НКД. Однако результаты экспериментальных работ по данной теме остаются сильно разноточными, порой противоречивыми, что, видимо, связано с включением в эксперимент пациентов, находящихся на разных этапах развития заболевания, разной формой течения патологического процесса, использованием разных показателей ОС и т.д., что наделяет вопрос роли окислительного стресса в патогенезе шизофрении неизменной актуальностью. Нами было проведено исследование, целью которого являлась оценка обоснованности применения антиоксидантов в составе комплексной терапии больных шизофренией. В экспериментальной части работы оценивалось влияние нарушений функционирования дофамин- и глутаматергической медиаторных систем на интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность супероксиддисмутазы (СОД) в коре, стриатуме и гиппокампе крыс *in vivo*. В задачи этого исследования входили следующие вопросы:

1. создание информативной биологической модели для изучения взаимовлияния нарушений дофаминовой нейротрансмиссии и процессов радикалообразования;
2. сопоставление выраженности двигательных нарушений у крыс с биохимическими критериями, отражающими степень вовлеченности дофаминергической нейромедиаторной системы в характер патологического состояния;
3. определение интенсивности процессов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты в коре, стриатуме, гиппокампе крыс в условиях используемой модели двигательных нарушений.

Методы исследования

В качестве модели нейролептического паркинсонизма использовалась каталепсия, вызванная введением галоперидола. За наличие каталепсии принимали нахождение животного у бортика клетки в вертикальном положении (на задних лапах, с опорой передних лап на бортик) не менее двух минут. Каждое отдельное животное тестировалось на наличие реакции каталепсии дважды. Нейролептик вводился в среднееффективной дозе (0,32 мг/кг, в/б) за 25 минут до введения кетамина (0,13 мг/кг, в/б) — неселективного блокатора каналов NMDA-рецепторов. Кетамин в указанной дозе не вызывал нарушений поведенческой и двигательной активности, но способствовал усилению проявлений каталепсии при воздействии неэффективных доз нейролептика. Выраженные двигательные нарушения при введении галоперидола сопровождались значимым снижением уровня связанного АХ и в стриатуме (на 70%), и в гиппокампе (примерно на 50%). Введение кетамина на фоне действия нейролептика не вызывало изменения уровня АХ в стриатуме, в то время как в гиппокампе было отмечено еще большее снижение содержания АХ, в среднем в два раза по сравнению с действием одного галоперидола. Инъекции одного кетамина в использованной дозе не приводили к значимым изменениям уровня АХ в стриатуме, но наблюдалась тенденция к увели-

чению его в гиппокампе в среднем в два раза. Сочетанное применение обоих препаратов не вызывало значимых изменений активности фермента. Для сравнительной оценки интенсивности процессов ПОЛ у животных использовался комплекс показателей: уровень первичных (диеновых и триеновых конъюгатов), промежуточных (малонового диальдегида) и конечных (оснований Шиффа) продуктов ПОЛ. Рассчитывали индекс Клейна, характеризующий общую степень окисленности липидов. Двигательные нарушения, вызванные введением крысам галоперидола, сопровождались повышением уровня ДК в стриатуме на 24% по сравнению с группой контроля. Содержание ТК также увеличивалось в этой структуре мозга в среднем на 70%. В коре головного мозга отмечена тенденция к возрастанию этих показателей; существенных изменений концентрации ДК и ТК в гиппокампе выявлено не было. Состоянию каталепсии после введения крысам галоперидола соответствовали значимые изменения уровня ОШ и МДА только в стриатуме, содержание ОШ в этой структуре увеличилось на 44%, а МДА увеличилось почти в два раза. В коре мозга и гиппокампе статистически значимых изменений в уровне ОШ и МДА не найдено. Расчет индекса Клейна не позволил сделать какого-либо заключения о степени окисленности липидов исследованных структур мозга экспериментальных животных из-за значительного разброса данных.

По результатам данного исследования было выяснено, что:

1. блокада D₂-дофаминовых рецепторов селективным антагонистом галоперидолом вызывает интенсификацию ПОЛ, о чем свидетельствует накопление продуктов свободнорадикального окисления. Наиболее значимыми были изменения в стриатуме, где обнаружено повышение содержания как первичных, так и конечных продуктов ПОЛ;
2. активность СОД в коре, стриатуме и гиппокампе животных при действии галоперидола коррелировала с наличием или отсутствием двигательных нарушений (каталепсии);

3. блокада NMDA-глутаматных рецепторов усиливала двигательные нарушения в рамках выбранной модели двигательных нарушений, но при этом способствовала снижению активности ПОЛ в гиппокампе.

Также нами было исследовано влияние фармакотерапии больных параноидной шизофренией на процессы радикалообразования и развитие оксидативного стресса. В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом «параноидная шизофрения» (F20.01, F20.02, F20.03) согласно МКБ-10 с обострением заболевания (общий балл PANSS выше 55), в течение месяца получающие монотерапию одним из четырех антипсихотических препаратов (рисперидон, палиперидон, оланзапин, галоперидол). Состояние пациентов оценивали с помощью клинических шкал (PANSS, UKU, AIMS, шкалы Симсона-Ангуса, шкалы акатизии BARS, шкалы Калгари). Исследовали комплекс биохимических показателей: гормоны (Prol, ТТГ), продукты ПОЛ (ДК, ТК, ОШ, ИК, МДА), ферменты антиоксидантной защиты (СОД, КАТ). У всех пациентов натошак в сыворотке крови определяли биохимические показатели: гормоны — пролактин и ТТГ; ферменты АОЗ — СОД и каталаза; показатели ПОЛ — диеновые и триеновые конъюгаты; основания Шиффа, малоновый диальдегид; рассчитывали индекс Клейна. При корреляционном анализе показателей шкалы PANSS и исследуемых биохимических показателей обнаружена прямая корреляция этих данных с активностью каталазы ($p < 0,005$), что может косвенно свидетельствовать о связи активности этого фермента с остротой психопатологической симптоматики. Уровень продуктов ПОЛ (ДК, ТК, ОШ) и активность ферментов АОЗ (СОД, КАТ) спустя месяц после начала фармакотерапии оказались достоверно ниже в группе пациентов по сравнению с группой контроля. Выявленная закономерность сохранялась как при сравнительном анализе общих показателей группы пациентов и контрольной группы доноров, так и при парном

сравнении мужчин и женщин этих групп. Не было обнаружено связи между уровнем пролактина, который был повышен у 80 % больных, и основными показателями ПОЛ и активностью ферментов АОЗ. Выявлена положительная корреляция между уровнем пролактина и выраженностью акатизии. У 5,6 % больных был диагностирован гипотиреоз, а также обнаружена корреляция между уровнем ТТГ и индексом Клейна (характеризует общую степень окисленности липидов). Согласно полученным результатам установлено:

- в рамках созданной биологической модели ЭПР можно выделить два клинически идентичных, но биохимически гетерогенных типа ДН: обусловленный блокадой D₂-рецепторов в области стрiatума, второй — вызванный синергическим действием блокады дофамин- и глутаматергических рецепторов;
- двигательные нарушения (тремор), являясь клиническим маркером блокады ДЭ системы, косвенно свидетельствуя о выраженности ОС, могут быть показанием для назначения АО-терапии;
- выявлены существенные различия в состоянии про- и антиоксидантных систем у здоровых добровольцев и больных параноидной шизофренией;
- полученные в рамках исследования данные не свидетельствуют о наличии существенных различий между антипсихотиками первой и второй генераций во влиянии на состояние про- и антиоксидантных систем у пациентов с больных параноидной шизофренией. Обнаружены новые взаимосвязи антипсихотической терапии больных параноидной шизофренией с развитием нейроэндокринной дисфункции, и подтверждено отсутствие влияния гиперпролактинемии на развитие оксидативного стресса.

Заключение

Таким образом, современные данные литературы о проявлениях ОС у больных шизофренией в сочетании с результатами проведенного исследо-

вания позволяют сделать вывод, что как и само развитие шизофренического процесса, так и применение антипсихотической терапии могут оказывать существенное влияние на процессы радикалообразования. Резкое повышение свободнорадикальных процессов коррелирует с острой течением, и окислительный статус относительно нормализуется параллельно с редукцией продуктивной симптоматики. В то же время, учитывая, что эти же показатели сохраняются устойчиво повышенными и в ремиссии у пациентов с длительным анамнезом заболевания, позволяет думать о кумулятивном характере нарушений. Учитывая несомненный вклад свободнорадикальных процессов в развитие патогенеза шизофрении, а также отсутствие единого мнения относительно характера изменений показателей ОС ввиду разнящихся результатов исследований, становится очевидной необходимость дальнейшего изучения данного вопроса. Не менее важным остается поиск вариантов более эффективной полифункциональной антиоксидантной терапии, которая может быть рекомендована к использованию в структуре лечения заболевания дополнительно к антипсихотическим препаратам.

Список литературы

1. Болевич С. Б., Малыгин В. А., Силина Е. В., Орлов В. А. Свободнорадикальные процессы и их коррекция при шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. — 2013. — Т. 3. — С. 33–38.
2. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. СПб: Издательство Медицинская пресса, 2006. С: 113–135.
3. Иванов М. В., Дубинина Е. Е., Незнанов Н. Г., Михайлова В. А. Окислительный стресс в психиатрии и неврологии. СПб.: ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева». — 2016. — С. 59–75.
4. Насырова Р. Ф., Иванов М. В., Незнанов Н. Г. Введение в психофармакогенику. — СПб: Издательский центр СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева. — 2015. — С. 95–97.
5. Шаповалов Д. Л. Применение мексидола и его комбинации с декстраном 40 для коррекции негативных симптомов и нейрокогнитивного дефицита у пациентов с параноидной шизофренией. Мексидол в клинике и эксперименте (по материалам II Научно-практической олимпиады). Приложение 1 к журналу

«Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2012 год. М.: Издательство РАМН, 2012.

6. Bošković M., Vovk T., Kores Plesničar B., Grabnar I. Oxidative Stress in Schizophrenia. // *Curr Neuropsychopharmacol.* — 2011. — Vol. 9 (2). — P. 301–312.
7. Demirci K., Özçankaya R., Yılmaz H., Yiğit A., Uğuz A., Karakuş K., Demirdaş A., Akpınar A. Paliperidone regulates intracellular redox system in rat brain: Role of purine mechanism // *Redox Rep.* — 2015. — Vol. 20(4). — P. 170–6.
8. Dietrich-Muszalska A., Kontek B., Raab-Jabłońska J. Quetiapine, Olanzapine and Haloperidol Affect Human Plasma Lipid Peroxidation in vitro // *Neuropsychobiology.* — 2011. — Vol. 63. — P. 197–201.
9. Fregonesi Brinhof F., Coneglian de Farias C., Landucci Bonifácio K., Higachi L., Casagrande R., Gastaldello Moreira E., Sabbatini Barbosa D. Clozapine and olanzapine are better antioxidants than haloperidol, quetiapine, risperidone and ziprasidone in in vitro models // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* — 2016. — Vol. 81. — P. 411–415.
10. Koga M., et al. Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis // *Schizophrenia Res.* — 2015. — Vol. 176 (1). — P. 52–71.
11. Kriisa K., Haring L., Vasar E., Koido K., Jano S., Vasar V., Zilmer K., Zilmer M. Antipsychotic Treatment Reduces Indices of Oxidative Stress in First-Episode Psychosis Patients // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Volume 2016 (2016), Article ID 9616593. — P. 1–7.
12. Magalhães P. V., Dean O., Andreazza A. C., Berk M., Kapczinski F. Antioxidant treatments for schizophrenia // *The Cochrane Library.* — 2011. — I. 1. — P. 1–10.
13. Noto C., Ota V., Gadelha A., Noto M., Barbosa D., Bonifácio K., Nunes S., Cordeiro Q., Belangero S., Bressan R., Maes M., Brietzke E. Oxidative stress in drug naïve first episode psychosis and antioxidant effects of risperidone // *J Psychiatr Res.* — 2015. — Vol. 68. — P. 210–6.
14. Raffa M., Atig F., Mhalla A., Kerkeni A., Mechri A. Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naïve first-episode schizophrenic patients // *BMC Psychiatry.* — 2011. — Vol. 11. — P. 124.
15. Reyazuddin M., Azmi S. A., Islam N., Rizvi A. Oxidative stress and level of antioxidant enzymes in drug-naïve schizophrenics // *Indian J Psychiatry.* — 2014. — Vol. 56 (4). — P. 344–349.
16. Sadowska-Bartosch I., Galiniak S., Bartosz G., Zuberek M., Grzelak A., Dietrich-Muszalska A. Antioxidant properties of atypical antipsychotic drugs used in the treatment of schizophrenia // *Schizophrenia Res.* — 2016. — Vol. 176. — Issues 2–3. — P. 245–251.
17. Zhang X., Chen D., Tan Y., Tan S., Wang Z., Yang F., Okusaga O., Zunta-Soares G., Soares J. The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia. // *Psychoneuroendocrinology.* — 2015. — Vol. 51. — P. 201–8.
18. Zhang X., Zhou D., Shen Y., Zhang P., Zhang W., Liang J., Chen D., Xiu M., Kosten T., Kosten T. Effects of risperidone and haloperidol on superoxide dismutase and nitric oxide in schizophrenia // *Neuropharmacology.* — 2012. — Vol. 62 (5–6). — P. 1928–34.



XIV

www.veinconference.paininfo.ru

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6



Вейновские ЧТЕНИЯ

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

8–10 февраля
2018

Тезисы молодых ученых

14-й конференции «Вейновские чтения», посвященной памяти А. М. Вейна

Москва 8-10 февраля 2018 года

Наличие СОАС оказывает протективный характер на структуру сна больных инсомнией

А. М. Абдуллаева, Т. И. Кирия, М. Г. Полуэктов

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

Актуальность. Наиболее распространенными расстройствами сна являются инсомния и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Показано, что эти состояния приводят к грубому нарушению как субъективно оцениваемых, так и объективных показателей сна. Они часто сочетаются (29–67%). Неизвестно, приводит ли такое сочетание к усилению симптомов обоих заболеваний или реализуется каким-то другим образом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ протоколов полисомнографических исследований пациентов, обратившихся по поводу инсомнии или СОАС (193 человека, 112 мужчин [57,7%], 82 женщины [42,3%], средний возраст $48,5 \pm 14,1$ года). Затем больные были разделены на группы с хронической инсомнией (ИНС) (62 человека), СОАС (А) (80 человек), и сочетанием этих состояний (ИНС + СОАС) (50 человек). Показатели сна оценивались согласно критериям AASM 2005–2012. Данные тестирования включали анкеты субъективной оценки сна, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, скрининга апноэ сна, Эпвортской шкалы сонливости. Статистический анализ проводился с использованием дисперсионного анализа ANOVA, за критерий достоверности отличий принималось значение $p < 0,05$.

Результаты. Анализ показателей макроструктуры сна выявил наличие статистически достоверных отличий в упомянутых группах по показателям общего времени сна ($5,6 \pm 1,6$; $6,4 \pm 1,5$ и $6,2 \pm 1,7$ часа соответственно), эффективности сна ($63,0 \pm 20,0$; $73,3 \pm 16,7$ и $71,1 \pm 15,5\%$), времени засыпания ($52,6 \pm 47,1$; $26,3 \pm 24,0$ и $36,6 \pm 46,0$ минуты), продолжительности 2-й стадии сна ($204,7 \pm 68,2$; $254,0 \pm 79,4$ и $244,4 \pm 61,1$ минуты), латентности 2-й стадии сна ($65,6 \pm 152,0$; $24,9 \pm 25,9$ и $32,7 \pm 44,5$ минуты) и латентности фазы быстрого сна ($188,7 \pm 81,9$; $155,3 \pm 77,3$ и $157,1 \pm 84,8$ минуты). При этом в наибольшей степени эти показатели сна были изменены в сторону ухудшения у больных инсомнией, а в наименьшей — в группе СОАС. Показатель тревоги оказался наиболее высоким у больных инсомнией ($8,9 \pm 4,8$ балла), менее высоким — при сочетании инсомнии с СОАС ($8,0 \pm 4,8$) и максимально низким — у больных СОАС ($5,5 \pm 4,2$). Такое же соотношение отмечалось и для значений шкалы оценки сна: наиболее низким оно было у больных инсомнией ($15,4 \pm 4,6$), наиболее высоким — при СОАС ($19,0 \pm 3,9$).

Заключение. Сочетание инсомнии с обструктивным апноэ сна характеризуется менее выраженными нарушениями

структуры сна по сравнению с больными инсомнией, что сопровождается уменьшением выраженности проявлений инсомнии и снижением уровня тревоги.

Структура когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга старческого возраста

В. Н. Абрамова

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Актуальность. В современной популяции с каждым годом увеличивается доля лиц пожилого и старческого возраста, и возрастает заболеваемость хронической цереброваскулярной патологией, в частности, хронической ишемией головного мозга (ХИГМ). В связи с чем возрастает актуальность изучения клинических проявлений и методов лечения ХИГМ в данной возрастной группе.

Материалы и методы. Обследовано 106 пациентов в возрасте от 75 до 95 лет с верифицированным диагнозом ХИГМ 2-й и 3-й стадий, длительность заболевания $15,5 \pm 0,8$ года. Все пациенты были разделены на группы: № 1 — пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе ($n = 52$, средний возраст $81,7 \pm 0,6$), № 2 — без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе ($n = 54$, средний возраст $82,3 \pm 0,7$). В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, гематологическими и онкологическими заболеваниями, перенесшие травмы и воспалительные заболевания ЦНС. Всем пациентам проводилось исследование когнитивного статуса с использованием Монреальской шкалы (MoCa), батареи тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), теста рисования часов, пробы Шульте, оценивался балл ишемии Хачинского. Статистическая обработка проводилась с использованием IBM SPSS Statistics 22.0, рассчитывался t-критерий Стьюдента, результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В группе 2 средний балл MoCa оказался статистически значимо выше ($16,09 \pm 0,7$ и $19,2 \pm 0,5$; $p < 0,001$). То же самое касается результатов субтестов «Пять слов» ($0,7 \pm 0,1$ и $1,09 \pm 0,1$; $p < 0,01$) и «Счет» ($3,1 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,1$; $p < 0,01$). Средний балл БТЛД также был статистически значимо выше в группе 2 ($9,0 \pm 0,2$ и $7,8 \pm 0,3$; $p < 0,01$). Статистически значимых различий между группами при выполнении пробы Шульте ($90,2 \pm 5,5$ и $77,6 \pm 4,7$ — результаты для группы 1 и 2, $p > 0,05$) и теста рисования часов ($6,0 \pm 0,2$ и $6,5 \pm 0,2$ — результат для групп 1 и 2, $p > 0,05$) не выявлено. Балл ишемии Хачинского был выше в группе 1 ($10,6 \pm 0,2$ и $7,7 \pm 0,1$; $p < 0,001$).

Заключение. Более выраженные когнитивные нарушения у пациентов с инсультом в анамнезе связаны с большей подверженностью таких пациентов развитию деменции и, вероятнее, с более выраженными структурными изменениями вещества головного мозга. Пациенты, не имеющие инсульта в анамнезе, в данной возрастной группе могут иметь сложный профиль когнитивных нарушений (сосудистый и дегенеративный), что следует учитывать при планировании комплексной терапии у таких пациентов.

Современные высокотехнологичные методы реабилитации и абилитации пациентов с периферическими парезами

О. И. Агаркова

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

Актуальность. Периферические пара- и монопарезы верхних конечностей могут быть следствием большого количества факторов: наследственные заболевания (например, спинальная амиотрофия Вердника-Гофмана, миодистрофия Дюшена, Ландузи-Дежерина и пр.), травматическое поражение, в том числе акушерский парез Эрба-Дюшена, токсическое воздействие и прочее. Данные состояния в первую очередь приводят к снижению качества жизни пациентов, возможности к самообслуживанию и к инвалидизации. На современном этапе лечение пациентов должно осуществляться мультидисциплинарной бригадой специалистов. Особенное внимание уделяется методам абилитации и реабилитации пациентов.

Материалы и методы. Нами были проанализированы 6 пациентов с миодистрофией Дюшена, 2 пациента с миопатией Ландузи-Дежерина и 1 пациент с болезнью двигательного нейрона. Все пациенты имели выраженный периферический верхний парез. Каждому пациенту был изготовлен корсет (жакет) с экзоскелетом ЭКЗАР. Аппарат является высокотехнологичным методом абилитации и реабилитации. ЭКЗАР — уникальная разработка кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ВолгГМУ. Пациенты имели умеренную и выраженную кифосколиотическую деформацию позвоночника.

Результаты. Объем активных движений на исходном этапе был значительно снижен: движение в плечевом суставе во фронтальной и сагиттальной плоскостях было возможно от 15 до 30 градусов, сгибание в локтевом суставе не более чем на 150 ± 5 градусов. Все пациенты нуждались в постоянной помощи при самообслуживании. Уже после первого применения ЭКЗАР был достигнут выраженный положительный эффект за счет значительного увеличения объема активных движений. Движение в плечевом суставе во фронтальной и сагиттальной плоскостях стало возможным на 90 ± 15 градусов, сгибание в локтевом суставе не более чем на 80 ± 5 градусов. Пациенту давали нагрузку с постепенным ее увеличением. Больным рекомендовано осуществить подъем конечностей на высоту, соответствующую 160 градусам, постепенно в течение 3–4 месяцев.

Заключение. Можно сделать вывод, о положительном эффекте от применения экзоскелета ЭКЗАР при

периферических парезах верхних конечностей. Аппарат предотвращает формирование контрактур суставов и увеличивает двигательную активность, тем самым значительно повышает качество жизни пациентов.

Тревожно-депрессивный синдром у женщин репродуктивного возраста с варикозной болезнью вен малого таза

С. М. Амирханова, Ф. Х. Абасов, С. С. Айдаев,
А. А. Шелеско, О. А. Махачев

ГБУ РД НКО «Дагестанский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии», г. Махачкала

Актуальность. Одной из причин развития ХТБ является варикозная трансформация вен таза (10–15%). При синдроме ХТБ женщины предъявляют жалобы на повышенную раздражительность, нарушение сна, подавленное настроение, вплоть до развития депрессивных, тревожных, ипохондрических реакций.

Материалы и методы. С мая 2015 года обследовано свыше 4000 пациенток с варикозной трансформацией вен нижних конечностей. Всем больным выполнялось УЗИ вен нижних конечностей, УЗИ вен малого таза и в 82% подтвердили наличие варикозного расширения вен малого таза. Выполнено 146 ангиографических исследований, по результатам которых рефлюкс по яичниковой вене обнаружен в 86%, у 4% — двухстороннее поражение и 10% без патологии. Медиана возраста больных 40 лет. Все пациентки обследованы специалистами по системе UPOINT и оценены неврологом по шкалам ВАШ, Освестри и DN4, Бека, Гамильтона, Спилберга, HADS. По ВАШ, в 20,5% отсутствовал болевой синдром, боль до 4 баллов выявлена у 55,4%, болевой синдром до 7 баллов в 24% случаях.

Нейропатического компонента болевого синдрома по данным DN4 не выявлено. При оценке по шкале Бека легкая степень в 30%, умеренная — 43,1%, выраженная — 6,8%, тяжелая — 0%, признаков депрессии не выявлено в 19,8% случаев. Результаты по шкале Гамильтона: отсутствует в 20,5%, легкая — 60,2%, умеренная — 19,2% случаев. По шкале Спилберга: низкая — 32,2%, средняя — 43,1%, высокая — 8,9%, отсутствует в 9,6% случаев. По данным HADS: до 7 баллов в 13%, субклинически выраженная — 58,2%, клинически выраженная в 28,7% случаев.

Результаты. Первым этапом 48 пациенткам эмболизирована левая яичниковая вена (в 8% выполнена эмболизация обеих яичниковых вен). Через два месяца после эмболизации яичниковых вен отмечено: снижение болевого синдрома по ВАШ до 1–2 баллов у 80% женщин; уровень астении и тревоги по шкале Спилберга соответствовала низкой степени у 60%; по шкале HADS снижение депрессии до 7 баллов у 65%, уровень субклинически выраженной депрессии снизился до 11%.

Заключение. Новая тактика в лечении заболеваний вен позволяет оказать эффективную и высокотехнологичную помощь женщинам с ХТБ; непосредственные результаты сопровождаются регрессом тревожно-депрессивной симптоматики и улучшением качества жизни.

Диагностические возможности 3D-реконструкции в оценке естественного течения рассеянного склероза

М. А. Андреева

Кафедра нервных и нейрохирургических болезней,
лаборатория информационных технологий НИЧ
Белорусского государственного медицинского
университета, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Стандартом диагностики демиелинизирующего процесса является МРТ с внутривенным контрастным усилением. На сегодняшний день интерпретация получаемых МР-изображений при рутинном исследовании проводится преимущественно визуально. Не будучи подкрепленным цифровыми показателями, заключение строится на субъективном восприятии диагноста и зависит как от его клинического опыта, так и от технических характеристик используемого МРТ-аппарата.

Материалы и методы. Использовались МР-серии пациентов с клинически изолированным синдромом ($n = 7$) и рассеянным склерозом ($n = 8$), полученные при динамическом наблюдении. Серии обрабатывались программно реализованным методом трехмерной реконструкции очаговых образований с использованием метода автоматического захвата очага. Выполнялось построение объемной модели очагов, определяемых в T2W, T2FLAIR и T1W режимах, оценка количества плоскостных и объемных очагов, изменение площади и объема очагов в абсолютных и относительных величинах, измерение средней яркости очагов и сравнительная оценка данных в динамике.

Результаты. Основные несоответствия данных, оцениваемых в динамике, возникают при определении объема и площади очагов при разном масштабировании изображений, а также в определении яркостных характеристик очагов демиелинизации на аппаратах с разными по величине магнитными полями. Математический расчет относительных показателей объема, площади и яркости очагов позволяет преодолевать технические погрешности исследования при оценке очагов демиелинизации в динамике, в т.ч. в нестандартизированных условиях исследования. Использование метода автоматического захвата очага позволяет ускорить процесс выделения очагов в сравнении с методом полуавтоматического сегментирования и оконтуривания, а также уменьшить погрешности при определении количественных показателей очагов. Качество используемых для построения 3D-модели сканов влияет на результаты вычисляемых суммарных показателей количества, объема и площади очагов, что необходимо учитывать при оценке динамики данных показателей. Совместная оценка T2W и T1W компонента демиелинизации при построении 3D-модели позволяет уточнять фазу развития очагов.

Заключение. Требования, предъявляемые для мониторинга пациентов с рассеянным склерозом, лимитированы техническими возможностями МРТ-аппарата и особенностями субъективного восприятия человека. Применение цифровых методов анализа для преодоления порога визуального восприятия человека может улучшить оценку имеющихся данных и увеличить достоверность заключения эксперта.

Ишемические инсульты у детей Белгородской области

И. С. Белозерова, Г. В. Калмыкова

Медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород

Актуальность. По данным Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry, частота ишемических инсультов у детей — 2,7 случая на 100 000 в год, по данным National Hospital Discharge Survey — до 7,8 на 100 000 в год. Летальность у детей 7–28 %, общая смертность — 0,6 случая на 100 000 детей в год. При этом 10–15 % детей погибают в течение острого периода, около 60–70 % детей, перенесших церебральный инфаркт, имеют стойкий неврологический дефицит.

Цель исследования: изучить распространенность ишемических инсультов у детей в Белгородской области, их причины, течение, исходы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ девяти историй болезни детей с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу» в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении ДОКБ г. Белгорода за период с 2015 по 2017 год.

Результаты. По этиологии ишемического инсульта пациенты распределились следующим образом: у 4 (44,4 %) — генетический вариант гипергомоцистеинемии, гиперфибриногенемии, 1 (11,1 %) ребенок с болезнью Моя-Моя, у 1 (11,1 %) ишемический инсульт возник на фоне ВПС после проведения хирургической операции, у 3 (33,3 %) — тромбоз. Полученные показатели соответствуют литературным данным. При сопоставлении клинической картины, данных нейровизуализации выявлено: у 6 (66,7 %) пациентов ОНМК возникло в бассейне левой средней мозговой артерии, в бассейне правой — у 3 (33,3 %). На фоне лечения наблюдалось улучшение состояния здоровья пациентов, уменьшение неврологического дефицита. Значительный регресс неврологического дефицита после инсульта отмечен у 3 (33,3 %) детей. Показатели соответствуют литературным данным.

Заключение. ОНМК с развитием ишемического инсульта в большинстве случаев вызвано церебральными артериопатиями. Механизм развития инсульта-гиперкоагуляция и внутрисосудистое тромбообразование, выявлено влияние генетических факторов, гипергомоцистеинемии, гиперфибриногенемии.

О связи модели семейных взаимоотношений в детстве с восприятием боли в зрелом возрасте

Н. В. Ващенко, М. В. Чурюканов

Клиника нервных болезней имени А. Я. Кожевникова
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова
(Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. В составе хронической боли у пациентов имеются аффективный и когнитивный компоненты, способные влиять на человека, обуславливая модель болевого поведения, которая, в свою очередь, ведет к закреплению

и персистированию боли, замыкая порочный круг и приводя к дезадаптации больного. Большинство исследований когнитивного компонента направлены на изучение связи субъективного восприятия и текущего психологического состояния пациента, однако на восприятие боли также оказывает влияние и личный жизненный опыт. Поведенческая модель формируется при первом столкновении с болью в детстве, и в этот период наибольшее влияние на этот процесс оказывает окружение ребенка, в первую очередь его семья. Таким образом, при различных вариантах семейных взаимоотношений возможно развитие неодинаковых моделей восприятия боли и копинг-стратегий.

Материалы и методы. Обследовано 35 пациентов с диагнозом «хроническая головная боль напряжения» (ХГБН) (26 женщин, 9 мужчин, возраст $45,5 \pm 16,6$ года). В группу сравнения ($n = 35$) включены сопоставимые по возрасту и полу люди без хронической боли в анамнезе. Были проведены сбор анамнеза, неврологический осмотр, тензоалгометрия мышц головы и шеи. Оценка интенсивности боли проводилась по визуальной аналоговой шкале (Huskisson E. C., 1974). Для оценки модели семейных отношений в детстве использовался ретроспективный опросник Parental Bonding Instrument (Parker G., 1979).

Результаты. Согласно данным осмотра, у 27 из 35 пациентов с ХГБН имелось напряжение перикраниальных мышц, которое не было выявлено в группе сравнения. Пациенты с ХГБН в детстве статистически значимо ($p < 0,01$) чаще по сравнению с контрольной группой подвергались гиперопеке со стороны матери (28 против 11). Пациенты, чьи родители часто жаловались на боль, чаще страдали от ХГБН: у 22 пациентов с ХГБН родители имели хронический болевой анамнез, в группе сравнения — у 8 человек ($p < 0,05$).

Заключение. В семьях, где родители страдают хронической болью и часто упоминают о ней, прослеживается корреляция с частотой развития в будущем у детей хронического болевого синдрома. Согласно опросу, у взрослых пациентов, страдающих ХГБН, в детстве чаще отмечалась модель воспитания в виде гиперпротекции со стороны матери, что может ассоциироваться с формированием поведенческой модели восприятия боли, приводящей к хроническому болевому синдрому.

Хроническая боль в спине и коморбидная патология

И. А. Вышлова

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

Актуальность. Исходя из результатов доступных научных исследований, можно предположить, что хроническая скелетно-мышечная боль связана с расстройством метаболизма глюкозы и липидов, то есть с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, артериальной гипертензией (АГ). Из современных гипотез можно упомянуть роль прямого гликирования (посттрансляционная модификация, отличная от ферментативного гликозилирования) белков, которое может лежать в основе

общего патофизиологического механизма хронической скелетно-мышечной боли и метаболических факторов риска. В связи с чем была поставлена **цель исследования**: выявить сочетание хронических болевых синдромов в нижней части спины (БНС) с различными коморбидными состояниями: ожирением, сахарным диабетом, атеросклерозом, артериальной гипертензией для уточнения возможных патогенетических механизмов их развития и взаимовлияния.

Материалы и методы. Исследование включало 3922 пациента с хронической БНС за 2015–2016 годы. На основании клинических и эпидемиологических данных проводился анализ наличия сопутствующих коморбидных состояний: ожирения, сахарного диабета, атеросклероза, АГ.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $57,1 \pm 16,5$ года, мужчин — 42%, женщин — 58%, большинство пациентов были пенсионерами. Средняя длительность болевого синдрома составила $7,2 \pm 6,6$ года. Дислипидемия выявлена у 50% пациентов, избыточная масса тела у 18%, ожирение у 24%, сахарный диабет у 3%, патология щитовидной железы у 2,5%, АГ у 45% пациентов. Распространенность изучаемой коморбидной патологии у пациентов с хронической БНС была достоверно выше, чем у здоровых.

Заключение. Изолированно боль в спине, особенно у пациентов пожилого возраста, встречается крайне редко, что диктует необходимость обращать внимание на сопутствующую коморбидную патологию для выбора оптимальной тактики диагностики и лечебно-реабилитационных подходов. Ряд гипотез предполагают существование так называемого воспалительного фенотипа, проявляющегося склонностью к депрессии и совокупностью других признаков, включая хроническую боль, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и ожирение. Можно предположить, что при различных метаболических нарушениях запускается и поддерживается процесс демиелинизации, что усугубляет хронический болевой синдром.

Ферменты оксидантного стресса как биомаркеры болезни Паркинсона

М. А. Гельпей, Х. М. Муталиева, Н. С. Исачкина, О. С. Оксенюк, З. А. Гончарова, Т. С. Колмакова

Кафедра медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Актуальность. Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанием моторных и немоторных симптомов. На сегодняшний день немоторные симптомы рассматриваются как прогностический фактор БП, опережающий появление двигательных расстройств более чем на 10 лет. В настоящее время большое внимание уделяется поиску лабораторных диагностических тестов БП, которые можно будет использовать в качестве скрининговых. Принимая во внимание генетическую, клиническую и патофизиологическую гетерогенность заболевания, имеет смысл уходить от концепции поиска единственного лабораторного биомаркера БП и ставить цель построить панель из тщательно валидизированных маркеров для разных

фенотипических характеристик болезни, и, возможно, показатели оксидативного стресса займут должное место в такой диагностической панели.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе неврологического центра клиники ФГБОУ ВО РостГМУ в период с 2015 по 2017 год и включало 32 пациента основной группы (мужчин — 14) и 21 пациента в качестве группы контроля. Был произведен забор крови для оценки про- и антиоксидантного статуса организма (ОАА и ОАА): определение активности каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови спектрофотометрическим методом. Для статистической обработки использовались программы Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение. Медиана (М) концентрации СОД у больных 43,0 ммоль/л отличалась от группы контроля 20,36 ммоль/л. Концентрация СОД в сыворотке крови больных колебалась от 30,55 до 76,18 ммоль/л. МДА — от 5,45 до 9,66 ммоль/л (М = 7,5 ммоль/л); каталаза — от 25,21 до 69,56 ммоль/л (М = 42,59 ммоль/л); ОАА — от 29,0 до 65,04 ммоль/л (М = 48,39 ммоль/л); ООА — от 38,25 до 78,53 ммоль/л (М = 61,54 ммоль/л). Пациенты с БП были разделены на две группы с ранней и поздней стадиями заболевания. Показатели активности ОАА, ООА, СОД, каталазы, у пациентов с ранней стадией БП достоверно отличались от показателей контрольной группы ($U = 50$; $U = 10,5$; $U = 43,5$; $U = 62$; $p = 0,01$ соответственно). На поздней стадии были получены различия только ОАА ($U = 10$; $p = 0,01$).

Заключение. Очевидно, что снижение окислительной активности могло бы затормозить процесс развития заболевания. Концепция относительно роли оксидантного стресса в патохимических механизмах нейронального повреждения при БП определяет один из путей ее патогенетической терапии антиоксидантами.

Оценка эффективности хирургической декомпрессии срединного нерва при синдроме запястного канала у пациентов с различными стадиями заболевания

А. С. Гильвег, В. А. Парфенов, Г. Ю. Евзиков

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

Актуальность. Существуют два основных метода лечения при синдроме запястного канала (СЗК) — консервативный и хирургический. Декомпрессия срединного нерва — единственный вид лечения, изменяющий течение заболевания. Широко распространено мнение, что на поздних стадиях заболевания хирургическое лечение может оказаться неэффективным.

Цель исследования: сравнить результаты декомпрессии срединного нерва при СЗК у пациентов с умеренным и тяжелым течением заболевания по данным нейрофизиологического обследования.

Материалы и методы. В исследование вошли 45 пациентов (28 женщин и 7 мужчин в возрасте 36–80 лет, средний возраст 62,3 года) с диагнозом СЗК. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степе-

ни выраженности электрофизиологических нарушений по данным ЭНМГ. Средняя степень нарушений устанавливалась при снижении скорости распространения возбуждения по чувствительным волокнам срединного нерва и увеличении резидуальной латентности. Тяжелая степень нарушений устанавливалась при отсутствии ответа с чувствительных волокон срединного нерва и увеличении резидуальной латентности. В 1-ю группу со средней степенью нарушений вошли 23 пациента, во 2-ю группу с тяжелой степенью нарушений — 22 пациента. Проводилось анкетирование пациентов накануне операции и через три месяца после по Бостонскому опроснику (ВСТQ), который состоит из двух шкал (тяжесть симптомов и функциональный дефицит). Среднее количество баллов до проведения операции по шкалам в 1-й группе составило 30,72 и 21,28 балла, во 2-й группе — 31,18 и 22 балла. Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и составила в 1-й группе — 8,05 балла, во 2-й группе — 7,92 балла. Всем пациентам проведена хирургическая декомпрессия срединного нерва на уровне запястья.

Результаты. Через три месяца после операции средние показатели по опроснику ВСТQ снизились в 1-й группе до 15,58 и 15,52 балла, во 2-й группе до 16,5 и 15,22 балла. Болевой синдром по ВАШ в 1-й группе снизился до 2,5 балла, во 2-й группе до 2,2 балла.

Заключение. Значительное уменьшение симптомов заболевания отмечено у большинства пациентов в обеих группах наблюдения. Обе группы сравнения были сходны и не имели достоверных различий между собой по показателям опросника ВСТQ и ВАШ до проведения операции, а также через три месяца после лечения. Декомпрессия срединного нерва — эффективный метод, который может быть рекомендован пациентам с тяжелой степенью электрофизиологических нарушений.

Динамика когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии

А. С. Горовая, А. В. Фещенко, Н. Н. Усова

УО «Гомельский государственный медицинский университет» г. Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) достоверно снижает риск развития инфаркта головного мозга у пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, однако вопрос о влиянии КЭАЭ на нейропсихологические функции остается недостаточно изученным.

Материалы и методы. Обследованы 17 пациентов, перенесших КЭАЭ и 14 пациентов контрольной группы, которым проводились реконструктивные операции на артериях нижних конечностей. Оценка когнитивных функций проводилась до и на 5–7-е сутки после операции с помощью тестов Mini Mental State Examination (MMSE) и Frontal Assessment Battery (FAB). У всех пациентов взято информированное согласие на проведение обследования. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены

в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Показатели в динамике сравнивались с помощью теста Вилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты. У всех пациентов анализируемой группы был диагностирован облитерирующий атеросклероз сосудов шеи, сопровождающийся хронической недостаточностью мозгового кровообращения. В результате нейропсихологического тестирования в группе пациентов, перенесших КЭАЭ, значения теста MMSE до операции были равны 28,0 [26,0; 29,0] балла, а после значительно улучшились и составили 29,0 [28,0; 30,0] балла; $p=0,007$. В группе контроля значения теста MMSE до операции составили 27 [26,0; 28,0] балла, после операции не было выявлено тенденции к улучшению — 27,0 [26,0; 28,0] балла; $p=0,7$. Показатели FAB-теста в группе пациентов, перенесших КЭАЭ, до операции составили 15,0 [14,0; 16,0] балла, а после хирургического лечения — 15,0 [15,0; 17,0]; $p=0,005$. В группе контроля значения теста FAB до операции оценивались в 15,0 [13,0; 17,0] балла, а после — в 16,0 [14,0; 17,0] балла; $p=0,26$.

Заключение. Значимое улучшение когнитивных функций у пациентов с атеросклерозом экстрацеребральных артерий после выполненной каротидной эндартерэктомии наблюдается уже в раннем послеоперационном периоде.

Метод определения риска развития и выявления цервикогенной головной боли

А. А. Друшлякова

Кафедра неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Актуальность. На сегодняшний день доля цервикогенной головной боли (ЦГБ) среди всех хронических и рецидивирующих головных болей составляет до 20 %. Поэтому стала необходимостью разработка и верификация клинически доступного и оптимального количественного способа дифференциальной диагностики ЦГБ с использованием методики субъективного шкалирования.

Материалы и методы. Для разработки метода было применено экспертное оценивание, особенностями которого стали заочность, многоуровневость, анонимность. Разработанный метод субъективного шкалирования по выявлению признаков ЦГБ был предоставлен группе квалифицированных экспертов экстерриториально. Эксперты оценили, достаточно ли информации содержат вопросы, исключили малоинформативные вопросы, определили необходимость выявления дополнительных аспектов, распределили вопросы по значимости. На основании квалифицированных суждений, а также с помощью статистических методов ранжирования нами была сформирована анкета субъективной оценки наличия и степени выраженности ЦГБ. На втором этапе вопросник был вновь предоставлен экспертам, которые повторно оценили степень соответствия изначально поставленной задаче, откорректировали содержание и последовательность вопросов. Согласованность мнений экспертов по вопросам

была подтверждена множественным коэффициентом корреляции (по методу Кендалла). Он составил 7,35. Вопросник был откорректирован. Итоговый вариант вопросника еще раз был предоставлен для экспертной оценки. На данном этапе мы получили согласованное мнение экспертов и рекомендации к практическому применению.

Результаты. Разработан метод комплексного выявления признаков цервикогенной головной боли, состоящий из вопросов, имеющих ранжированную степень значимости для количественной оценки наличия и степени выраженности признаков цервикогенной головной боли.

Заключение. Разработанный нами вопросник применим как в клинической практике врача, так и научной деятельности. Вопросник предполагает выявление риска развития цервикогенной головной боли, помогает в дифференциальной диагностике ЦГБ, что необходимо для построения плана дальнейшего обследования и лечения пациента с головной болью. Данный вопросник также позволяет контролировать динамику заболевания в процессе лечения.

Особенности зрительных вызванных потенциалов у детей с церебральным параличом

В. В. Дульнев

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «КДБ № 2», Центр детской неврологии и медицинской реабилитации; г. Тверь

Актуальность. Неотъемлемой частью обследования детей с детским церебральным параличом (ДЦП) является оценка их функционального статуса, базирующегося на шкале больших моторных функций (Gross Motor Function Classification Scale, GMFCS). Распространенность нейроофтальмологических нарушений у подобных пациентов достигает 60 %. Регистрация и анализ зрительных вызванных потенциалов на вспышку (вЗВП) позволяет оценить расстройства зрительной афферентации на всех ее уровнях.

Цель настоящего исследования — изучение особенностей вЗВП у детей с ДЦП. Задачи работы: 1) сравнение латентности основных компонентов вЗВП в зависимости от наличия или отсутствия нейроофтальмологических нарушений; 2) исследование взаимосвязи основного коркового пика P2 вЗВП с уровнем двигательного дефицита по шкале GMFCS.

Материалы и методы. На базе Центра детской неврологии и медицинской реабилитации обследованы 42 ребенка с диагнозом ДЦП в возрасте 1–17 лет. В качестве контрольной группы обследованы 17 детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности в возрасте 3–16 лет. Регистрация и анализ вЗВП осуществлялись в соответствии со стандартами Международного сообщества по электрофизиологии зрения в редакции 2016 года. Различия между показателями принимались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Латентность компонента N1 достоверно увеличена у детей с ДЦП как с интактным зрением ($80,13 \pm 9,55$ мс; $p < 0,05$), так и с нарушениями зрения ($92,14 \pm 3,94$ мс; $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($70,81 \pm 2,66$ мс). Показано также статистически значимое увеличение латентности основного коркового пика P2 в исследуемой и контрольной

группах ($134,80 \pm 8,12$ мс и $107,15 \pm 2,33$ мс соответственно; $p < 0,05$) и достоверное удлинение латентности позднего коркового компонента N2 ($196,48 \pm 11,40$ мс и $164,40 \pm 7,40$ мс соответственно; $p < 0,05$). Латентность основного коркового пика P2 у детей с ДЦП составила от $127,9 \pm 7,2$ мс при 1-м уровне GMFCS до $143,43 \pm 16,18$ мс при 5-м уровне; достоверного различия между данными показателями не выявлено.

Заключение. 1) Латентность основных компонентов вЗВП у детей с ДЦП достоверно увеличена в сравнении с группой контроля. 2) Не установлено четкой взаимосвязи между латентностью коркового пика P2 и уровнем GMFCS. 3) Регистрация и анализ вЗВП могут быть использованы для оценки зрительной афферентации у детей с ДЦП и определения их реабилитационного прогноза.

Хроническая тазовая боль. Биомеханические аспекты

В. В. Думцев

Кафедра неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Актуальность. Исследование биомеханики тазового региона является важной составляющей в диагностике изменений двигательного стереотипа у лиц с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ). Известно, что различные скелетно-мышечные болевые синдромы сопровождаются укорочением или удлинением болезненных мышц, что изменяет биомеханику движения региона тела и приводит к значительным перегрузкам мышц-синергистов в ходе выполнения двигательного акта или статичной позы.

Материалы и методы. Обследованы 60 человек в возрасте от 20 до 32 лет, из них 38 женщин и 22 мужчин. Из них у 30 был выставлен диагноз СХТБ, 30 человек не имели диагноза. У всех исследуемых отсутствовали выраженные дегенеративно-дистрофические, воспалительные и травматические поражения позвоночника. Был проведен комплекс исследований: неврологический осмотр, мануально-мышечное тестирование (ММТ), для оценки биомеханических изменений использовался метод визуально-оптической диагностики.

Результаты. Путем ММТ выявлена односторонняя гипотония пояснично-подвздошной (40%), средней ягодичной (35%), запирательной мышцы (22%) и приводящих мышц бедра (20%) у лиц с СХТБ. Кроме того, отмечено одностороннее укорочение пояснично-подвздошной мышцы (30%) квадратной мышцы поясницы (32%), грушевидной мышцы (28%), трапецевидной мышцы (20%). У лиц без СХТБ выявлена гипотония пояснично-подвздошной (20%), средней ягодичной (12%), запирательной мышцы (8%), приводящих мышц бедра (2%) и укорочение пояснично-подвздошной мышцы (10%), квадратной мышцы поясницы (12%), грушевидной мышцы (15%). Среднее отклонение по биарикулярной линии составило $2,1^\circ$ ($p < 0,05$) у лиц с СХТБ и $1,2^\circ$ ($p < 0,05$) у лиц без СХТБ, по бикристалиакальной линии $2,1^\circ$ ($p < 0,05$) у лиц с СХТБ и $1,2^\circ$ ($p < 0,05$) у лиц без СХТБ.

Заключение. Проведенное исследование выявило значимое отклонение показателей биомеханики у лиц с СХТБ по сравнению с лицами без СХТБ. Чаще всего встречались следующие варианты изменения биомеханики у лиц с СХТБ, обусловленные изменением тонусно-силового баланса мышц: переднее и заднее отклонение таза, скрученный и косой таз, сколиотическая деформация позвоночника, функциональное укорочение, ротация кнаружи или кнутри одной из нижних конечностей. Учет биомеханических перестроек, сопровождающих СХТБ, может дать новые возможности для диагностики и лечения данного заболевания.

Остеопатическое лечение при болях в нижней части спины у беременных в III триместре

В. А. Животов, Э. М. Нейматов

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

Актуальность. Частота болей в нижней части спины (БНЧС) при беременности в III триместре, по данным разных авторов, колеблется от 56 до 76,6%. При этом существуют лишь единичные исследования, оценивающие эффективность остеопатического лечения БНЧС у беременных. Доказано, что беременных с БНЧС чаще, чем среди женщин, не имеющих ее, наблюдаются преждевременные и запоздалые роды, преждевременное излитие околоплодных вод, патологический прелиминарный период, дискоординация родовых сил, нарушение процесса отделения плаценты, рождение недоношенных, незрелых доношенных и переносных детей, а также интранатальная асфиксия.

Цель нашей работы: оценка эффективности остеопатической коррекции и реабилитации болей в нижней части спины у беременных в III триместре.

Материалы и методы. Исследование проводилось с ноября 2016-го по октябрь 2017 года среди 33 беременных женщин в возрасте 20–38 лет (средний возраст $26,2 \pm 6,7$) при сроке беременности 25–39 недель, обратившихся в отделение патологии беременных Перинатального медицинского центра с жалобами на боли в нижней части спины. Угроза прерывания беременности и другая акушерская патология на момент обращения отсутствовали. Были проведены два сеанса остеопатического лечения с интервалом в две недели. Каждый сеанс длился около 50 минут. Всем испытуемым были проведены тест Роланда-Морриса, оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и фотографирование с четырех сторон в день обращения и через одну неделю после второго сеанса.

Результаты. В конце курса реабилитации у всех 33 (100%) пациенток симптоматика заболевания достоверно уменьшилась, по данным шкалы ВАШ с $5,4 \pm 1,5$ до $2,3 \pm 1,7$ балла ($p < 0,05$). При этом у 19 больных (59,4%) констатировали «исчезновение» болей по шкале ВАШ, а также у всех пациенток улучшился постуральный баланс по данным фотографирования. У всех 33 пациенток (100%) достоверно улучшилась симптоматика по анкете Роланда-Морриса, количество баллов снизилось с $8,3 \pm 1,8$ до $3,5 \pm 1,6$ ($p < 0,05$).

По клиническим данным, лечение уменьшало функциональные блокады суставов позвоночника, восстанавливало его активность и эластические свойства фасций и улучшало поструральные характеристики пациенток.

Заключение. Метод остеопатической коррекции эффективен для консервативного лечения беременных женщин с БНЧС. Эффективность метода позволяют рекомендовать его в лечебных и реабилитационных медицинских учреждениях как амбулаторного, так и стационарного профиля для оказания комплексной помощи пациенткам с данной неврологической патологией при беременности.

Изучение возможности регресса грыж межпозвоночных дисков при длительном консервативном ведении пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

М. А. Иванова

Клиника нервных болезней имени А. Я. Кожевникова
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова
(Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Дискогенная радикулопатия сопровождается интенсивным болевым синдромом, значимым снижением качества жизни. Возможно хирургическое и консервативное лечение, описаны случаи уменьшения грыжи диска. Однако закономерности регресса грыж и его соотношение с клиническими изменениями изучены недостаточно.

Материалы и методы. Динамическое наблюдение группы пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией ($n = 33$; 15 мужчин, 18 женщин; средний возраст — $38,3 \pm 2,1$ года) на фоне консервативного лечения с использованием эпидурального введения стероидов с местными анестетиками. Для динамического наблюдения применялись: цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ) интенсивности боли, опросник нарушения функционального статуса Освестри, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала качества жизни SF-12. Повторная оценка проводилась через шесть месяцев.

Результаты. На фоне лечения наблюдалось снижение средней интенсивности боли в спине по ЦРШ с 6,27 до 2,00 балла через 7–14 дней, через шесть месяцев — до 0,91 балла (на 85,5%; $p < 0,01$ по сравнению с исходным). Было отмечено уменьшение средней интенсивности боли в ноге: с 6,94 до 2,70 балла в краткосрочном периоде, через шесть месяцев — до 0,67 балла (на 90,3%; $p < 0,01$). Показано снижение степени нарушения функционального статуса: до лечения индекс Освестри составлял 59,27%, через 7–14 дней — 25,14%, через шесть месяцев — 9,63% (на 83,8%; $p < 0,01$). При наблюдении в течение шести месяцев отмечалось значимое уменьшение выраженности психоэмоциональных расстройств: показатели тревоги снизились с 7,61 до 1,94; депрессии — с 6,45 до 0,94 ($p < 0,01$). Улучшились показатели качества жизни: физический компонент здоровья — с 29,23 до 47,57, психологический — с 42,67 до 55,97 ($p < 0,01$). За время наблюдения было отмечено девять случаев регресса грыж дисков — крупных экструзий и секвестраций (в среднем 11,1 мм). Наблюдалось уменьшение размера грыжи на 50% и более.

Заключение. Консервативная терапия позволяет существенно улучшить состояние пациентов уже через 7–14 дней, положительный эффект сохраняется в течение более шести месяцев, что связано как с естественным регрессом грыжи диска, так и с уменьшением воспалительного процесса. Регресс грыжи диска, вероятно, обусловлен аутоиммунными реакциями, а клиническое улучшение, которое опережает регресс грыжи, связывается с уменьшением сопутствующих воспалительных изменений.

Роль коррекции гипогонадизма в лечении хронической неспецифической боли в спине у мужчин

Р. Р. Ильясов

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

Актуальность. Хроническая боль оказывает значимое влияние на экономику здравоохранения за счет прямых и непрямых экономических потерь. Обеспечение оптимального лечения пациентов с хронической болью становится наиболее приоритетной задачей. С целью повышения качества и эффективности противоболевой терапии необходима тактика индивидуального подхода в медицине боли, в том числе с учетом различий в уровне половых гормонов.

Цель исследования: оценка взаимосвязи уровня общего тестостерона в крови с наличием и степенью выраженности болевого синдрома у пациентов мужского пола; оценка роли половых гормонов (препаратов тестостерона и хорионического гонадотропина) в лечении болевого синдрома у пациентов мужского пола с андрогенодефицитом и сопутствующей хронической неспецифической болью в спине.

Материалы и методы. Обследованы 68 пациентов мужского пола на приеме у врача-уролога и эндокринолога. Возраст пациентов от 26 до 77 лет (в среднем $45,2 \pm 12,6$ года).

Исследование включало два этапа: 1) изучение структуры болевых синдромов у пациентов мужского пола на приеме у врача-уролога и врача-эндокринолога; 2) изучение возможного влияния повышения уровня общего тестостерона в крови пациента на уровень боли и другие клинические показатели с применением препаратов тестостерона и (или) хорионического гонадотропина.

Результаты. Распространенность болевых синдромов среди пациентов мужского пола на приеме врача-уролога и врача-эндокринолога составляла 66%. Структура болевых синдромов была представлена: 1) головной болью у 24% пациентов; 2) болью в спине у 20% пациентов; 3) болью в суставах у 14% пациентов; 4) болью в мышцах у 8% пациентов. Коррекция гипогонадизма статистически достоверно приводила к снижению выраженности боли, степени нарушения жизнедеятельности, уровня депрессии и ситуативной тревожности среди пациентов мужского пола с андрогенодефицитом и сопутствующей хронической неспецифической болью в спине. Наиболее благоприятные целевые значения уровня общего тестостерона в крови у пациентов мужского пола, соответствующие отсутствию или минимальным жалобам на наличие боли, составляли $\geq 22,0$ нмоль/л.

Заключение. Коррекция гипогонадизма препаратами тестостерона и (или) хорионического гонадотропина показана пациентам мужского пола с с андрогенодефицитом и сопутствующей хронической неспецифической болью в спине.

Оценка морфофункциональных особенностей двигательного стереотипа у лиц молодого возраста при воздействии стресс-факторного компонента

Б. М. Калинин

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

Актуальность. Возникновение болевых и мышечно-тонических синдромов во многом определяется стрессовыми факторами.

Цель исследования. Выявить влияние роли стресс-фактора на формирование пато-биомеханических изменений опорно-двигательного аппарата.

Материалы и методы. Обследованы 65 человек в возрасте от 22 до 34 лет ($26 \pm 3,2$ года). Выполнен комплекс клинических методов обследования: классическое неврологическое и мануально-мышечное тестирование с кинезиологическим подходом. Регистрация показателей изменения статики и динамики осуществлялась с помощью STPL ST-150, статодинамические изменения позвоночника определены способом визуально-оптической диагностики (патент № 2012618316). В ходе исследования проводилась фотофиксация участников в полный рост в двух проекциях (фронтальная и сагиттальная), после создана модель стрессовой ситуации с использованием стресс-теста на стабильной платформе STPL ST-150. Затем выполнялась повторная фотофиксация. Определялось смещение общего центра и отклонение параллельности границ регионов (ПГР). Полученные данные обработаны с помощью пакета Statistica 6.0.

Результаты. Получены следующие результаты изменения биомеханических показателей: смещения центра тяжести по сагиттальной и фронтальной осям достоверно увеличились с $1,4 \pm 0,4^\circ$ до $2,1 \pm 0,3^\circ$ ($p < 0,05$). Выявлено статистически значимое увеличение отклонений ПГР на уровне биакромиальной линии до $1,2 \pm 0,2^\circ$ после стресс-теста от изначального значения $2,3 \pm 0,2^\circ$ ($p < 0,05$). Отклонение на уровне биаурикулярной линии смещения угла до и после стресс-пробы составило $3,1 \pm 0,2^\circ$ — $4,5 \pm 0,2^\circ$ соответственно ($p < 0,05$). Отмечалось изменение положения верхней ключично-лопаточной линии до нагрузочной пробы и после ($6,17 \pm 0,5^\circ$ и $8,12 \pm 0,5^\circ$ соответственно). Анализ данных после стресс-теста выявил достоверные изменения средних показателей отклонения по следующим линиям: биаурикулярной, затылочно-скуловой, ключично-лопаточной. Также определены углы отклонения во фронтальной и сагиттальной плоскостях.

Заключение. Выявлено изменение биомеханических показателей при воздействии стрессовой ситуации. Таким образом, постоянные психоэмоциональные перегрузки могут приводить к закреплению статодинамических изменений, способствуя развитию миофасциального болевого синдрома.

Оценка уровня тревоги у пациентов с хронической головной болью напряжения

Е. Н. Качетова

Кафедра нервных болезней и восстановительной медицины ФПДО, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Актуальность. Распространенность ГБН среди населения России достигает 60–80%. ГБН характеризуется большой распространенностью среди лиц молодого трудоспособного возраста, высокой представленностью коморбидных расстройств и снижением качества жизни, что и определяет актуальность исследуемой проблемы. В развитии ХГБН многие исследователи существенную роль отводят хроническому эмоциональному стрессу и тревожным состояниям.

Материалы и методы. Обследованы 56 пациентов с ХГБН в возрасте от 18 до 51 года (средний возраст $31,25 \pm 1,15$ года), пациенты были разделены на две группы по возрасту: 1-я группа — пациенты в возрасте от 18 до 34 лет, 2-я — от 35 до 51 года. Диагноз ХГБН устанавливали на основании диагностических критериев Международной классификации головной боли (МКГБ-3 бета, 2013). Критерии исключения: пациенты с тяжелыми соматическими, психическими, онкологическими заболеваниями, перенесенными инсультами, тяжелыми черепно-мозговыми травмами. Методы обследования: анализ жалоб, анамнеза и неврологического статуса, шкала проявлений тревоги Тейлора. Статистическую обработку полученных результатов проводили по стандартной программе SPSS 13.0 for Windows. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. По результатам оценки данных шкалы Тейлора определены пять подгрупп по уровню тревожности: низкий, средний (с тенденцией к низкому), средний (с тенденцией к высокому), высокий и очень высокий. В первой группе средний балл — 23, у 10,7% пациентов — низкий, у 17,8% — средний (с тенденцией к низкому), у 32,14% — средний (с тенденцией к высокому) уровни тревоги, 35,7% — с высоким и 3,57% пациентов с очень высоким уровнем тревожности. Во второй группе средний балл — 22,21, у 3,57% — низкий, у 42,8% — средний (с тенденцией к низкому), у 14,2% — средний (с тенденцией к высокому) уровни тревоги, 32,1% пациентов с высоким и 7,14% очень высоким уровнем тревожности.

Заключение. По результатам проведенного исследования выявить четкую закономерность между уровнем тревоги в зависимости от возраста не удалось, но следует отметить, что в обеих группах наибольшее количество пациентов относятся к группам среднего уровня тревоги и практически одинаковый процент пациентов относятся к группам высокого уровня, что дает основание в дальнейшем в схемах лечения использовать методы психологической помощи и противотревожные препараты.

Использование мобильного комплекса компьютерной оптической топографии и подоскопии для проведения экспресс-диагностики деформаций позвоночника и стоп у работников промышленных предприятий

С. В. Киричук

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

Актуальность. Поддержание высокой работоспособности, продление профессионального долголетия, снижение заболеваемости работников — важнейшие задачи, стоящие перед руководителями промышленных предприятий. С этой целью на одном из предприятий, расположенных на базе индустриального парка «Ворсино», проведено выездное углубленное ортопедическое обследование 594 работников.

Материалы и методы. 1. Компьютерный оптический топограф. 2. Подоскопия. Используемая методика отличается объективностью, высокой точностью и полной безвредностью, а также высокой пропускной способностью (не более пяти минут на одного пациента).

Результаты. Работники предприятия были распределены по группам здоровья. 1. *По состоянию осанки:* I группа — 126 человек (21,21%): норма 0,17%; субнорма (слабовыраженные нарушения) 21,04%. II группа — 353 человека (59,43%): умеренно выраженные нарушения осанки в сагиттальной плоскости (23,72%), функциональные (3,54%) и компенсаторные сколиозы без признаков торсии (2,87%), структуральный сколиоз I ст. 7–9 градусов (29,3%). III группа — 107 человек (18,01%): структуральные сколиозы I–II ст. 9–15 градусов (5,39%), компенсаторный (4,03%) и структуральные сколиозы II ст. 15–25 градусов (0,67%), выраженные нарушения в сагиттальной и горизонтальной плоскостях (7,92%). IV группа — 8 человек (1,35%): сколиоз III–IV ст. 25 градусов и более (0,17%), кифоз III ст. (1,18%). 2. *По состоянию стоп:* I группа — 248 человек (41,8%): норма (20,9%), снижение сводов (20,9%). II группа — 93 человека (15,6%): плоскостопие I ст. III группа — 171 человек (28,8%): плоскостопие I–II ст. IV группа — 82 человека (13,8%): плоскостопие II–III ст. (9,3%), III ст. (4,5%). По результатам обследования каждому работнику выданы индивидуальный ортопедический «паспорт здоровья» позвоночника и стоп, ортопедические изделия для компенсации выявленных патологий и брошюры с индивидуально подобранными комплексами упражнений. Составлен общий ортопедический «паспорт здоровья» предприятия. Руководству предоставлен комплексный анализ, и предложены варианты решения выявленных проблем: смена используемой на предприятии рабочей обуви на более функциональную, рекомендации по проведению профилактической гимнастики во время производственных перерывов и пр.

Заключение. Использование мобильных комплексов, состоящих из компьютерного оптического топографа и подоскопа, является высокоэффективным методом экспресс-диагностики заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Болевой синдром у взрослых пациентов с детским церебральным параличом

К. С. Комшина

Кафедра неврологии, психиатрии и наркологии ФПКВ ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Актуальность. Болевой синдром часто является причиной страдания пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП). Несмотря на это реабилитации взрослого человека с таким диагнозом уделяют недостаточно внимания в настоящее время. Цель предпринятого исследования — выявить распространенность, структуру и клинические особенности болевого синдрома у взрослых пациентов с ДЦП.

Материалы и методы. На базе ГБУЗ НО «НОКБ им. Семашко» наблюдались 10 пациентов с диагнозом «детский церебральный паралич» в возрасте от 22 до 56 лет, средний возраст 35 лет, 5 женщин и 5 мужчин, уровни по GMFCS I–III. У шести пациентов имела место двойная гемипаретическая форма ДЦП, в трех случаях отмечался гиперкинетический вариант, у одного пациента наблюдалась смешанная форма (сочетание двойного гемипареза с оромандибулярной дистонией).

Анализировали следующие показатели. 1. Состояние двигательных функций, мышечного тонуса, наличие дистонических феноменов. 2. Выраженность болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), русифицированного Мак-Гилловского болевого опросника (РМБ), оценочной шкалы невропатических симптомов и признаков. 3. Психосоциальный статус с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). 4. Выраженность дегенеративных изменений позвоночника с применением рентгенологического исследования. 5. Скорость проведения по периферическим нервным волокнам с помощью электронейромиографии у пациентов, имеющих признаки невропатии.

Результаты. Болевой синдром был диагностирован у девяти пациентов, при этом преобладали вертеброневрологические заболевания шейного и пояснично-крестцового уровня (у шести пациентов). У трех пациентов боль была предположительно связана с напряжением мышц при цервикальной дистонии. В трех случаях боль была симптомом кокс- и гонартроза. У одного пациента наблюдалась компрессионно-ишемическая невропатия срединного нерва и в одном случае — высокое стояние надколенника. У трех пациентов отмечена высокая степень тревоги (выше 11 баллов по шкале HADS) и в трех случаях она была выражена субклинически (выше 9 баллов по шкале HADS). Признаки депрессивных расстройств наблюдались у половины пациентов (субклинический уровень).

Заключение. Болевой синдром при ДЦП определяется в подавляющем большинстве случаев, его локализация и патогенез различны. Преобладают вертеброгенный, артрогенный варианты и боль вследствие дисбаланса мышц при дистонии.

Гендерный аспект болевого синдрома у пациентов терапевтического стационара

М. В. Линков¹, Н. Н. Усова²

¹УЗ «Лоевская ЦРБ», ²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Оценка выраженности болевого синдрома и его нейропатического компонента имеет важное значение в диагностике и терапии различных заболеваний. Также интересен гендерный аспект выраженности болевого синдрома пациентов терапевтического профиля.

Цель исследования: анализ выраженности болевого синдрома и его нейропатического компонента в гендерном аспекте среди пациентов терапевтического отделения.

Материалы и методы. В течение дня протестированы все пациенты, находящиеся на лечении в терапевтическом отделении УЗ «Лоевская ЦРБ» с помощью ВАШ и опросника Pain Detect. Критерием исключения было наличие речевых и когнитивных нарушений, препятствующих проведению опроса. Обследованы 19 пациентов (средний возраст 68,5 ± 9,1 года), включая 11 женщин (средний возраст 68,1 ± 8,7 года) и 8 мужчин (средний возраст 69,3 ± 10,2 года). Результаты исследования обработаны при помощи описательной статистики (медиана [верхний и нижний квартили]) и теста Манна-Уитни, компьютерной программы Statistica 8,0. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты. При оценке выраженности болевого синдрома в момент исследования по баллам ВАШ составил 5,0 [4,0; 7,0], среди них у мужчин — 4,5 [3,5; 6,0] и у женщин — 6,0 [4,0; 8,0]; $p=0,35$. Проведен анализ средней выраженности болевого синдрома в течение месяца: балл по ВАШ равнялся 5,0 [5,0; 6,0], у мужчин — 5,0 [4,5; 6,0] и у женщин — 5,0 [5,0; 7,0]; $p=0,49$. Максимальная боль в течение месяца составила 8,0 [6,0; 8,0] баллов, у мужчин — 7,0 [5,5; 8,0] и у женщин — 8,0 [8,0; 10,0]; $p=0,047$. Анализ нейропатического компонента болевого синдрома показал балл по шкале Pain Detect 11,0 [7,0; 17,0], что соответствовало его низким значениям. Однако у женщин данный параметр был выше — 12,0 [8,0; 24,0], чем у мужчин — 9,5 [5,5; 11,5], но не достигал статистически значимых отличий; $p=0,2$.

Заключение. Установлена большая выраженность максимальной выраженности болевого синдрома в течение месяца у женщин, проходящих лечение в терапевтическом отделении. Нейропатический компонент болевого синдрома соответствовал его низким значениям и не был актуален у пациентов терапевтического профиля.

Влияние психогенного компонента на исход методов хронической электростимуляции

Е. С. Макашова¹, А. Б. Данилов², Э. Д. Исагулян³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва; ²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва; ³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрорехабилитации имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Даже при использовании адекватной фармакотерапии в адекватных дозировках, 5 % случа-

ев хронической боли — фармакорезистентны. Одними из самых перспективных методов лечения пациентов с инкурабельной болью являются методы нейромодуляции, в частности, хроническая электростимуляция (ЭС) спинного мозга и периферических нервов. До сих пор лишь небольшое количество исследований посвящено критериям отбора пациентов для проведения ЭС, влиянию ЭС на выраженность тревожно-депрессивных расстройств, часто сопровождающих хроническую боль.

Материалы и методы. 151 пациент, который направлялся в НМИЦ нейрохирургии для проведения хронической электростимуляции (SCS, SNS, PNS). 15 пациентов составили проспективную группу, 136 пациентов — ретроспективную. Проводилась оценка интенсивности болевого синдрома и его влияние на качество жизни с помощью специализированных шкал исходно, в тестовом периоде и после имплантации системы.

Результаты. Тестовый период был расценен как положительный (эффективность обезболивания составила 50 % и выше) у 86,8 % пациентов. При этом по результатам госпитальной шкалы тревоги и депрессии у 40,3 % была выявлена субклинически выраженная тревожность, у 59,7 % — клинически выраженная тревожность, клинически выраженная депрессия у 95,3 %, субклинически выраженная депрессия — у 4,7 %. У пациентов с отрицательными результатами тестового периода были выявлены более высокие показатели рейтинга шкалы катастрофизации (9–10 баллов у 18 пациентов [90 %] и 7–8 баллов у двух пациентов [10 %]). В то же время среди пациентов с положительными результатами тестового периода высокие данные рейтинга по шкале катастрофизации (9–10 баллов) были выявлены только у 40 пациентов (30 %), средние (7–8 баллов) у 87 пациентов (65,5 %) и у 5 пациентов (5,5 %) данные рейтинга были низкими (менее 7 баллов). У пациентов с положительными результатами тестового периода мы проводили оценку качества жизни с помощью опросника ВОЗ и Brief Pain Inventory. Было получено статистически значимое улучшение показателей социальной активности, влияния болевого синдрома на настроение и нарушения сна ($p < 0,05$). У пациентов проспективной группы проводилась оценка динамики тревожно-депрессивных расстройств, было получено статистически значимое снижение балла по госпитальной шкале тревоги и депрессии ($p < 0,05$), медиана снижения составила два балла.

Заключение. В нашей выборке основным предиктором ответа на нейростимуляцию стала катастрофизация болевого синдрома, в то же время нейростимуляция может оказывать положительное влияние на динамику тревожно-депрессивных расстройств, что, возможно, говорит об их вторичном характере по отношению к болевому синдрому.

Поражение периферической нервной системы в дебюте неходжкинской лимфомы

Е. А. Мельник, С. М. Затаковенко

Неврологическое отделение № 3 БУЗ «ГМПБ № 2», г. Санкт-Петербург

Актуальность. Поражение нервной системы при лимфомах встречается в 30 % случаев, чаще у пациентов с неходжкинской лимфомой. При неходжкинской лимфоме

может поражаться как центральная (лимфоматоз ЦНС), так и периферическая нервная система (нейролимфоматоз). Первичный нейролимфоматоз является редким состоянием, описаны лишь единичные клинические наблюдения, и проявляется лимфоматозной инфильтрацией твердой и мягкой мозговых оболочек, корешков спинного мозга, периферических нервов и сплетений. Схожий клинический синдром краниальной невропатии, радикулополиневропатии может наблюдаться при иммунно-опосредованном, инфекционном, метаболическом и токсическом поражении периферической нервной системы, что существенно затрудняет своевременное выявление специфического нейролимфоматозного поражения, снижая эффективность современной терапии.

Материалы и методы. Представлены два клинических случая нейролимфоматоза, приведены результаты клинических исследований, нейровизуализации (МРТ), функциональных, лабораторных и морфологических методов диагностики, а также результаты аутопсии.

Результаты. Детальное описание случаев неходжкинской лимфомы с первичным нейролимфоматозом у мужчин 63 и 52 лет с дебютом заболевания в виде острой краниальной невропатии и хронической полирадикулоневропатии.

Заключение. Нейролимфоматоз является редким состоянием, клинические проявления которого могут имитировать различные заболевания периферической нервной системы, что приводит к диагностическим затруднениям и отсроченной диагностике. Рутинная МРТ позволяет только предположить наличие лептоменингеального метастазирования и обладает низкой специфичностью для диагностики нейролимфоматоза. При подозрении на нейролимфоматоз важным является динамическое исследование цереброспинальной жидкости (цитологический анализ) и выполнение флуоресцентной проточной цитометрии. Отсутствие специфических признаков при первичном анализе не исключает диагноз первичного нейролимфоматоза и требует повторного исследования. Назначение глюкокортикоидной терапии *ex juvantibus* не позволяет подтвердить или исключить наличие специфического лимфоматозного поражения. Золотым стандартом диагностики нейролимфоматоза является прижизненное выполнение биопсии мягкой и твердой оболочек спинного мозга и (или) корешков с последующим гистохимическим и иммуногистохимическим исследованием образца.

Прогнозирование эффективности кинезиотейпирования у пациентов с начальной стадией синдрома запястного канала

И. Г. Михайлюк

Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль

Актуальность. Общеизвестные методы лечения пациентов с синдромом запястного канала (СЗК) — это введение глюкокортикоидов в запястный канал и хирургическая операция. На начальных стадиях заболевания пациенты не готовы прибегать к такой терапии. Поэтому актуален поиск эффективных неинвазивных методов лечения. Один из них — кинезиотейпирование.

Материалы и методы. В исследование вошли 150 пациентов с СЗК (в соответствии с критериями Американской академии неврологии), с подтвержденными данными ЭНМГ легкими нарушениями проводимости по волокнам срединного нерва без признаков слабости и (или) атрофии мышц тенара. Кроме того, выполняли УЗИ срединного нерва с оценкой его параметров и размеров канала запястья. Пациентам основной группы ($n = 70$; $35,7 \pm 7,9$ года) выполняли процедуру кинезиотейпирования области запястья в течение двух месяцев (по пять дней с двухдневным перерывом), за пациентами контрольной группы ($n = 50$; $35,7 \pm 6,9$ года) проводили динамическое наблюдение без терапии. Тестовая группа ($n = 30$; $34,1 \pm 8,6$ года) формировалась на основе разработанной модели прогнозирования эффективности кинезиотейпирования, и лечение пациентов проводилось аналогичное таковому в основной группе.

Результаты. До начала терапии пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы между собой по антропометрическим и клиническим показателям. После лечения в основной группе по сравнению с контрольной наблюдалось статистически значимое улучшение: у 17 (24,3%) пациентов регрессировали симптомы, и нормализовалась проводимость по срединному нерву, по данным ЭНМГ; 42 (60%) пациента отмечали значительное улучшение, но сохранялись минимальные клинические и ЭНМГ-признаки СЗК. Через три месяца рецидив возник у 12 (20,3%) пациентов. После статистического анализа подгрупп полного и симптоматического выздоровления был установлен только один предиктор благоприятного исхода — показатель индекса запястного канала (отношение глубины к ширине канала) — чем он был меньше, тем была выше вероятность полного выздоровления (ВПВ). С учетом значения индекса была составлена модель прогнозирования ВПВ. Тестовая группа была составлена из пациентов с СЗК, с ВПВ больше 0,8. В результате в тестовой группе полное выздоровление наблюдалось у 23 (76,7%) пациентов, симптоматическая эффективность — у 6 (20%), не было эффекта только у 1 (3,3%) пациента, через три месяца рецидив был только у одного пациента.

Заключение. Показатель индекса запястного канала является предиктором полного выздоровления у пациентов с СЗК при использовании метода кинезиотейпирования. Расчет ВПВ позволяет отобрать пациентов с СЗК, у которых метод кинезиотейпирования даст максимальный терапевтический эффект.

Синдром Веста: факторы риска, клинико-электроэнцефалографические характеристики и прогноз (результаты собственных наблюдений)

Ф. А. Мурачуева

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

Актуальность проблемы изучения и ведения пациентов с синдромом Веста (СВ) определяется высокой частотой в популяции детей раннего возраста, тяжестью течения, фармакорезистентностью и частой трансформацией в другие эпилептические синдромы.

Цель. Выявление наиболее значимых факторов риска возникновения синдрома Веста, оценка эффективности проводимой терапии и исходов заболевания.

Материалы и методы. В течение трех лет наблюдали 39 пациентов с синдромом Веста в возрасте от 3 до 18 месяцев, обратившихся за консультативной помощью на кафедру неврологии ФПК и ППС ДГМУ. Проведены неврологический осмотр, МРТ головного мозга, ЭЭГ-видеомониторинг при первичном осмотре и в динамике, лабораторные анализы. Дебют заболевания до 6 месяцев — у 20 (51,2%) пациентов, и у 19 (48,7%) после шести месяцев.

Результаты. У 35 пациентов (89%) синдром Веста носил симптоматический характер, а криптогенная форма диагностирована у 4 пациентов (10,2%). В 73,6% случаев выявлено неблагоприятное течение беременности. Из 39 пациентов 7 детей (17,9%) родились недоношенными в сроке на 32–34-й неделе беременности. Ведущим клиническим симптомом СВ являются инфантильные спазмы, у 64% они проявлялись изолированно в виде флексорных (48,7%) и экстензорных (15,3%) приступов. До возникновения первых приступов психомоторное развитие у 32 детей (82%) соответствовало возрастной норме. У 28% детей наблюдались спастические тетрапарезы, у 76,9% — грубая ЗППР. У всех пациентов на ЭЭГ регистрировался паттерн «гипсаритмия». Своевременно назначенные АЭП позволяет купировать приступы у большей части пациентов с СВ. Ремиссия приступов зафиксирована у 9 (23,07%) пациентов, трансформация в синдром Леннокса-Гасто — у 7 (17,9%), трансформация в симптоматическую фокальную эпилепсию — у 3 (7,6%), фармакорезистентность — у 4 (10,2%); 16 детей (41%) не имели значимой динамики.

Заключение. Ранняя диагностика и лечение пациентов с СВ приводят к купированию приступов и лучшему прогнозу заболевания. Дети с криптогенной формой СВ быстрее достигали ремиссии на фоне АЭП, имели высокую чувствительность к терапии пиридоксином по сравнению с симптоматической формой. У 11% пациентов психомоторный дефицит был компенсирован, у 50% сохраняются двигательные нарушения и у 89% — задержка психоречевого развития.

Головная боль у беременных женщин

Д. Г. Погребняк

Кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Актуальность. Исследования, касающиеся головной боли (ГБ) при беременности, являются немногочисленными, при этом обладают высокой медицинской и социальной значимостью. Остаются недостаточно изученными вопросы распространенности различных вариантов цефалгий, особенности их трансформации при беременности, потребность данной категории пациентов в обследовании и наблюдении.

Цель работы: выявление распространенности и особенностей течения различных видов ГБ у беременных женщин.

Материалы и методы. Достаточный объем выборки, рассчитанный по формуле Меркова, составил 348 человек. Обследованы 408 женщин в третьем триместре беремен-

ности. Медиана возраста включенных в исследование женщин составила 29 лет. Использована самостоятельно разработанная анкета, составленная с учетом Международной классификации головной боли 2013 года. Из исследования были исключены 10 пациенток, имеющих симптомы — «красные флаги».

Результаты. Среди обследованных женщин 301 (73,8%) имела в течение жизни рецидивирующие ГБ, из них у 228 (55,9% выборки) характеристики цефалгии соответствовали критериям головной боли напряжения (ГБН), у 73 (17,9%) — мигрени (М). М без ауры встретилась в 60 (14,7%), М с аурой — в 13 (3,1%) случаях. В период беременности полная ремиссия цефалгии наблюдалась у 33 (14,5%) женщин, страдающих ГБН, и у 7 (9,6%) больных М (из них 6 — без ауры и 1 — с аурой). Приступы стали более редкими в 76 (33,3%) случаях при ГБН и 28 (38,4%) при М. Учащение эпизодов цефалгии отметили 22 (9,7%) женщины с ГБН, 16 (21,9%) — с М. У 8 больных, страдавших до беременности менструально-ассоциированной мигренью, и у 2 истинной менструальной мигренью, во время беременности отмечалось улучшение. У 11 (3,65%) женщин ГБ впервые возникла во время беременности, во всех случаях это была ГБН. Выявлено, что 66 (21,9%) из женщин с ГБ во время беременности принимали обезболивающие препараты, из них парацетамол — 27 (40,9%), НПВП — 13 (19,7%), комбинированные анальгетики — 28 (42,4%) женщин. До наступления беременности 62 пациентки обращались за медицинской помощью по поводу ГБ, из них 48 консультированы неврологом, 22 терапевтом, 9 лечились у остеопата. Среди беременных, страдающих ГБ, 46 (15,3%) высказали потребность в специализированной консультации по поводу цефалгии, при этом 35 (11,6%) больных отметили сложности в ее получении.

Заключение. Во время беременности сохраняется преобладание частоты встречаемости ГБН над М, при этом улучшение более ожидаемо в случае ГБН. Значительная часть беременных женщин с ГБ нуждаются в специализированной медицинской помощи с целью коррекции терапии.

Предупреждение болевого синдрома у новорожденных путем грудного вскармливания во время проведения медицинских манипуляций

К. Пушкарёв¹, Г. Каусаова¹, Ю. Берлизева², Г. Кайрат², Т. Саламакина³

¹Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», ²Центр персональной медицины Healthcity, ³ТОО ADHARA; г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. В Глобальной стратегии по кормлению детей грудного и раннего возраста, разработанной ВОЗ и ЮНИСЕФ, грудное вскармливание является одним из самых эффективных путей для обеспечения здоровья и выживаемости детей грудного возраста. Целью исследования было влияние грудного молока на влияния течения болевых реакций новорожденных во время медицинских манипуляций.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 1123 новорожденных, из которых по гендерной принадлежности девочек было 43,4% (487) детей, а мальчиков — 56,6% (636).

Результаты. На исключительно грудном вскармливании были 55,6% (624) — I группа, на смешанном вскармливании — 30,5% (342) — II группа, на искусственном вскармливании было 13,9% (157) — III группа. Дети были осмотрены педиатрами, и проведены общеклинические обследования по протоколам. Для оценки острой боли у новорожденных по внешним признакам, то есть на поведенческие реакции новорожденного, использовались шкалы боли DAN (Douleur Aigüedu Nouveaune) и CRIES (CRIES Pain Scale). В I группе детей при медицинских манипуляциях суммарный балл по шкале DAN составил 0–2, а по шкале CRIES — 0–1 балл. У детей во II группе, которых покормили сцеженным грудным молоком, баллы по шкале DAN составили 5–7, по шкале CRIES — 4–5 баллов. Сильное возбуждение испытывали дети в III группе, даже при применении местных обезболивающих медицинских препаратов были высокие баллы по шкале DAN — 7–10 баллов и CRIES — 6–8 баллов. Колебание соотношения сатурации SpO_2 и парциального давления кислорода в крови PaO_2 в I группе составило 98–96% (602), во II группе SpO_2 91–90%, PaO_2 75–60 mm Hg у 62,9% (215) детей, и III группа показала наихудшие результаты SpO_2 90–85%, PaO_2 78–59 mm Hg у 79% (124). При нейросонографическом и доплероисследовании сосудов головного мозга в I группе у 100% (624) был нормальный тонус сосудов головного мозга, во II группе гипертонус был у 53,8% (184), выраженный гипертонус был в III группе — 88,5% (139). Тонус сосудов головного мозга напрямую зависел от поведения ребенка во время проведения данного исследования и уменьшался на 75% при акте сосания груди.

Заключение. Грудничков успокаивает и обладает для них наибольшим обезболивающим эффектом именно грудное молоко из материнской груди во время акта сосания, которое дети получали перед медицинскими процедурами.

Пучковая (кластерная) головная боль: ретроспективный анализ истории болезни

А. А. Савицкая

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

Актуальность. Пучковая головная боль (ПГБ) — редкая, но весьма тяжелая форма головных и лицевых болей, значительно снижающая социальную адаптацию человека. Во многих странах, в том числе России это заболевание плохо диагностируется, несмотря на четкие диагностические критерии МКГБ. Клинические особенности проявлений ПГБ в России неизвестны, причины плохой диагностики не изучены.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезней 101 пациента с ПГБ, проходившего лечение в Клинике головной боли им. Александра Вейна.

Результаты. В представленной когорте ($N = 101$) были преимущественно мужчины (96%). Большей частью с эпизодической формой ПГБ (95%) и длительностью пучка 2–4 недели (29%). Средний возраст дебюта 29 лет. Средний возраст постановки диагноза 38 лет. В основном приступы случаются 1–2 раза в сутки (33%) длительностью 30–60 минут (36,1%). Наиболее распространенной областью иррадиации боли являются глаз (71,4%) и висок (70,40%), иррадиация в затылок (9%) является редкой для российского пациента. Среди вегетативных проявлений наиболее часто отмечается слезотечение (80,8%) и опущение века (63,46%). Помимо стандартных клинических характеристик, были отмечены такие особенности, как чередование сторон в разных пучках (4%), высокий процент сопутствующих симптомов, характерных для мигрени (рвота 31%, фотофобия 71,6% и фонофобия 67,9%), возникновение приступов в ночное время (61%), наличие храпа (47%), отсутствие четких поведенческих особенностей (42% лежат во время приступа, 58% — мечутся). У 73,2% пациентов наблюдается сезонность приступов, чаще в осенний (58,9%) и весенний (57,1%) периоды.

Заключение. ПГБ в когорте российских пациентов в целом имеет те же фенотипические характеристики, что и в международном опыте, однако существуют клинические особенности, такие как выраженная сезонность приступов, частое проявление мигренозных черт. Врачи должны знать об этом, ввиду возможности возникновения диагностических проблем. Большинство пациентов с ПГБ в России остаются без точного диагноза около девяти лет (в Европе около шести лет, в США три года). Даже после постановки диагноза полученное лечение является неоптимальным. Женщины реже страдают от ПГБ. В данном исследовании соотношение мужчин и женщин 15: 1. В аналогичных исследованиях в Южной Корее ($n = 200$) это соотношение 11,7: 1, в Швеции ($n = 500$) 3,5: 1, в США ($n = 7589$) 2,6: 1.

Описательные характеристики болевого синдрома пациентов неврологического стационара

А. П. Савостин, Н. Н. Усова

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Словесное описание болевого синдрома играет большую роль в понимании различных компонентов его восприятия: сенсорного, оценочного, эмоционального, а также в дифференциальной диагностике патологии. Применение специальных опросников оценки боли позволяет относительно быстро получить комплексную информацию о болевых ощущениях и обеспечивает целенаправленный и структурированный диалог между пациентом и врачом, что особенно важно в неврологической клинике.

Материалы и методы. Обследованы 53 пациента неврологических отделений стационаров г. Гомеля с болевым синдромом (44 женщины [83%], 8 мужчин [17]). Средний возраст составил $46,1 \pm 8,7$ года. Все пациенты были опрошены до начала лечения с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и Мак-Гилловского болевого опросника, кото-

рый содержит 78 слов-дескрипторов боли, сгруппированных в три класса (сенсорный, аффективный, эвалюативный) и 20 подклассов по принципу смыслового значения. При этом оценивается индекс числа выбранных дескрипторов (ЧВД), который представляет собой сумму выбранных слов, и ранговый индекс боли (РИБ) — сумму порядковых номеров дескрипторов в субклассах. Результаты исследования обработаны при помощи описательной статистики программы Statistica 10.0.

Результаты. При анализе ответов опросника шкалы ВАШ интенсивность своей боли оценивали в 1 балл 4 пациента (7,7%), в 4 балла — 16 пациентов (30,8%), в 5, 6, 7, 8 баллов по 8 пациентов соответственно (по 15,4% каждый). Средний балл ВАШ составил $5,3 \pm 1,3$. При анализе Мак-Гилловского болевого опросника были получены следующие данные: вычисление рангового индекса боли (РИБ) показало среднее значение общего РИБ $26,3 \pm 11,6$ балла; РИБ сенсорной шкалы — $17,4 \pm 3,6$; РИБ аффективной шкалы — $6,5 \pm 1,1$; РИБ эвалюативной шкалы — $2,5 \pm 1,5$ балла. Вычисление индекса числа выбранных дескрипторов (ЧВД) общее показало среднее значение $11,3 \pm 5,6$, ЧВД сенсорного класса — $7,2 \pm 1,8$; ЧВД аффективного класса — $5,7 \pm 3,5$ балла.

Заключение. У пациентов неврологического стационара степень выраженности болевого синдрома характеризовалась как умеренная. При описании боли преобладали словесные дескрипторы сенсорной и аффективной шкал, что указывает на значительный вклад нейропатического и психологического компонентов в формирование болевого синдрома.

Купирование лекарственно-индуцированной головной боли

Ю. С. Самулыжко, Л. Бабаян

Кафедра неврологии, институт фармакологии имени А. В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Несмотря на распространенность лекарственно-индуцированной (ЛГБ) (1 % в общей популяции, около 58,5 млн человек в мире), важное медико-социальное значение, на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по способам ее лечения и профилактики.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 20 человек с ЛГБ. Все пациенты консультированы о необходимости снижения потребления анальгетиков (до девяти раз в месяц, по возможности полный отказ), назначено профилактическое лечение. Далее участники рандомизировались в две группы: 1-ю ($n = 10$) составили пациенты, которым в условиях стационара проводилась АДТ; 2-ю ($n = 10$) формировали лица, проходившие амбулаторное лечение без АДТ. АДТ: вальпроевая кислота (500 мг в сутки, в/в) — пять дней; с 3-х суток дексаметазон (12 мг в сутки внутривенно), метоклопрамид (10 мг в сутки внутримышечно) и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (1 мг в сутки внутримышечно) — пять дней. Частота (дней с ГБ в месяц), интенсивность (в баллах по ВАШ), продолжительность приступа цефалгии, частота приема (дней в месяц) обезболивающих оценивались у всех пациентов при первичном приеме (ПП), а также на протяжении семи дней стационарного лечения

и через один месяц после проведенной терапии в 1-й группе либо через один месяц после ПП — во 2-й группе.

Результаты. Участники обеих групп были сопоставимы по возрасту (средний возраст $41,4 \pm 10,4$ года), сопутствующей соматической патологии и основным характеристикам ГБ. За время стационарного лечения у 80 % пациентов 1-й группы был один приступ, у 20 % — три приступа цефалгии; полный отказ от приема анальгетиков зарегистрирован у девяти человек. После семи дней АДТ интенсивность ЛГБ у участников этой группы снизилась с $7,4 \pm 0,8$ до $4,8 \pm 1,4$ балла, а продолжительность приступа сократилась с $28,3 \pm 11,2$ до $5,0 \pm 0,4$ часа (для обеих $p < 0,05$). Через один месяц после терапии / ПП частота ЛГБ составила $20,1 \pm 4,2$ дня в группе 1 и $23,2 \pm 5,8$ дня в группе 2 ($p > 0,05$); интенсивность цефалгии была $7,1 \pm 0,7$ и $7,2 \pm 0,8$ балла соответственно ($p > 0,05$); продолжительность приступа — $23,7 \pm 7,8$ и $25,5 \pm 6,0$ часа соответственно ($p > 0,05$). Частота приема анальгетиков снизилась с $21,1 \pm 7,3$ дня при ПП (для обеих групп) до $5,3 \pm 1,6$ в группе 1 ($p < 0,05$) и $15,4 \pm 6,3$ в группе 2 ($p > 0,05$).

Заключение. Проведение АДТ является эффективным методом купирования ЛГБ, однако на сегодняшний день очевидна необходимость дальнейших исследований с целью поиска новых направлений профилактического лечения ЛГБ.

Диагностика хронической алкогольной миопатии: результаты МРТ, морфологического и морфометрического исследования скелетных мышц

Н. Д. Самхаева

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

Актуальность. Несмотря на данные последних лет о снижении потребления спиртных напитков в России, уровень потребления алкоголя остается высоким и снижает качество и продолжительность жизни лиц трудоспособного возраста. Одним из наиболее частых нервно-мышечных осложнений алкогольной болезни является хроническая алкогольная миопатия.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 27 пациентов (14 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 20 до 60 лет. Длительность употребления алкоголя у всех испытуемых превышала три года. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Всем пациентам и группе контроля проведена МРТ скелетных мышц бедер с оценкой выраженности жировой дегенерации по шкале E. Mercuri и определение объема передней (*vastus lateralis*) и задней мышцы бедра (*m. biceps femoris*) по формуле Симпсона. Во всех случаях произведена инцизионная биопсия *m. quadriceps femoris (vastus lateralis)* с последующими морфологическим и морфометрическим исследованиями.

Результаты. При клиническом неврологическом обследовании у 29,6 % пациентов выявлена слабость передней и задней группы мышц бедер от 3 до 4 баллов. При МРТ

признаки жировой дегенерации выявлялись у 48,1 % пациентов и имели симметричное распространение. Выявлены достоверное уменьшение объема мышцы передней группы бедра и тенденция к уменьшению объема мышцы задней группы у пациентов по сравнению с контролем. При морфологическом исследовании биоптатов мышечной ткани не выявлено признаков некроза, воспалительной инфильтрации, а также выраженного фиброза. Результаты морфометрического исследования показали достоверное уменьшение площади поперечного сечения мышечных волокон I и II типов в группе пациентов.

Заключение. МРТ-исследование выявляет большую распространенность поражения скелетных мышц бедер по сравнению с данными клинического неврологического обследования и позволяет объективизировать наличие жировой дегенерации и гипотрофии передней и задней группы мышц бедер на субклинической и ранней клинической стадиях патологического процесса. Результаты морфометрического исследования биоптатов скелетных мышц пациентов с длительной алкогольной интоксикацией свидетельствуют о наличии атрофии мышечных волокон обоих типов.

Кардиореспираторный мониторинг в диагностике синдрома апноэ сна у пациентов с инфарктом мозга

Е. В. Сереброва

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. В Республике Беларусь заболеваемость инсультом в течение последних лет составляет 296–300 случаев на 100 тысяч человек. Инфаркт мозга (ИМ) является наиболее распространенным типом инсульта и составляет до 85 % в структуре острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). В последние два десятилетия исследователями стало уделяться внимание проблеме нарушений дыхания во сне и изучению связи ночных апноэ и ишемического поражения головного мозга. На сегодняшний день синдром апноэ сна доказанно является одним из факторов риска ИМ и увеличивает риск его возникновения в 2–3 раза, что обуславливает актуальность и интерес изучения данной проблемы.

Материалы и методы. В период марта–декабря 2017 года нами был проведен респираторный мониторинг 21 пациента с ИМ в остром периоде. Была использована система SOMNOcheck micro (Weinmann, Германия), одновременно регистрирующая поток воздуха в носовых ходах, насыщение крови кислородом (пульсоксиметрию) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) во время ночного сна пациента. Проведение исследования не требует специально обученного персонала и без затруднений проводилось пациентам с двигательными и речевыми нарушениями в условиях стационара. Среди обследованных лиц было 8 женщин и 13 мужчин в возрасте 44–81 год.

Результаты. Общая продолжительность сна составила от 4 до 8 часов. За время ночного сна регистрировались следующие нарушения дыхания: количество апноэ и ги-

пноэ, продолжительность каждого случая в секундах, их общая продолжительность по времени и в процентах от общей продолжительности сна, общая длительность апноэ + гипогноэ по времени и в процентах от общей продолжительности анализируемого сна. Нами рассчитывались показатели индексов апноэ, гипогноэ, храпа, регистрировались максимальные, минимальные и средние показатели сатурации и ЧСС. В итоге синдром апноэ сна был диагностирован у 14 пациентов (66,7%). Из них у одного выявлена тяжелая степень нарушения дыхания (индекс апноэ-гипогноэ [ИАГ] равен 36), у четырех — умеренная (ИАГ 17–24) и у девяти — легкая (ИАГ 6,5–14,4).

Заключение. Метод кардио-респираторного мониторинга с помощью системы SOMNOcheck micro прост в исполнении, информативен и может быть использован как самостоятельный скрининговый метод диагностики нарушений дыхания во сне у пациентов в остром периоде ИМ.

Язвенная болезнь у больных с мигренью и лекарственно индуцированной головной болью

О. В. Сероусова

Кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Актуальность. Избыточный продолжительный прием анальгетиков для купирования приступов мигрени (М) приводит к развитию вторичной лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), являющейся независимым фактором прогрессирования М в хроническую форму (ХМ), также может способствовать развитию НПВП-гастропатии.

Цель исследования: изучение частоты эрозивно-язвенной гастродуоденальной патологии у больных М и ЛИГБ и их клинических особенностей.

Материалы и методы. 114 пациентов с М (18–60 лет), сочетание с ЛИГБ у 47 (41 %). Всем проводилось комплексное обследование желудочно-кишечного тракта, оценивались клинико-психологические характеристики и уровень серотонина в сыворотке крови.

Результаты. У 18,4 % пациентов с М независимо от наличия ауры выявлялись эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК. Среди больных ХМ чаще развивалась язвенная болезнь (ЯБ) желудка ($P_F = 0,022$). У пациентов с М и ЛИГБ существенно нарастала частота ЯБ в целом (21 vs 6 %; $P_F = 0,017$). Язва желудка встречалась только у больных с М и ЛИГБ ($P_F = 0,007$). Осложненное течение — прободение язвы ДПК (2 %; $n = 1$) также наблюдалось в этой группе. Клиническими особенностями сочетания М и ЯБ являлись более выраженная интенсивность абдоминальной боли ($P_{MW} = 0,002$) и изжоги ($P_{MW} = 0,017$). Сочетание М и ЛИГБ с ЯБ способствовало формированию более тяжелого течения М (большая частота дней с головной болью в месяц (18 vs 4; $P_{MW} = 0,000$) и ее интенсивность ($P_{MW} = 0,038$). Степень дезадаптации характеризовала существенное ограничение повседневной активности пациентов (шкала МИДАС — 53 vs 29; $P_{MW} = 0,000$; HIT-6–65 vs 64; $P_{MW} = 0,005$). При оценке качества жизни (шкала SF-36)

показатели шкал физического и психического здоровья были ниже среди таких больных (38 vs 41; $P_{MW}=0,01$ и 33 vs 39; $P_{MW}=0,012$ соответственно). Психологический профиль больных М и ЛИГБ с ЯБ отличался существенным нарастанием уровня восприятия событий стрессовыми (шкала PSM-25—113 vs 894 $P_{MW}=0,02$), тревоги (шкала Бека — 19 vs 12; $P_{MW}=0,021$) и депрессии (шкала Цунга 41 vs 38, $P_{MW}=0,001$), а также алекситимическими чертами (Торонтская алекситимическая шкала — 72 vs 65; $P_{MW}=0,03$). Содержание серотонина в периферической крови у пациентов с сочетанием М и ЯБ было также значимо ниже, чем в группе без ЯБ (158 vs 184; $P_{MW}=0,032$).

Заключение. Высокая кратность приема НПВП оказалась важным ulcerогенным фактором у пациентов с М. Серотонинергическая гиподисфункция и особенности психологического профиля пациентов могут обсуждаться в качестве механизмов, определяющих коморбидную взаимосвязь М и ЯБ.

Антигенпрезентация В-клетками аутоантигенов при рассеянном склерозе *in vitro*

Н. В. Сурсякова

Кафедра неврологии имени В. П. Первушина ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Актуальность. Изучение патогенеза рассеянного склероза (РС) важно для поиска новых терапевтических мишеней. Интерес представляют В-клетки и Т-клеточные субпопуляции: провоспалительные Th17 и противовоспалительные Treg. По одним данным, В-зависимая презентация антигена может вызывать анергию Т-лимфоцитов или преимущественное развитие их в Treg, по другим — приводить к дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в Th17. Антигенпрезентирующая активность В-лимфоцитов может быть механизмом, участвующим в индукции и РС.

Цель исследования: оценить способность В-клеток пациентов с рассеянным склерозом при презентации антигенов *in vitro* вызывать дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th17 и Treg.

Материалы и методы. В основную группу вошли 11 пациентов (6 мужчин и 5 женщин) с РС, а в контрольную — 9 здоровых доноров. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст пациентов составил $35,2 \pm 5,8$ года, уровень инвалидизации по шкале EDSS — $3,2 \pm 1,0$ балла. Методом центрифугирования были выделены мононуклеарные клетки, из которых с помощью соответствующих систем получали В-лимфоциты. В-лимфоциты инкубировали с экзогенным антигеном, аутоантигеном, (MOG) или без антигена, а затем культивировали совместно с аутологичными мононуклеарными клетками (источник Т-лимфоцитов). По окончании культивирования оценивали содержание Th17 и Treg с помощью моноклональных антител. Обработка данных проводилась с помощью вычисления t-критерия.

Результаты. При презентации В-лимфоцитами облигатного антигена достоверных изменений содержания Th17-клеток по сравнению с пробами без антигена не выявлено в обеих группах. В группе контроля при ответе

на облигатный антиген получено достоверное увеличение Treg по сравнению с пробами без антигена. В пробах с добавлением MOG в основной группе наблюдалось статистически значимое усиление дифференцировки в Th17-лимфоциты в сопоставлении с пробами в условиях без антигена. У здоровых доноров статистически значимого Treg или Th17 ответа на MOG, представленный В-лимфоцитами, по сравнению с контрольными пробами не выявлено.

Заключение. Несмотря на потенциальную способность В-клеток в норме при антигенпрезентации стимулировать развитие Treg, при РС преимущественно происходит дифференцировка в Th17. В-зависимая презентация аутоантигена может быть одним из факторов, участвующих в индукции и прогрессии нейровоспаления при РС.

Эмоционально-личностные особенности пациентов с лекарственно индуцированной головной болью

К. Н. Скворцова, Н. А. Старикова

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

Актуальность. Абузусная головная боль занимает третье по частоте место после головной боли напряжения и мигрени.

Цель исследования: изучить эмоциональные и личностные особенности пациентов с абузусом.

Материалы и методы. Шкала депрессии Бека, опросник тревоги Спилбергера, опросник SF-36, Лидский опросник зависимости. Критерии включения: 1) возраст от 18 до 65 лет; 2) головная боль, соответствующая критериям Международной классификации головной боли (3-я редакция, 2013) для абузусной головной боли. Критерии исключения: 1) возраст младше 18 лет и старше 65 лет; 2) отсутствие информированного согласия.

Результаты. Обследованы 20 пациентов (7 мужчин и 13 женщин в возрасте от 26 до 65 лет; Ме 42; 95% ДИ 42,31–47,77), 5 здоровых добровольцев. Уровень ситуационной тревоги по шкале Спилбергера Ме 31; 95% ДИ 27,8–33,9, личностной тревоги Ме 34; 95% ДИ 29,79–35,82. В группе контроля уровень личностной тревоги Ме 12 (95% ДИ 10,8–13,6); $p=0,039$. По уровню депрессии согласно опроснику Бека Ме 21; 95% ДИ 21,3–26,6, в группе контроля Ме 14 (95% ДИ 12,2–15,9); $p=0,087$. При исследовании качества жизни с помощью анкеты SF-36 получены результаты: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием — Ме 23; 95% ДИ 19,98–23,79; в группа контроля Ме 81; 95% ДИ 80,78–86,65; $p=0,036$; интенсивность боли Ме 30,0; 95% ДИ 24,71–31,89; в группа контроля Ме 70; 95% ДИ 67,08–75,15; общее состояние здоровья 5,32 (Ме 5,0; 95% ДИ 4,94–6,78); в группа контроля Ме 8,0; 95% ДИ 6,78–8,95; $p=0,026$; жизненная активность Ме 65; 95% ДИ 53,21–67,89; в группа контроля Ме 81; 95% ДИ 76,78–90,65; социальное функционирование Ме 62,0; 95% ДИ 55,8–66,7; в группа контроля Ме 94,0; 95% ДИ 87,78–97,15; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, Ме 90,0; 95% ДИ 84,56–93,4; в группа контроля

Me 94; 95% ДИ 85,52–95,27; психическое здоровье Me 56; 95% ДИ 51,28–59,98, в группа контроля Me 93; 95% ДИ 83,78–96,65. При анализе результатов Лидского опросника зависимости у пациентов Me 84,0; 95% ДИ 81,12–89,6, в группе контроля Me 63; 95% ДИ 61,33–66,65; $p=0,041$.

Заключение. У пациентов с абзусом имеются высокие уровни тревоги и депрессии. Показатель по Лидскому опроснику зависимости у пациентов оказался значимо выше, чем в группе контроля.

Применение препарата целлекс у больных в острейшем периоде инсульта на первом этапе реабилитации

Е. В. Тимофеева

Департамент здравоохранения Воронежской области, БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»; г. Воронеж.

Актуальность. Динамика восстановления утраченных функций руки у пациентов с гемипарезом на фоне применения препарата Целлекс в острейшем периоде инсульта.

Материалы и методы. В исследование включались больные, соответствующие следующим критериям: ишемический или геморрагический инсульт в полушариях головного мозга; время от начала заболевания 24–48 часов. Критериями исключения были: эпилепсия, маниакальный психоз, продуктивный бред, делирий. Всего включены в исследование 60 пациентов, из них — 89% с ишемическим инсультом и 11% — с геморрагическим. Все пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы в зависимости от особенностей терапии. Основная группа — 30 человек (получали Целлекс), средний возраст $63,7 \pm 8,9$ года, из них мужчин 73%, женщин 27%, ($n = 30$). Вторая группа контроля — 30 человек (получающие только базисную терапию), средний возраст $65,5 \pm 9,1$ года, из них мужчин 50%, женщин 50% ($n = 30$). Целлекс в основной группе применялся на фоне стандартной базисной терапии и комплекса реабилитационных мероприятий, он вводился подкожно по 0,1 мг (1 мл) один раз в сутки в течение 10 суток. Оценивалась динамика неврологического дефицита, данные лабораторных и инструментальных исследований на 1-й, 10-й дни исследования по шкалам: NIHSS, шкала оценки функции руки ARAT, индекс мобильности Ривермид, модифицированная шкала Рэнкин, индекс Бартела.

Результаты. В результате исследования применение препарата Целлекс у больных с парезом в острейший период инсульта привело к: более выраженному регрессу неврологической симптоматики (по NIHSS разница с контролем 24%); более полному восстановлению двигательных нарушений в руке (в исследовании разница с контролем по шкале ARAT составила 26%); увеличению доли пациентов с регрессом неврологической симптоматики более чем на 20% в сравнении с группой контроля; увеличению степени независимости в повседневной жизни (по шкалам Ривермид и Бартела разница с контролем составила более 25%). Получены достоверные данные о положительном влиянии целлекса в дозах 0,1 мг/мл на восстановление двигательной функции руки.

Заключение. Включение препарата целлекс в комплекс терапевтических и реабилитационных мероприятий у пациентов в острейшем периоде ОНМК способствует более быстрому регрессу неврологического дефицита и восстановлению функций верхней конечности.

Опыт оценки возможности освоения перспективных интерфейсов «человек — компьютер», включая интерфейсы «мозг — компьютер», больным в остром периоде инсульта

Я. А. Туровский¹, С. Е. Чуприна², А. В. Мамаев¹,
С. С. Горшкова², С. В. Болдырев¹, С. С. Мухоморов²,
С. В. Борзунов¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, ²БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»; г. Воронеж

Актуальность. Инсульт занимает лидирующее место среди причин инвалидности населения. В реабилитации данных больных при наличии двигательного дефицита с самых ранних этапов используются: лечение положением и вертикализация больного, кинезиотерапия, эрготерапия, механотерапия с БОС, роботизированная механотерапия, кардиоваскулярная реабилитация, стабилотерия и расхаживание пациентов с помощью технических средств реабилитации. Психологи применяют методики психологической помощи, когнитивные тренинги. Логопед восстанавливает функцию понимания обращенной речи, стимулируется восстановление собственной речи.

Задачей данного исследования было оценить способность пациентов в остром периоде инсульта освоить за одну попытку ряд интерфейсов «человек — компьютер», которые могут быть использованы в качестве дополнительных реабилитационных методик.

Материалы и методы. Использовались следующие разработки:

- нейрокомпьютерный интерфейс, реализованный на основе стабильных зрительных вызванных потенциалов;
- миографический интерфейс, основанный на регистрации мышечной активности;
- дыхательный интерфейс, где управляющим параметром является паттерн дыхания;
- видеоокулографический интерфейс, управляемый движениями глаз пациента.

Были обследованы 16 пациентов в возрасте от 37 и до 57 лет с кортикальной локализацией ишемического инсульта. Отказались проходить исследование из-за эргономики интерфейсов для видеоокулографического интерфейса двое и для нейрокомпьютерного интерфейса один пациент.

Результаты. В отличие от здоровых испытуемых (30 человек), видеоокулографический интерфейс не был освоен за одну попытку ни одним из пациентов. Нейрокомпьютерный интерфейс был освоен только одним пациентом. Дыхательный интерфейс был освоен семью испытуемыми, причем трое из них давали 80% точности. Миографический интерфейс освоили семь пациентов, при этом

четверо из них имели более чем 80-процентную точность. В исследуемой выборке не было пациентов, освоивших больше двух методик. Иными словами, можно предположить существование «профиля успешного освоения» представленных технологий.

Заключение. Предварительные результаты позволяют говорить о том, что ряд технологий интерфейсов «человек — компьютер» могут быть потенциально применимы в качестве дополнительных реабилитационных методик у больных в остром периоде инсульта.

Эффективность применения танцевально-двигательной терапии в лечении пациентов с психосоматическим болевым синдромом

А. А. Фионина

ГАУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» Минздрава Башкортостана, г. Уфа

Актуальность. Распространенность хронической боли в обществе составляет, по оценкам разных авторов, от 15 до 70 %. Хронический болевой синдром рассматривается как психосоматическое расстройство в рамках биопсихосоциальной модели заболеваний. Танцотерапия представляет собой одну из форм психосоматического лечения, основным методом которого является психотерапия, ориентированная главным образом на выявление скрытых связей между психическими конфликтами и соматическими симптомами.

Цель работы: оценка эффективности применения танцевально-двигательной терапии в комплексном лечении пациентов с психосоматическим болевым синдромом в условиях круглосуточного психотерапевтического стационара.

Материалы и методы. Исследование эффективности применения танцевально-двигательной терапии (ТДТ) проводилось в условиях круглосуточного психотерапевтического стационара у пациентов с психосоматическим болевым синдромом, коморбидным с тревожными и депрессивными расстройствами. Всего были проанализированы 165 пациентов с жалобами на болевой синдром. Оценка интенсивности боли проводилась по шкале ВАШ.

Результаты и обсуждение. Основными жалобами пациентов, поступивших на стационарное лечение, были боли различной локализации, сниженное настроение, тревога, астенические проявления, нарушения сна. Следует отметить, что у пациентов с болевым синдромом в результате проведенных лабораторно-инструментальных исследований грубой соматической патологии не было выявлено. Пациенты были условно разделены на две группы: опытная группа (102 человека) получала наряду с медикаментозным лечением занятия ТДТ, тогда как контрольная группа (63 человека) занятия ТДТ не посещала в силу собственных убеждений. Каждый участник ТДТ посетил не менее трех занятий в группе открытого типа. Упражнения были подобраны с учетом особенностей группы. Участники могли задавать вопросы как на протяжении

занятия, так и после его окончания. Оценка интенсивности боли по ВАШ проводилась в начале и в конце лечения. Результаты исследования показали, что у опытной группы пациентов интенсивность болевого синдрома по ВАШ к концу лечения снижалась на 60–70 единиц, а у контрольной группы — на 25–40.

Заключение. Исследование показало, что применение танцевально-двигательной терапии в комплексном лечении пациентов с психосоматическими болевыми синдромами обладает выраженной эффективностью в снижении интенсивности боли по сравнению с контрольной группой.

Нейропротективное действие дельфинотерапии как эффект влияния на серотонинергическую модулирующую систему мозга у детей с аутизмом

Л. А. Цукурова¹, Н. В. Базилевская¹, А. В. Нувולי², В. И. Лысенко²

¹ НОЧУ ВО «Кубанский медицинский институт», г. Краснодар; ²ООО «Институт дельфинотерапии», г. Евпатория

Актуальность. По данным ВОЗ, более 20 % детей и подростков во всем мире страдают психическими расстройствами. Физиологические функции серотониновой модулирующей системы головного мозга многообразны, и ее нарушение играет важную роль в патофизиологии ряда заболеваний. Поиск эффективных естественных методов коррекции ведущих симптомов аутизма является актуальным. **Целью нашего исследования** было изучение нейропротективного действия дельфинотерапии через влияние на серотонинергическую модулирующую систему мозга у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС).

Материалы и методы. Нами обследованы 68 детей с РАС (F 84,0) в возрасте от 5 до 12 лет, находившихся на санаторно-курортном лечении (СКЛ) в г. Евпатории, которые составили две экспериментальные группы. I группа — 28 детей, получившие общее СКЛ; II группа — 40 детей, которые на фоне СКЛ получили курс дельфинотерапии (ДТ). Контрольную группу (КГ) составили 28 здоровых детей. Обследование включало осмотр специалистами, определение в сыворотке крови серотонина, фактора роста головного мозга (BDNF) и фактора роста нервов (NGF). ДТ проводилась ежедневно в течение 20 минут, в количестве восьми занятий на базе Евпаторийского дельфинария «Донузлав» в присутствии специалиста и одного из родителей.

Результаты. У детей с РАС отмечены более низкие показатели серотонина ($p < 0,001$), NGF ($p < 0,01$) и BDNF ($p < 0,001$) в сравнении с КГ. После проведенных комплексных лечения в I группе отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение серотонина и BDNF. Во II группе после курса ДТ отмечено достоверное повышение серотонина ($p < 0,001$), BDNF ($p < 0,05$) и NGF ($p < 0,05$). Таким образом, повышение серотонина и активация серотониновых рецепторов влияют на синтез белков, определяющих транскрипцию и биосинтез нейротрофических факторов — NGF и BDNF, обладающих нейропротективным действием.

Заключение. Отмечено ослабление нейропротективных свойств серотонинергической модулирующей системы мозга у детей с РАС. Выявлено, что включение ДТ в курс реабилитации детей с аутизмом способствует оказанию естественного нейропротективного действия за счет активации серотонинергической модулирующей системы мозга.

Лечебная физкультура, массаж и медицинский фитодизайн в комплексном лечении депрессивных расстройств при дорсопатиях

С. А. Шевцов, В. А. Животов

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

Актуальность. Нелекарственные методы лечения, реабилитации и профилактики непсихотических депрессий при таких неврологических заболеваниях, как дорсопатии шейного и пояснично-крестцового отдела позвоночника, в том числе с помощью лечебной физкультуры (ЛФК), массажа и медицинского фитодизайна, в последние годы очень активно изучаются в нашей стране и во всем мире.

Целью нашей работы было сравнительное изучение эффективности применения лечебной физкультуры в формате как монотерапии, так и в сочетании с применением массажа и медицинского фитодизайна при дорсопатиях, коморбидных с депрессиями непсихотического уровня.

Материалы и методы. В исследование были включены 130 пациентов с диагнозом по МКБ-10 «легкий депрессивный эпизод с соматическими симптомами», направленных на ЛФК врачом-неврологом с дорсопатиями шейного и пояснично-крестцового отдела позвоночника. Нами было проведено клиническое обследование с оценкой психического статуса на момент первичного осмотра и в динамике с использованием шкал: оценки депрессии Гамильтона (HDRS-17), Цунга и Clinical Global Impression (CGI). Все больные были в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст — $25,4 \pm 4,5$ года. Пациенты основной (сочетанное применение методов, 68 человек; 52,3%) и контрольной (только ЛФК, 62 исследуемых; 47,7%) групп завершили полный курс лечения в течение 28 дней.

Результаты. В начале исследования наблюдалось в основном умеренное и незначительное улучшение депрессивной симптоматики ($p > 0,05$). Только на 28-й день терапии выявились достоверные различия между группами по шкалам HDRS-17 и CGI. У 77,9% пациентов основной группы имело место клиническое «заметное улучшение» симптоматики и только у 17,7% — из контрольной ($p < 0,05$). При этом в контрольной группе было 8% пациентов совсем без положительной динамики ($p < 0,05$).

Заключение. ЛФК в выбранном формате специальных техник обладает недостаточной эффективностью при нелекарственной терапии депрессивных расстройств легкой степени, сопровождающих дорсопатии. ЛФК в сочетании с массажем и медицинским фитодизайном достоверно эффективнее по сравнению с использованием только ЛФК,

что позволяет рекомендовать данное сочетание методов для реабилитации и профилактики депрессивных эпизодов с соматическими симптомами легкой степени при неврологических заболеваниях.

Нейропсихологические аспекты синдрома обструктивного апноэ сна у детей

А. В. Ястребова, Т. П. Калашникова

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

Актуальность. Статистика свидетельствует: 7–9% детей в возрасте 4–5 лет регулярно храпят, при этом синдром обструктивного апноэ (гипопноэ) сна (СОАГС) выявляется в 0,7–3,0% наблюдений. Основные механизмы патогенеза определяют формирование последствий апноэ сна у детей, включающих эндотелиальную дисфункцию, метаболический синдром, поддержание хронического системного воспаления, нейрокогнитивные дисфункции. Окислительный стресс приводит к продукции активных форм кислорода, которые повреждают структуру ДНК, белков и мембранные структуры клеток, опосредуют нейронную гибель.

Материалы и методы. Обследованы 30 пациентов в возрасте от 5 до 10 лет. На основании комплексного клинического и полисомнографического исследования установлен диагноз СОАГС. Контрольная группа включала 10 здоровых детей того же возраста. Изучение состояния ВКФ осуществлялось с применением нейропсихологического исследования, адаптированного для детского возраста (Э. Г. Симерницкая, А. Р. Лурия). Уровень тревожности оценивался по рисуночному тесту Р. Тэммпла, В. Амена.

Результаты. По данным нейропсихологического тестирования у 36% обследуемых выявлены нарушения реципрокной координации. В контрольной группе этот показатель составил 3%. Динамическая диспраксия установлена у 68% тестируемых. Кинестетическая диспраксия выявлена в 76% наблюдений, 32% усваивают алгоритм только после совместного выполнения с речевой инструкцией. Различия уровня тревожности зарегистрированы в крайних значениях индекса тревожности (ИТ). ИТ выше 50%, что расценивается как высокий уровень тревожности, выявлен у 72% пациентов с СОАС и лишь у 15% детей контрольной группы. Средней уровень тревожности (ИТ 20–50%) в основной и контрольной группах имел значимые различия и составил 28 и 67% соответственно. Высокая продуктивность и устойчивость внимания ($S = 1,00–1,25$) отмечались у 35% детей контрольной группы, в группе с СОАГС данный показатель составил 4%. Низкий уровень ($S = 0,24–0,50$) зафиксирован у 60% детей с СОАС и лишь у 10% детей контрольной группы.

Заключение. Проведенное нами исследование демонстрирует высокий уровень тревожности у детей с СОАГС, нарушения кинестетического праксиса, реципрокной координации движений, а также низкие продуктивность и устойчивость внимания. Ремиттирующую гипоксию и фрагментацию сна можно рассматривать как звенья патогенеза выявленных нарушений.

Депрессия и сывороточный серотонин при болезни Паркинсона

Т. В. Яковлева

Кафедра неврологии имени В. П. Первушина ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Актуальность. Одним из наиболее частых немоторных проявлений при болезни Паркинсона (БП) является депрессия, усугубляющая двигательную и социальную активность пациентов. Наличие депрессии сочетается с быстрым прогрессированием когнитивных нарушений, появлением психотических расстройств. Помимо дофаминергического дефицита, в патогенезе депрессии у пациентов с БП обсуждается значение серотонинергической дисфункции.

Цель исследования: выявить зависимость выраженности такого немоторного симптома, как депрессия, от содержания нейромедиатора серотонина в сыворотке периферической крови пациентов с дрожательной и акинетико-ригидной формой БП.

Материалы и методы. Нами обследованы 25 пациентов с дрожательной и 25 пациентов с акинетико-ригидной формами БП. Группу контроля составили 20 сопоставимых по полу и возрасту лиц без клинических проявлений паркинсонизма. Степень депрессии пациентов оценена с помощью шкалы депрессии Бека. Исследование концентрации серотонина в сыворотке периферической крови проводилось методом иммуноферментного твердофазного анализа (ИФА) у 16 пациентов.

Результаты. У 82,0 % пациентов с БП отмечены признаки депрессивных расстройств разной степени тяжести. Среднее значение по шкале Бека составило $17,1 \pm 7,5$, что достоверно выше контрольных значений ($14,5 \pm 7,6$). Кроме того, у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания выявлена тяжелая депрессия ($22,6 \pm 7,3$). Содержание нейромедиатора серотонина в периферической крови — $183,2 \pm 76,4$ нг/мл. У пациентов с акинетико-ригидной формой количество серотонина ($123,1 \pm 22,7$ нг/мл) меньше ($p < 0,05$), чем у пациентов с дрожательной формой ($191,8 \pm 77,8$ нг/мл). При проведении корреляционного анализа исследуемых показателей у пациентов с БП выявилась отрицательная связь ($r = -0,3$; $p = 0,0003$) между степенью депрессии по шкале Бека и количественным содержанием нейромедиатора серотонина.

Заключение. Нейропсихологическое тестирование показало, что проявления депрессии у пациентов с акинетико-ригидной формой БП выражены в большей степени, чем у больных с дрожательной формой. Согласно данным ИФА, содержание серотонина в периферической крови у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания меньше, чем у пациентов с дрожательной. Сравнение эмоционального статуса больных паркинсонизмом с содержанием нейромедиатора серотонина в периферической крови выявило взаимосвязь, показывающую, что снижение уровня серотонина в крови усиливает симптомы депрессии.

Использование стационарзамещающих технологий у пациентов с ДЭ II стадии на примере Республики Коми

Е. Д. Яковчук, Г. О. Пенина

ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина» Минобрнауки России, г. Сыктывкар; ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Проблема когнитивного дефицита особенно актуальна у лиц, проживающих в Республике Коми — в районах Крайнего Севера с низкой плотностью населения, атипичной фотопериодикой и низкой доступностью медицинской помощи.

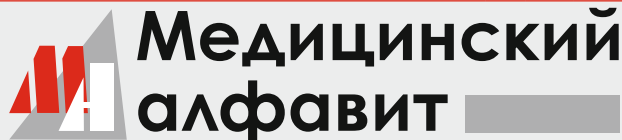
Материалы и методы. В неврологическом отделении ГБУЗ РК «КРБ» было проведено обследование 21 человека. Пациенты были разделены нами на две подгруппы: первая группа лечилась в дневном стационаре (10 человек). В стационаре круглосуточного пребывания лечились 11 человек. Проводились клиническое обследование, оценка качества жизни по шкале SF-36.

Результаты. При оценке показателя жизнеспособности по шкале SF-36 средний балл составил $45,0 \pm 0,2$ балла для пациентов (снижены показатели), лечившихся в дневном, и $43,0 \pm 0,4$ балла в круглосуточном стационаре, без достоверных различий по группам. После курса терапии получена положительная динамика ($p \leq 0,05$) — $52,5 \pm 0,1$ для пациентов, лечившихся в дневном, и $51,5 \pm 0,2$ — в круглосуточном стационаре, без достоверных различий по группам. При оценке психологического здоровья по шкале оценки качества жизни SF-36 до курса терапии результат составил $36,0 \pm 0,8$ балла для пациентов (низкие результаты), лечившихся в дневном стационаре, и $35,4 \pm 0,5$ балла для пациентов, лечившихся в круглосуточном стационаре. После курса терапии получена положительная динамика ($p \leq 0,05$), результат составил $42,0 \pm 0,2$ и $41,4 \pm 0,6$ балла соответственно без достоверных различий между группами дневного и круглосуточного стационара. При оценке эмоционального функционирования результаты составили $20,6 \pm 0,5$ балла как у пациентов дневного, так и круглосуточного стационаров (снижение эмоционального фона). После курса терапии по шкале эмоционального функционирования получена положительная динамика до $40,5 \pm 0,7$ балла без достоверных различий между группами дневного и круглосуточного стационаров.

Заключение. После курса терапии как в дневном стационаре, так и в стационаре круглосуточного пребывания выявлена положительная динамика по таким показателям, как жизнеспособность, психологическое здоровье, эмоциональное функционирование. Учитывая меньшее количество дней лечения на дневном стационаре и отсутствие разницы в результатах терапии по сравнению с круглосуточным стационаром, направление пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на дневной стационар приведет к уменьшению нагрузки на врача, снижению затрат на лечение пациентов.



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2018 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «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) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 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

Артоксан

Теноксикам 20 мг

3 флакона с лиофилизированным порошком

3 ампулы с растворителем по 2 мл

Ваше оружие против боли

Современный мощный
НПВП с ярко выраженным
обезболивающим эффектом



- **Быстрое начало действия**

Концентрации, близкие к максимальным отмечаются уже через 15 минут

- **Максимальная продолжительность действия (без накопления токсических эффектов)**

Период полувыведения 72 часа¹

- **Высокая безопасность**

Подтверждена крупнейшими сравнительными слепыми рандомизированными многоцентровыми исследованиями²⁻³

- **Сравним по анальгетическому действию с препаратами центрального действия⁴**

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Артоксан (www.grls.rosminzdrav.ru)

2. U. MOSER, H. WALDBURGER, H.A. SCHWARZ and C.A. GOBELET *Miihlegasse, Liestal, Switzerland* 1989 A Double-blind Randomised Multicentre Study with Tenoxicam, Piroxicam and Diclofenac Sodium Retard in the Treatment of Ambulant Patients with Osteoarthritis and Extra-articular Rheumatism (1630 pat-s)

3. L. Puccetti et. al. Comparative gastro-iniestial toxicity of individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis of endoscopic studies involving 1725 reumatic patients. *Internal Medicine*. 3:11-18. 1995

4. Chia Y.Y., Liu K. Prospective and randomized trial of intravenous tenoxicam versus fentanyl and tramadol for analgesia in outpatient extracorporeal lithotripsy

Полную информацию смотрите на сайте Государственного реестра лекарственных средств www.grls.rosminzdrav.ru, на сайте www.worldmedicine.ru, в инструкции по применению лекарственного препарата



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Регистрационный номер ЛП-004089 23.01.2017

ИПИГРИКС®

Ipidacrinum

Ощути себя!

Ингибитор холинэстеразы комбинированного действия

- ✓ Стимулирует нервно-мышечную проводимость
- ✓ Уменьшает двигательные и чувствительные нарушения
- ✓ Улучшает когнитивные функции

Разные формы выпуска и дозировки для выбора оптимального режима терапии



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Эпилепсия, экстрапирамидные нарушения с гиперкинезами, стенокардия, выраженная брадикардия, бронхиальная астма, вестибулярные нарушения, обострение язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, непроходимость кишечника или мочевыводящих путей, беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет, гиперчувствительность к компонентам препарата.

БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМ. В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ