

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

17 (354) 2018

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

Неврология и психиатрия

ТОМ № 2

- 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



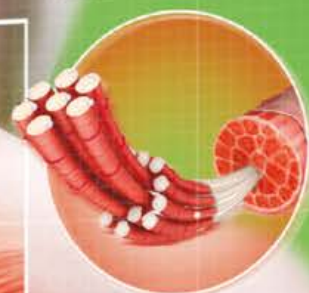
Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

КАЛМИРЕКС®

ДВИЖЕНИЕ БЕЗ НАПРЯЖЕНИЯ

РУ ЛП-003821 от 06.09.16



мышечный спазм

чрезвычайно сильное, возникающее без видимой причины, сокращение мышц, для которого характерно наличие резкого болевого ощущения. Основным отличием от судорог, можно считать временной интервал, на протяжении которого, наблюдаются подобные непроизвольные напряжения



Помогает снять мышечный спазм



Не вызывает седативного эффекта



Улучшает периферический кровоток

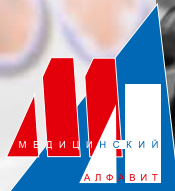


Может применяться с седативными и снотворными препаратами



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

Информация для медицинских
и фармацевтических работников.



Неврология и психиатрия. Том 2
Медицинский алфавит № 17 (354) 2018
Серии журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфмед»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес редакции:

1129515, Москва, ул. Академика Королева, д. 13,
стр. 1, подъезд 4, яч. 804А

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

Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»

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

Руководитель 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 дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

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

Уст. тираж 8 000. Формат А4. Цена договорная.

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

Подписан в печать 15 июля 2018 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит» (комплект)

Содержание

- 5 Применение миорелаксантов в локальной терапии боли
А. Е. Барулин, О. В. Курушина
- 9 Влияние препарата Ипигрикс на двигательные, чувствительные и когнитивные функции у пациентов с заболеваниями периферической и центральной нервной системы в условиях реальной клинической практики
Результаты многоцентрового наблюдательного исследования
А. И. Федин, Э. Ю. Соловьева
- 13 Прогностическая значимость нейропсихологических тестов у больных с типичным ремиттирующим рассеянным склерозом
А. Н. Бойко, Б. Т. Мугутдинова, Т. М. Мугутдинов
- 19 Эффективность метода биологической обратной связи в лечении хронической головной боли напряжения и хронической мигрени
А. В. Прищепа, А. Б. Данилов
- 26 Психопатологические особенности больных, перенесших лакунарные инфаркты головного мозга
Н. Ю. Сафонова, Н. В. Семенова
- 29 Современные аспекты диагностики и лечения поясничных болей у подростков и юношей в регионе Северо-Восточного Кавказа
Т. З. Ахмадов, Б. А. Абуева, К. Б. Маньшева
- 33 Уровень тяжелых цепей нейрофиламентов, амилоидов 1–40 и 1–42 в спинномозговой жидкости пациентов с оптикомиелитом и рассеянным склерозом
А. А. Воробьева, Т. О. Симанов, Н. В. Полехина, М. Е. Журавлева, М. Н. Захарова, Н. В. Гуляева, В. В. Фоминых, Н. А. Зигангирова
- 37 Кофеин и его влияние на нейродегенеративные заболевания
Ю. А. Селиверстов, М. Е. Бабин
- 43 Профилактическая терапия мигрени: от клинических рекомендаций к клинической практике
Е. Г. Филатова, Н. В. Латышева
- 47 Диагностическое и прогностическое значение определения витамина D(OH) в сыворотке крови при депрессии
В. В. Дорофейков, Н. Н. Петрова, М. С. Задорожная
- 53 Тезисы молодых ученых
XIV конференция «Вейновские чтения», посвященная памяти А. М. Вейна
- 56 Подписка

Contents

- 5 Use of muscle relaxants in local pain therapy
A. E. Barulin, O. V. Kurushina
- 9 Results of Russian multicentre observational study of Ipigrix effect on motor, sensory and cognitive functions in patients with peripheral and central nervous system diseases in conditions of actual clinical practice
A. I. Fedin, E. Yu. Solovyova
- 13 Prognostic significance of neuropsychological tests in patients with typical remitting multiple sclerosis
A. N. Boyko, B. T. Mugutdinova, T. M. Mugutdinov
- 19 Effectiveness of biofeedback in treatment of chronic tension type headache and chronic migraine
A. V. Prishchepa, A. B. Danilov
- 26 Psychopathological changes at patients with lacunar cerebral strokes
N. Yu. Safonova, N. V. Semyonova
- 29 Modern aspects of diagnosis and treatment of lumbar pain in adolescents and young adults in the Northeast Caucasus region
T. Z. Akhmadov, B. A. Abusueva, K. B. Manyseva
- 33 Level of heavy chains of neurofilaments, amyloids 1–40 and 1–42 in cerebrospinal fluid of patients with opticoemyelitis and multiple sclerosis
A. A. Vorobyova, T. O. Simaniv, N. V. Polekhina, M. E. Zhuravlyova, M. N. Zakharova, N. V. Gulyaeva, V. V. Fominykh, N. A. Zigangirova
- 37 Caffeine and neurodegenerative disorders
Yu. A. Selivyorstov, M. E. Babin
- 43 Preventive migraine therapy: from clinical recommendations to clinical practice
E. G. Filatova, N. V. Latysheva
- 47 Diagnostic and prognostic value of determination of vitamin D(OH) in serum in depression
V. V. Dorofeykov, N. N. Petrova, M. S. Zadorozhnaya
- 53 Abstracts of young scientists
IV conference "Wayne readings" dedicated to the memory of A.M. Vein
- 56 Subscription

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

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)»

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

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

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)»

Данилов Алексей Борисович (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней факультета последилового профессионального образования врачей 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»

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

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

Путлина 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»

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

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

Editorial Board

Science Editor

Golubev V.L., MD, DMSci, professor

Barinov A.N., MD, PhD

Vorobyeva O.V., MD, DMSci, professor

Damulin I.V., MD, DMSci, professor

Danilov A.B., MD, DMSci, professor

Dyukova G.M., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M.V., MD, DMSci, professor

Zakharov V.V., MD, DMSci, professor

Ivanov M.V., MD, DMSci, professor

Kamchatnov P.R., MD, DMSci, professor

Kozlovskiy V.I., MD, DMSci

Lobzin S.V., MD, DMSci, professor

Kostenko E.V., MD, DMSci

Mazo G.E., MD, DMSci

Makarov I.V., MD, DMSci, professor

Putilina M.V., MD, DMSci, professor

Semyonova N.V., MD, DMSci

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

Toroptsova N.V., MD, DMSci

Filatova E.G., MD, DMSci, professor

Shavlovskaya O.A., MD, DMSci

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

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 приведенными 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.

В предыдущем номере журнала № 1 (338) том 1 была допущена опечатка на с. 15 в фамилии автора в статье «Болезнь полиневропатия у пациентов со злокачественными новообразованиями: формирование, механизмы развития, попытка превентивной терапии». Правильное написание имени автора — А.М. Магомедова.

Применение миорелаксантов в локальной терапии боли

А. Е. Барулин, д.м.н., проф., зав. курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии

О. В. Курушина, д.м.н., зав. кафедрой

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

Use of muscle relaxants in local pain therapy

A. E. Barulin, O. V. Kurushina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia



А. Е. Барулин



О. В. Курушина

Резюме

Исследование посвящено изучению возможности использования толперизона (Калмирекс) в локальной терапии боли. Показано, что локальный способ введения Калмирекса позволяет воздействовать на патогенетические звенья формирования биомеханических нарушений, предупреждая тем самым хронизацию боли. Использование в локальной терапии миорелаксантов обеспечивает быстрый регресс боли и снижает сроки лечения.

Ключевые слова: боль в спине, биомеханика, дорсопатия, локальная терапия боли, миорелаксанты, паравертебральные блокады.

Summary

The article is devoted to the study of the possibility of using tolperisone (Kalmirex) in local pain therapy. It is shown that the local mode of administration of Kalmirex allows to influence the pathogenetic links in the formation of biomechanical disorders, thus preventing chronic pain. The use of muscle relaxants in local therapy provides regress pain and shortens the duration of treatment.

Key words: back pain, biomechanics, dorsopathy, local pain therapy, muscle relaxants, paravertebral blockades.

Актуальность

На одном из первых мест в неврологической практике стоят болевые проявления в области спины. Дорсопатии занимают второе место в структуре причин временной утраты трудоспособности и часто становятся доминирующей проблемой, определяющей функциональную и социальную активность человека. Дорсопатия по характеру вовлечения структур практически всегда имеет следующие компоненты: мышечный — 100 %, фасциально-связочный — 75 %, суставной — 50 % и лишь дискогенный компонент — 2,5 %. Это обусловлено функциональными и дистрофическими изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата (фасции, мышцы, сухожилия, связки, суставы, диски) с вовлечением структур периферической и центральной нервной систем (корешки, нервы, чувствительные и вегетативные ганглии, мозговые оболочки, а также другие структуры спинного мозга).

Появление болевой импульсации сопровождается, как правило, рефлекторной мышечно-тонической реакцией, приводящей к иммобилизации пораженного участка тела. Однако физиологическая функция спазмированной мышцы впоследствии трансформируется в дополнительный источник боли. При этом поражение мышцы может быть первичным по отношению к морфофункциональным изменениям позвоночника.

Нарушения биомеханики позвоночного столба могут приводить к локальным перенапряжениям связанных с ним мышц и повреждению отдельных мышечных волокон.

Лечение больных с дорсопатиями остается сложной и до конца не решенной проблемой, несмотря на несомненные успехи, достигнутые в этом направлении. Актуальным является поиск новых методов локальной терапии, направленных на разрушение патологического двигательного стереотипа, непосредственно воздействуя на мышечный дефанс. Особое место занимают методы, направленные на борьбу с избыточным мышечным напряжением.

Миорелаксанты принято применять в комплексном лечении болей в спине при наличии болезненного гипертонуса мышц. Миорелаксанты целесообразно использовать в комбинации с НПВП, они способны усиливать анальгетическое действие последних. Одним из миорелаксантов, широко применяемым при болях в спине, является толперизон.

Толперизон обладает высокой аффинностью к нервной ткани, достигая наибольших концентраций в стволе головного мозга, спинном мозге и периферической нервной системе. Эффект толперизона базируется на торможении спинальных рефлекторных дуг. Химическая структура толперизона схожа со структурой лидокаина. Он обладает мембраностабилизирующим действием и снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон. Толперизон обладает дозозависимым эффектом. Способствует торможению активности потен-

циалзависимых натриевых каналов. Таким образом, снижаются как амплитуда, так и частота потенциала действия. В ряде исследований также был показан угнетающий эффект на потенциалзависимые кальциевые каналы. Считается, что в дополнение к его мембраностабилизирующему действию толперизон может также тормозить выброс медиатора.

Фармакологический эффект контроля миорелаксантами мышечного спазма позволяет включать их в терапию патогенетического лечения болей в нижней части спины. Доказанным фактом считается, что при острой поясничной боли добавление к стандартной терапии (НПВП) миорелаксантов дает возможность более быстрого регресса боли, мышечного дефанса и соответственно восстановления объема движения в позвоночнике.

Однако, обладая мембраностабилизирующим свойством и имея химическое родство с лидокаином, толперизон оказывает также прямое обезболивающее воздействие. Тем более, учитывая его альфа-адреноблокирующий эффект на сосуды, он оказывает вазодилатирующее воздействие.

Ввиду вышеизложенного, на базе кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета было проведено исследование «Оценка эффективности толперизона (Калмирекс) в локальной терапии боли».

Данное направление исследований преследовало следующие цели:

1. изучение возможности использования толперизона (Калмирекс) в локальной терапии боли для повышения эффективности лечения дорсопатий;
2. проведение анализа эффективности разных способов введения инъекционных форм миорелаксантов, в частности Калмирекса, на фоне традиционной фармакотерапии.

В исследовании приняли участие 94 пациента с подострым болевым синдромом в нижней части спины. Для пациентов использованы диагностические критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Дополнительными критериями включения были наличие мышечно-рефлекторных проявлений дорсопатий поясничного отдела позвоночника, подострый период заболевания.

На этапе предварительного отбора (проведении комплексного соматического, неврологического, мануального обследования и МРТ-исследования) были исключены четыре пациента с сопутствующей соматической и неврологической органической патологией, которая могла бы быть причиной развития болевых проявлений при дорсопатиях. Они также не соответствовали дополнительным критериям исключения: секвестрированные грыжи и грыжи дисков более 8 мм; выраженная гипермобильность; спондилолистезы более 5 мм; наличие деструктивных изменений в телах позвонков; непереносимость толперизона и (или) лидокаина в анамнезе; беременность и кормление грудью; миастения. В результате предварительного отбора 90 пациентов приняли дальнейшее участие в исследовании.

Все пациенты были разделены на три группы по 30 человек каждая. Возрастной диапазон пациентов варьировал от 27 до 55 лет и в среднем составлял $32,4 \pm 0,8$ года. Половые особенности обследуемых отличались преобладанием лиц женского пола. Длительность заболевания от его дебюта до настоящего обострения колебалась от 1,2 до 5,6 года.

При разделении пациентов по группам была проведена стратификация по возрастному, гендерному и соматотипному признакам. По способу введения толперизона группы методом случайного распределения были разделены следующим образом.

Группа А. Пациенты ($n = 30$) получали традиционную фармакотерапию, где в качестве НПВП выступал нимесулид (Немулекс), и 10 паравертебральных введений толперизона (Калмирекс). Толперизон (Калмирекс) разводился на 2 мл 2-процентного лидокаина. Введение препарата в миофасциальные триггерные пункты осуществлялось ежедневно в течение 10 дней по 1 мл. Паравертебральное введение проводилось с двух сторон, отступая от средней линии на 2–3 см. Соблюдая все правила асептики и антисептики, раствор (Лидокаин + Калмирекс) вводился в 2–3 триггерные точки с проведением аспирационной пробы.

Группа В. Пациенты ($n = 30$) получали традиционную фармакотерапию, где в качестве НПВП выступал нимесулид (Немулекс), и 10 ежедневных внутримышечных введений толперизона (Калмирекс).

Группа С. Пациенты ($n = 30$) получали традиционную фармакотерапию.

В качестве исследования были использованы следующие методы: классическое неврологическое обследование; мануально-мышечное тестирование; оценка биомеханических параметров с применением способа визуально-оптического анализа (ВОА) (патент № 2012618316 от 14.09.2012). Болевой синдром оценивался по трем показателям: визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (Association for the Study of Pain, 1986), использованы способ определения площади болевой зоны и способ количественной оценки миогенного болевого синдрома по Хабирову (ИМС). Оценка жизнедеятельности больных велась по опроснику Освестри. Контроль параметров проводился на 1-й, 5-й, 10-й дни лечения.

Результаты исследования

Терапия пациентами переносилась хорошо. У пациентов, в группах которых вводился Калмирекс, отсутствовал эффект седации, диффузной мышечной слабости и не было снижения артериального давления, что является неоспоримым преимуществом препарата. От локального введения толперизона (Калмирекса) отмечались лишь редкие незначительные побочные явления в виде геморрагий в местах паравертебральных введений. Других побочных явлений зарегистрировано не было. В группах

с введением толперизона была зарегистрирована не только более быстрая динамика снижения болевого синдрома, но и одновременно снижение применения нестероидных противовоспалительных средств.

Динамика выраженности болевого синдрома (оценивалась по ВАШ, площади рисунка боли и ИМС: исходно выраженность болевого синдрома (ВАШ) варьировала в диапазоне от $7,13 \pm 0,60$ до $7,58 \pm 0,64$. Пациенты жаловались на боль ноющего характера в пояснично-крестцовой и крестцовой областях, часто распространяющуюся в область ягодич и проекцию копчика. Болевые ощущения сочетались с миофасциальным болевым синдромом: напряжением паравerteбральных мышц; поясничным сколиозом; уплощением поясничного лордоза; ограничением подвижности в поясничном отделе позвоночника. Надо сказать, что во всех группах прослеживалась отчетливая динамика снижения боли. Однако, как видно на рис. 1, более отчетливая динамика регресса боли прослеживается в группах, где был использован миорелаксant Калмирекс. При этом наилучший результат достигнут в группе с паравerteбральным введением. Также в группах с введением толперизона было одновременно зарегистрировано снижение применения нестероидных противовоспалительных средств. Полученные результаты по снижению потребления НПВП в группах согласуются с литературными данными.

Так, если проанализировать изменение такого показателя, как «площадь рисунка боли» (рис. 2), то более отчетливая динамика была получена в группе А. Исходно в группах этот показатель варьировал от $9,66 \pm 3,50$ до $10,48 \pm 3,08$. Анализ изменения площади боли показал, что динамика до и после проведения лечебных мероприятий во всех группах статистически достоверно отличалась от исходных показателей. Однако если обратить внимание на степень изменения этого показателя, то видно, что она существенно отличается по конечным точкам исследования в группах. Так, например, самая большая площадь боли оказалась в группе без применения миорелаксантов, а наименьший показатель — в группе с паравerteбральным типом введения Калмирекса. При этом эта тенденция начала вырисовываться уже на второй точке контроля.

Однонаправленные изменения также получены по показателю ИМС по Хабирову.

Учитывая особую роль триггерных точек (ТТ) в формировании и поддержании миофасциального болевого синдрома и, как следствие, их влияния на общую биомеханику, следует обратить внимание на динамику показателя «активные ТТ». Исходно локально-мышечные уплотнения (ТТ) определялись практически у каждого обследуемого. После проведенного курса лечения видно, что этот показатель значительно отличается в группах. Значительное снижение этого показателя в группе с локальным способом введения Калмирекса по сравнению с другими группами демонстрирует возможности влияния и на локальном уровне нарушений. Его динамика имеет однонаправленный характер и с другими вертеброневрологическими показателями (нарушение симметрии осанки и функциональное блокирование). Результаты представлены в табл. 1.

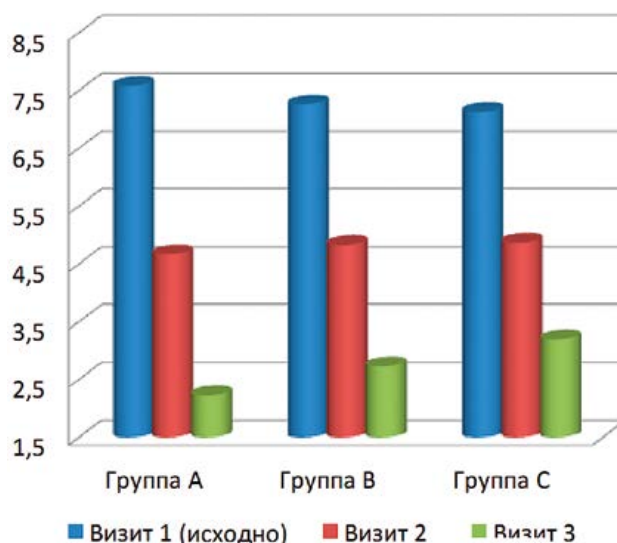


Рисунок 1. Динамика выраженности болевого синдрома по ВАШ.

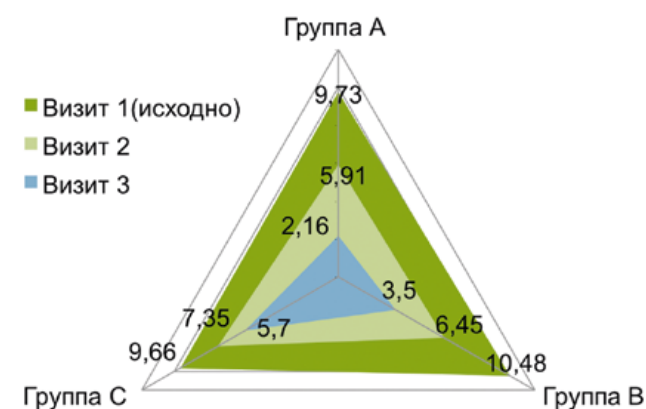


Рисунок 2. Изменение площади рисунка боли в трех группах.

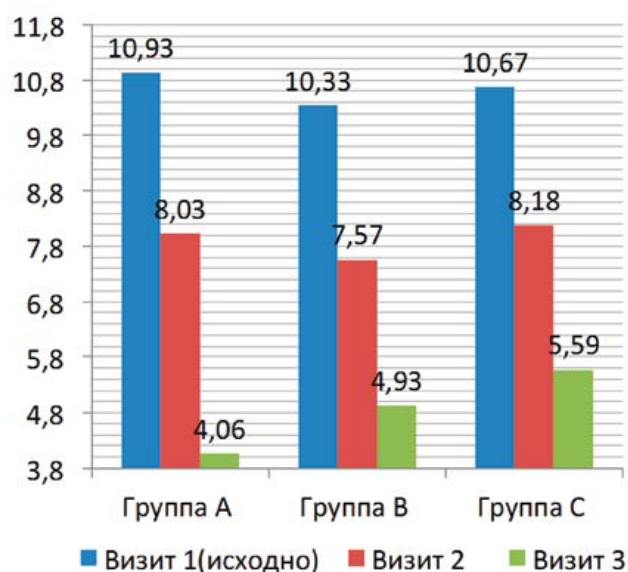


Рисунок 3. Динамика показателя ИМС по Хабирову.

Таблица 1
Динамика вертебрoneврологических показателей
в исследуемых группах

Функциональные нарушения	Группа А		Группа В		Группа С	
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
Активные триггерные зоны	30	6	30	18	30	24
Нарушение симметрии осанки	26	8	24	15	26	16
Функциональные блоки	ШОП	12	4	16	10	13
	ГОП	9	3	7	5	10
	ПКОП	23	11	18	12	22
Функциональное укорочение нижней конечности	14	8	12	9	15	12

Показатели биомеханики позвоночника («смещение центра тяжести по сагиттальной и [или] фронтальной оси» и «нарушение параллельности границ различных регионов»), полученные с помощью ВОА, демонстрировали сходную динамику с другими вертебрoneврологическими показателями, подтверждая более отчетливое регрессирование статодинамических нарушений опорно-двигательного аппарата.

До начала лечения средние балльные характеристики по опроснику Освестри во всех группах были приблизительно одинаковыми (табл. 2). В дальнейшем анализ интенсивности болевого синдрома и его влияние на повседневную активность (опросник Освестри) показали, что динамика до и после проведенных лечебных мероприятий во всех группах статистически достоверно отличалась от исходных показателей, однако более отчетливая динамика отмечалась в группе с паравертебральным типом введения.

Анализ результатов лечения в трех группах также показал, что разработанный локальный способ введения Калмирекса позволил снизить сроки длительности лечения в 1,21 раза по сравнению с группой пациентов с внутримышечным способом введения и в 1,73 раза по сравнению с группой без миорелаксанта. Этот показатель наглядно демонстрирует не только необходимость включения Калмирекса в алгоритм лечения болевых синдромов, но и, что немаловажно, использования его локального введения.

Выводы

Применение миорелаксантов в лечении болевых синдромов в области спины является необходимым, учитывая их патогенетических механизм действия. А локальный

Таблица 2
Анализ влияния болевого синдрома на повседневную активность
(опросник Освестри)

Опросник Освестри	Исходно	После курса лечения
Группа А	41,12 ± 7,68	5,53 ± 4,25
Группа В	40,90 ± 8,32	8,1 ± 7,4
Группа С	40,75 ± 6,76	17,13 ± 6,03

способ введения позволяет более быстро и эффективно не только купировать болевой синдром и снижать сроки лечения, но восстанавливать биомеханические показатели, что непосредственно скажется на отдаленных результатах терапии, в том числе и на возможности предупреждения хронизации боли.

Список литературы

1. Барулин А. Е., Курушина О. В. Функциональные аспекты комплексной диагностики хронических болевых синдромов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009. № 4. С. 332–335.
2. Барулин А. Е., Рыбак В. А., Клаучек С. В. Применение метода сенсорного управления дыханием для коррекции дыхательной дисфункции при синдроме вегетативной дистонии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2003. Т. 59. № 9. С. 190–192.
3. Вахнина Н. В. Роль миорелаксантов в лечении острой боли в спине // Справочник поликлинического врача. 2012. № 5. С. 23–26.
4. Горячев Д. В. Миорелаксанты центрального действия в лечении миофасциальной боли // РМЖ. 2013. Т. 21. № 32. С. 1643–1646.
5. Исайкин А. И., Головачева В. А., Кузнецов И. В. Ведение пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. Т. 7. № 2. С. 52–55.
6. Камчатнов П. Р., Казаков А. Ю., Чугунов А. Ф. Поясничная боль: возможности применения миорелаксантов // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013. № 1. С. 21–25.
7. Каратеев А. Е. Фармакотерапия люмбалгии // Современная ревматология. 2014. № 2. С. 84–91.
8. Каратеев А. Е., Алексеева Л. И., Цурган А. В., Гонтаренко Н. В. Терапия острой/подострой скелетно-мышечной боли: результаты наблюдательного исследования АЛИСА (анальгетическое лечение с использованием системного алгоритма) // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 12–2. С. 175–184.
9. Курушина О. В., Барулин А. Е. Современные аспекты лечения болей в спине // РМЖ. 2012. Т. 20. № 10. С. 528–533.
10. Ненарокомов А. Ю., Оруджев Н. Я., Антонова Т. Ю., Курушина О. В., Фурсик О. В., Барковская А. Ю., Замятина, И. И., Барулин А. Е., Сарангова К. А., Кондрашов, А. А., Соломатин М. М. Этические проблемы онкологии, психиатрии, неврологии и анестезиологии // Биоэтика. 2012. № 1 (9). С. 36–44.
11. Сергиенко Д. А., Бельская Г. Н., Степанова С. Б., Макарова Л. Д., Лузанова Е. И. Локальная инъекционная терапия с использованием симптоммодифицирующих препаратов при лечении боли в спине // Российский журнал боли. 2015. № 1 (46). С. 67–68.
12. Хитров Н. А. Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение // РМЖ. 2017. Т. 25. № 3. С. 177–184.
13. Hubbard MJ, Hildebrand BA, Battafarano MM, Battafarano DF. Common Soft Tissue Musculoskeletal Pain Disorders. // Prim Care. 2018. No 45. P. 289–303.
14. Wayne PM, Eisenberg DM, Osypiuk K, Gow BJ, Witt CM, Davis RB, Buring JE. A Multidisciplinary Integrative Medicine Team in the Treatment of Chronic Low-Back Pain: An Observational Comparative Effectiveness Study. // J Altern Complement Med. 2018. No 21.
15. Pavelka K, Jarosova H, Sleglova O, Svobodova R, Milani L, Votavova M, Prochazka Z, Kotlarova L, Kostiuk P, Silva J, Meroni AM. Chronic Low Back Pain: Current Pharmacotherapeutic Therapies and a New Biological Approach. // Curr Med Chem. 2018. No 13.



Влияние препарата Ипигрикс на двигательные, чувствительные и когнитивные функции у пациентов с заболеваниями периферической и центральной нервной системы в условиях реальной клинической практики

Результаты многоцентрового наблюдательного исследования

А. И. Федин, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии¹, академик РАЕН, член президиума правления Российского и Московского обществ неврологов

Э. Ю. Соловьева, д.м.н., проф. кафедры неврологии¹

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



А. И. Федин



Э. Ю. Соловьева

Results of Russian multicentre observational study of Ipigrix effect on motor, sensory and cognitive functions in patients with peripheral and central nervous system diseases in conditions of actual clinical practice

A. I. Fedin, E. Yu. Solovyeva

Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

Изучено влияние препарата Ипигрикс® на двигательные, чувствительные и когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями периферической и центральной нервной системы в условиях реальной клинической практики. В исследовании приняли участие 218 центров в 30 городах Российской Федерации. Число участников составило 13840 пациентов. Все представленные для анализа группы неврологических больных явились высокочувствительными к антихолинэстеразной терапии Ипигриксом по оценке динамики двигательных функций. Добавление к стандартной терапии препарата ипидакрин (Ипигрикс) оказывало положительное влияние и на динамику сенсорных нарушений во всех исследуемых группах. Наиболее выраженной была динамика когнитивных симптомов у больных с цереброваскулярными заболеваниями и полинейропатией. По результатам исследования использование ипидакрин (Ипигрикс) представляется весьма целесообразным для лечения как заболеваний периферической нервной системы, так и заболеваний, сопровождающихся нарушениями памяти и других когнитивных функций.

Ключевые слова: ацетилхолинэстераза, нервно-мышечная проводимость, когнитивные нарушения, двигательные нарушения, чувствительные нарушения, ипидакрин, Ипигрикс.

Summary

The effect of Ipigrix® on motor, sensory and cognitive impairments in patients with peripheral and central nervous system diseases was studied under actual clinical practice. 218 centres in 30 cities of the Russian Federation participated in the study. The number of participants was 13,840 patients. All the groups of neurological patients presented for analysis were highly sensitive to the anti-cholinesterase therapy Ipigrix in assessing the dynamics of motor functions. Addition to the standard therapy of the preparation of ipidacrine (Ipigrix) had a positive effect on the dynamics of sensory disorders in all study groups. The most pronounced was the dynamics of cognitive symptoms in patients with cerebrovascular disease and polyneuropathy. According to the results of the study, the use of ipidacrine (Ipigrix) seems very appropriate for treating both peripheral nervous system diseases and diseases accompanied by disturbances of memory and other cognitive functions.

Key words: acetylcholinesterase, neuromuscular conduction, cognitive disorders, motor disorders, sensitive disorders, ipidacrine, Ipigrix.

Препарат Ипигрикс® (МНН: ипидакрин) является обратимым блокатором ацетилхолинэстеразы (АХЭ), который ингибирует ферментативный гидролиз ацетилхолина, пролонгируя его эффект и увеличивая тем самым содержание ацетилхолина в головном мозге. Помимо этого, препарат блокирует калиевые каналы мембран и способствует их деполяризации. Блокада К-каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения импульса, что,

в свою очередь, обеспечивает выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель [4].

Одним из показаний для назначения ипидакрин являются заболевания периферической нервной системы, что обусловлено способностью этого препарата улучшать нервно-мышечную проводимость [6, 10].

По данным Б. М. Гехт (2003), положительный эффект ипидакрин отмечен у 82,9 % больных, страдающих заболеваниями периферической нервной системы. При этом хороший

эффект наблюдался в 31,6 % случаев (в контрольной группе в 10 % случаев), в частности, у больных миастенией на фоне ипидакрин уменьшались птоз, слабость и утомляемость мимической и туловищной мускулатуры [6].

Препарат с успехом используется в комплексной терапии невропатии лицевого нерва (паралич Белла): на фоне его использования выявлено более значительное, чем при применении прозерина, увеличение скорости проведения по пораженному нерву,

а реакции перерождения нерва с формированием контрактур в мышцах лица не отмечено [6].

Имеются данные, свидетельствующие об эффективности ипидакрина и при других заболеваниях периферической нервной системы, что подтверждается результатами электрофизиологических исследований [10].

Среди показаний к использованию ипидакрина — заболевания центральной нервной системы. В настоящее время ингибиторы ацетилхолинэстеразы рассматриваются как препараты с серьезной доказательной базой в плане коррекции когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера [5, 7, 8, 11, 12, 14, 15]. Помимо ацетилхолинэстеразы, ипидакрин способен ингибировать и другой фермент, разрушающий ацетилхолин — бутирилхолинэстеразу [7], которая участвует в образовании сенильных бляшек [13]. При болезни Альцгеймера этот фермент выявлен как в самих бляшках, так в нейрофибриллярных клубочках, в стенке сосудов (при амилоидной ангиопатии).

В работах R. Bullock (2002) показано, что по мере прогрессирования болезни Альцгеймера активность ацетилхолинэстеразы в определенных участках головного мозга снижается, а активность бутирилхолинэстеразы повышается, поэтому ингибирование бутирилхолинэстеразы сопровождается улучшением способности к обучению, памяти и зрительно-пространственных функций [13].

По данным T. Nabeshima и соавт. (2001), ипидакрин влияет также на ГАМК-ергическую систему [7] и обмен катехоламинов [4, 5].

Исследование, проведенное Е. Е. Букатиной и др. [1, 2], выявило дозозависимое положительное влияние ипидакрина на когнитивную сферу больных. В это исследование были включены 88 больных (74 пациента получали ипидакрин, 14 составили контрольную группу), большая часть вошедших в исследование пациентов были в возрасте 70 лет и старше. Препарат назначался в суточной дозе от 20 до 80 мг. Как показало двойное слепое исследование, на фоне терапии ипидакрином отмечалось улучшение когнитивных функций по сравнению с плацебо (соответ-

ственно у 37,6 и 6,6 % больных). У ряда больных улучшение наступало спустя 3–4 месяца от начала приема ипидакрина. Важно заметить, что это улучшение наблюдалось как при легкой и умеренной степенях деменции, так и при тяжелом когнитивном дефекте.

При этом ипидакрин может использоваться не только при сосудистой деменции [3], но и при ишемическом инсульте [9]. На фоне терапии ипидакрином отмечено повышение эффективности проводимых реабилитационных мероприятий, наиболее существенная динамика отмечена в двигательной сфере, у пациентов в большей степени происходило восстановление бульбарных функций [9].

Следует заметить, что оптимальная продолжительность курса терапии центральными ингибиторами ацетилхолинэстеразы до настоящего времени не установлена [14]. Продолжительность приема этой группы препаратов целиком определяется сохранением положительного эффекта и может составлять 6–12 месяцев и более. Поэтому представляется важной периодическая оценка эффективности препарата, особенно у больных, которым он назначен в минимальной дозе.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности влияния препарата Ипигрикс на двигательные, чувствительные и когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями периферической и центральной нервной системы в условиях реальной клинической практики. По своему дизайну исследование было проспективным, наблюдательным, неинтервенционным. Исследователи лишь оценивали результаты использования Ипигрикса у неврологических больных, никак не влияя на выбор пациентов, включаемых в исследование, а также на выбор дозы препарата для лечения. В задачи исследования входила также характеристика групп пациентов с заболеваниями периферической и центральной нервной системы, соотношение основных нозологических форм на амбулаторном приеме врача невролога, оценка переносимости препарата Ипигрикс.

Методы исследования

Участие в исследовании было предложено врачам-неврологам, которые постоянно оказывают амбулаторную помощь больным с заболеваниями периферической и центральной нервной системы (моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии, бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений ЦНС, сопровождающихся двигательными и (или) когнитивными нарушениями).

Все формы регистрации результатов, заполняемые врачами и пациентами, были полностью анонимными.

В исследование были включены пациенты от 18 до 65 лет, у которых были исключены беременность, лактация, эпилепсия, экстрапирамидные нарушения с гиперкинезами, стенокардия, выраженная брадикардия, бронхиальная астма, вестибулярные нарушения, обострения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, непроходимость кишечника или мочевыводящих путей. Пациенты, не подписавшие форму информированного согласия, в исследование не включались.

Для того чтобы не оказывать влияние на включение больных в исследование, исследуемый препарат не предоставлялся врачам бесплатно, им также не выдавались материалы рекламного или обучающего содержания.

Базовая терапия назначалась в соответствии с нозологическими стандартами. Единственным ограничением для включения в исследование было отсутствие в схеме лечения других препаратов группы антихолинэстеразных средств. Препарат Ипигрикс должен был быть назначен до включения в исследование, но не ранее чем за одну неделю.

Динамика двигательных, чувствительных и когнитивных функций, оценка переносимости терапии проводилась дважды: в точке 0 (исходная точка) — визит-1 (включение в исследование) и в точке 1 — визит-2 (через один месяц после визита-1 ± 7 дней). Таким образом,

длительность исследования одного пациента составила один месяц.

Исследование проводилось в 30 городах Российской Федерации. Всего в исследовании приняли участие 218 центров. Число участников составило 13 840 пациентов.

Первоначально в исследование были включены 13 840 амбулаторных карт больных. В дальнейшем по различным причинам (сменили место жительства, не явились на визит, не принимали назначенный препарат, финальный визит проведен с опозданием, ошибки заполнения карт врачом) выбыли из исследования и анализа 2590 больных. В итоге мы включили в анализ данные, полученные у 11 250 больных. Случаев досрочного завершения участия больного в исследовании из-за необходимости отмены исследуемого препарата в результате нежелательных явлений не отмечалось.

Анализ частоты встречаемости основных нозологических форм заболеваний периферической и центральной нервной системы в исследуемой популяции представлен в табл. 1.

Пациенты с дорсопатией и спондилопатией составили 33,21%; с поражением отдельных нервов, нервных корешков и сплетений, исключая лицевой нерв, — 21,45%; с цереброваскулярными болезнями и их последствиями — 15,13%; с полинейропатией и другими заболеваниями периферической нервной системы — 13,80%; с поражением лицевого нерва — 8,00%.

Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 1. Максимальный показатель по среднему возрасту (59,1 года) отмечен в группе с цереброваскулярными заболеваниями. Минимальный — с патологией лицевой мускулатуры. Распределение по полу: в целевой популяции 61,01% составили женщины, 38,99% — мужчины. Максимальный процент женщин (68%) отмечен в группе поражений лицевого нерва, максимальный процент мужчин (41%) — в группе с диагнозом «дорсопатия».

Оценка двигательной мускулатуры мышц лица проводилась по количественной шкале Хауса-Бракмана (табл. 2). В ходе обследования пациентов на первом визите выявлены 18,3%

Таблица 1
Частота основных нозологических форм заболеваний периферической и центральной нервной системы в целевой популяции

Нозологическая форма	Целевая популяция (N = 11250)
Дорсопатии и спондилопатии (N = 3737)	3737 (33,21%)
Поражения отдельных нервов, нервных корешков и сплетений (исключая лицевой нерв) (N = 2413)	2413 (21,45%)
Цереброваскулярные болезни и их последствия (N = 1702)	1702 (15,13%)
Полиневропатии и другие заболевания ПНС (N = 1552)	1552 (13,80%)
Поражения лицевого нерва (N = 900)	900 (8,00%)
Другие заболевания нервной системы (N = 946)	946 (8,41%)
Целевая популяция (N = 11250)	11250 (100%)

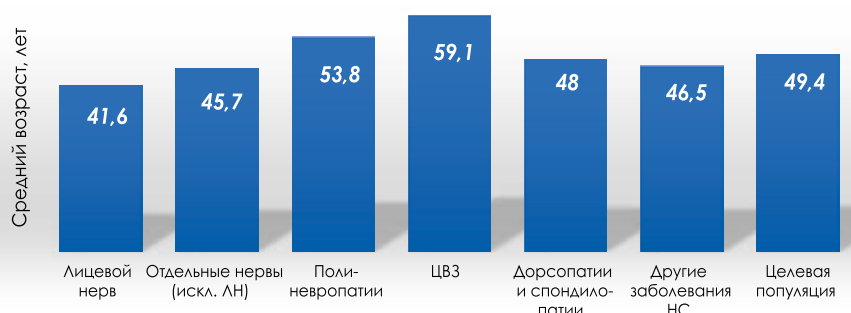


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрасту.

Таблица 2
Шкала Хауса-Бракмана

Балл	Функция	Описание
5	Норма	Нормальные движения во всех группах мышц лица
4	Легкая дисфункция	Легкая слабость, определяемая при внимательном осмотре
3	Умеренная дисфункция	Явная слабость без нарушения формы лица
2	Среднетяжелая дисфункция	Явная слабость или нарушение формы лица
1	Тяжелая дисфункция	Едва заметные движения
0	Паралич	Отсутствие движений

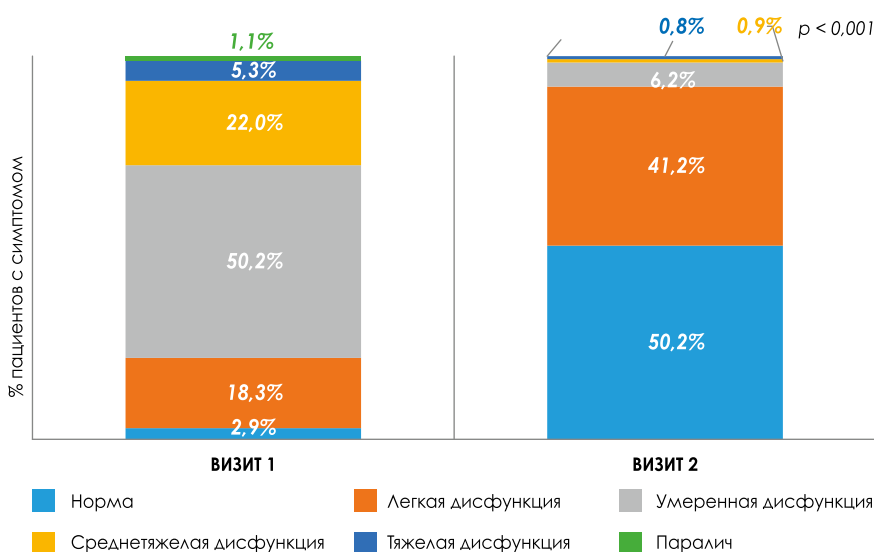


Рисунок 2. Динамика симптомов поражения лицевой мускулатуры.

Таблица 3
Пятибалльная шкала оценки двигательных функций конечностей

Балл	Характеристика движения
5	Парезов нет (норма)
4	Легкий парез (объем движения полный или почти полный — 75–100% от нормы; сила, ловкость, темп снижены)
3	Умеренный парез (движения ограничены умеренно, слабо дифференцированы, неловки, составляют 50–75% от нормы)
2	Выраженный парез (движения в объеме 25–50% от нормы, в основном глобальные)
1	Грубый парез (имеются крайне ограниченные, глобальные движения до 25% от нормы)
0	Плегия (активных движений нет)

случаев больных с легкой дисфункцией лицевой мускулатуры; 50,2% — с умеренной; 22,0% — со среднетяжелой; 5,3% — с тяжелой степенью.

При оценке результатов второго визита (рис. 2) отмечена положительная динамика двигательных функций лицевой мускулатуры: существенное увеличение группы пациентов с отсутствием двигательных нарушений (в 17 раз) и группы с легкой дисфункцией (в 2,3 раза), уменьшение групп со среднетяжелой-тяжелой дисфункцией и параличом; а также увеличение среднего балла по шкале двигательных нарушений на 1,5 балла.

Оценка двигательных функций конечностей проводилась по пятибалльной количественной шкале (табл. 3).

На фоне лечения отмечена положительная динамика двигательных функций конечностей. Наибольшая динамика наблюдалась в группах с поражением отдельных нервов и диагнозом «дорсопатия», где частота встречаемости симптомов сократилась в два раза. По количественным тестам наибольшая динамика отмечена в группах полиневропатии и дорсопатии, где отмечено увеличение среднего балла мышечной силы на 1,2 и 1,0 балла соответственно.

При исследовании симптомов нарушений чувствительности в группе поражения отдельных нервов и группе с диагнозом «дорсопатия» отмечена выраженная положительная динамика на фоне лечения: исчезновение симптомов нарушений чувствительных функций или переход в легкую степень (более 92% в обеих группах на втором визите). В группах с полинейропатией и цереброваскулярной патологией динамика симптомов была чуть менее выражена (80% ко второму визиту).

Оценка когнитивных нарушений осуществлялась на основе данных тестирования пациентов по шкале MMSE. Максимальная частота когнитивных нарушений отмечена в группе с цереброваскулярными заболеваниями (88%), в этой же группе отмечен наибольший процент расстройств до уровня деменции (37%). Вторая по частоте когнитивных нарушений — группа больных с полинейропатией (50%). Наиболее «когнитивно сохранной» группой были пациенты с поражением лицевого нерва (всего 16% когнитивных нарушений). В ходе лечения отмечена положительная динамика когнитивных симптомов по качественным тестам (снижение частоты когнитивных симптомов в 1,3 раза). При этом наибольшая положительная динамика на фоне терапии отмечена в группе с цереброваскулярными заболеваниями (увеличение частоты нормальных показателей (28–30 баллов) почти в три раза).

Таким образом, все представленные группы неврологических больных явились высокочувствительными к антихолинэстеразной терапии Ипигриксом по оценке динамики двигательных функций. Добавление к стандартной терапии препарата ипидакрин (Ипигрикс) оказывало положительное влияние и на динамику сенсорных нарушений во всех исследуемых группах. Наиболее выраженной была динамика когнитивных симптомов у больных с цереброваскулярными заболеваниями и полинейропатией. Случаев досрочного завершения участия больных в исследовании из-за необходимости отмены исследуемого препарата в результате нежелательных явлений не отмечалось.

В целом назначение Ипигрикса способствовало увеличению эффективности лечения неврологических пациентов, в связи с чем использование ипидакрин (Ипигрикс) представляется весьма целесообразным для лечения как заболеваний периферической нервной системы, так и заболеваний, сопровождающихся нарушениями памяти и других когнитивных функций.

Список литературы

1. Букатина Е.Е., Григорьева И.В. Эффективность амиридина на ранних этапах болезни Альцгеймера. / В сб.: Болезнь Альцгеймера: достижения в нейробиологии, диагностике и терапии. Тез. докл. М.: 1996; 19.
2. Букатина Е.Е., Григорьева И.В., Соколович Е.И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа // Ж невропатол и психиатр 1991; 91: 9: 53–58.
3. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера (деменция альцгеймеровского типа). В кн.: Нейродегенеративные болезни и старение. Рук-во для врачей / Под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. М.: 2001; 9–79.
4. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003; 319.
5. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: новые терапевтические возможности // Consilium Medicum. 2004; 6: 2: 142–149.
6. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата // Доктор.Ру. Журн. совр. мед. 2003; 2: 3–5.
7. Дамулин И.В. Использование ипидакрин (аксамона) в неврологической практике. Трудный пациент № 11, Т. 5, 2007, с. 15–20.
8. Захаров В.В. Нарушения памяти у пожилых // Русс. мед. журн. 2003; 11: 10: 598–601.
9. Козелкин А.А., Сикорская М.В., Козелкина С.А. Опыт применения препарата нейромидин у больных с ишемическими инсультами в остром и раннем восстановительном периодах // Укр. вістн. психоневр. 2004; 12: 2: 12–14.
10. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. Применение нейромидина в лечении заболеваний периферической нервной системы // Атмосфера. Нервные болезни. 2003; 3: 17–18.
11. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение // Русс. мед. журн. 2002; 10: 25: 1143–1146.
12. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера: клиника, патогенез, лечение // Русс. мед. журн. 2006; 14: 9: 641–646.
13. Bullock R. The clinical benefits of rivastigmine may reflect its dual inhibitory mode of action: an hypothesis // Int. J. Clin. Pract. 2002; 56: 3: 206–214.
14. Cummings J.L. Alzheimer's disease // N. Engl. J. Med. 2004; 351: 56–67.
15. O'Brien J.T., Ballard C.G. Drugs for Alzheimer's disease. Cholinesterase inhibitors have passed NICE's hurdle // Brit. Med. J. 2001; 323: 123–124.



Прогностическая значимость нейropsychологических тестов у больных с типичным ремиттирующим рассеянным склерозом

А. Н. Бойко, д.м.н., проф.¹

Б. Т. Мугутдинова, врач-невролог, консультативно-диагностический центр
доктора Мугутдиновой¹

Т. М. Мугутдинов, д.м.н., проф.²

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом факультета усовершенствования
врачей лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследователь-
ский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²Кафедра неврологии факультета повышения квалификации и профессиональной
переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный меди-
цинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Prognostic significance of neuropsychological tests in patients with typical remitting multiple sclerosis

A. N. Boyko, B. T. Mugutdinova, T. M. Mugutdinov

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

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение прогностической ценности исследований клинко-нейropsychологических характеристик патологического процесса при типичном ремиттирующем РС для прогноза на пять лет течения заболевания. Исследование когнитивных функций проводили с использованием качественных (тестов по А. Р. Лурия) и количественных методов оценки (словесно-цветовой тест Струпа, тест «Шифровка»). Ретроспективный анализ показал, что когнитивные нарушения, даже субклинические, проявляющиеся в виде изменений нейropsychологических тестов, достоверно связаны с более высокой вероятностью вторичного прогрессирования и приростом тяжести РС по данным шкалы EDSS. Среди использованных нейropsychологических тестов наиболее чувствительным и информативным в плане прогноза тяжести РС на последующие пять лет является тест Струпа.

Ключевые слова: **рассеянный склероз, нейropsychология, прогноз, вторичное прогрессирование.**

Summary

The purpose of the research was to study the prognostic value of clinical and neuropsychological characteristics of the pathological process at a typical rhythmic PC for 5 years longtime illness prediction. The research of the cognitive function was held with the use of quantitative (A. R. Luriya tests) and qualitative assessment methods (verbal and color Stroop test, Encryption test). The retrospective analysis showed that cognitive disturbances, even subclinical, displayed in the form of neuropsychological test's changing, are authentically bound with the more likely of secondary progressing and at a prime PS weight according to the EDSS scale. Among the used neuropsychological tests the most sensing and informative in respect of the forecast of PS weight for the next 5 years is the Stroop test.

Key words: **EDSS, multiple sclerosis, neuropsychology, prognosis, secondary progressing.**



А. Н. Бойко



Б. Т. Мугутдинова



Т. М. Мугутдинов

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее социально и экономически значимых проблем современной неврологии. По данным эпидемиологических исследований, в мире насчитывается более 2,5 млн больных с РС [7, 11, 13, 20]. Показатель распространенности РС в России составляет в среднем 50 случаев на 100 тыс. человек [3]. Более чем у половины больных РС уже на ранних стадиях развития заболевания выявляются изменения когнитивных функций, которые наиболее точно можно выявить с помощью нейropsychологического тестирования [6].

Когнитивные нарушения, возникающие у больных РС, прямо связаны с выраженностью нейродегенеративного процесса при РС, со степенью инвалидности и во многом определяют качество жизни пациентов [1, 4]. Краткосрочный прогноз (на протяжении до пяти лет) течения РС зависит от активности аутоиммунного воспаления, что отражается в частоте и тяжести обострений, и в выраженности аксональной дегенерации, что приводит к прогрессированию инвалидности [9, 10, 19]. Популяционные исследования в Европе и США показали, что активность РС в первые

3–5 лет заболевания определяет его прогноз в отношении всего периода жизни пациента, особенно при раннем клиническом начале РС [9, 10, 12, 20]. В то же время ассоциации между различными клиническими характеристиками и прогнозом РС на пять и более лет статистически слабые [10].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение прогностической ценности исследований клинко-нейropsychологических характеристик патологического процесса при типичном ремиттирующем РС для прогноза на пять лет течения заболевания.

Таблица 1
Клинические характеристики больных РС до начала пятилетнего наблюдения

Показатель	Количество	Процент	M	m
Длительность РС			10,9	3,9
Длительность РС более 5 лет	50	100		
Длительность РС более 10 лет	24	48		
Общее число обострений за время болезни			8,10	2,61
Среднегодовая частота обострений			0,75	0,13
Среднее количество за 1 год РС			1,16	0,47
Среднее количество обострений за 2 года РС			1,72	0,58
Среднее количество за 5 лет РС			3,94	1,12
Уровень EDSS			2,10	0,52
Уровень EDSS меньше 2,0	13	26		
Уровень EDSS от 2,0 до 3,0	37	74		

Таблица 2
Результаты общего нейропсихологического обследования больных с использованием методологии Лурии

Проба	Тип ошибки	Частота, %
Узнавание предметов и их частей по реалистическим и схематическим изображениям	Гностические ошибки при опознавании незавершенных объектов Амнестические западания	70 48
Анализ сюжетных картин	Нарушение парадигматического строя рассказа	68
Исследование системы счета	Снижение функции счета Замедление скорости выполнения задания	18 51
Слухоречевая память	Нарушение кратковременной памяти заучивание серии из 6 слов Отсроченное воспроизведение 2 группы по 3 слова Контаминации	36 59 40 68
Зрительная память	Непосредственное воспроизведение Отсроченное воспроизведение	76 85
Семантическая память	Сложности при выполнении заданий	68

Материалы и методы

Задачей анализа в данной выборке больных было оценить «естественное» течение активного ремитирующего РС, поэтому критериями включения были:

- достоверный диагноз РС (и по критериям Макдональда в модификации 2005 года [16], и по критериям Позера [15], т.е. клинически достоверный РС);
- проведение базового комплексного клиничко-нейропсихологического обследования по единой программе;
- на момент этого базового обследования длительность РС более пяти лет и уровень тяжести нарушений не более 3,0 по шкале EDSS [14];
- ремитирующее течение РС, причем наличие не менее одного обострения за последний год;

- при наблюдении за этими больными в последующем курс ПИТРС не превышал шести месяцев и не было ни одного эпизода иммуносупрессивного лечения митоксантроном.

Таким образом, жесткие критерии селекции больных были направлены на формирование гомогенной группы больных с классическим ремитирующим течением РС на развернутой стадии заболевания, при этом с активным, но не злокачественным или мягким течением. Большинство этих больных составили пациенты из группы плацебо клинических исследований, которым по различным причинам в последующем не проводили курс иммуномодулирующего лечения с использованием ПИТРС (препаратов, изменяющих течение РС).

Исследование когнитивных функций проводили с использованием качественных методов оценки — тестов по А. Р. Лурии — исследование интеллектуальных процессов (понимание сюжетных картин), исследование зрительного гнозиса (узнавание недорисованных изображений), исследование системы счета (выполнение серийного отсчета), исследование процессов памяти (объем слухо-речевой памяти, заучивание серии слов, запоминание рассказа, объем зрительной памяти) [5]. Также использовали количественные методы оценки (нейропсихологическое тестирование): словесно-цветовой тест Струпа, шкала памяти Векслера и шкала депрессии Бека.

В зависимости от результатов исследования количественных нейропсихологических функций больные были разделены на две дополнительные группы: с измененными показателями при сравнении с результатами обследования контрольной группы хотя бы одному из тестов (группа А) и с нормальными показателями в сравнении с контрольной группой (группа Б). Поскольку среди использованных тестов наиболее часто нами отмечены изменения по данным теста Струпа, в последующем была проведена дополнительная стратификация пациентов в зависимости от наличия изменений только в данном тесте при сравнении с контрольной группой (группа В) и без таковых (группа Г).

Результаты

В исследование были включены данные комплексного обследования 50 больных с достоверным РС — 30 женщин и 20 мужчин в возрасте от 24 до 60 лет (средний возраст $35,50 \pm 1,64$ года, табл. 1).

РС начинался в возрасте от 11 до 40 лет (в среднем $25,7 \pm 4,8$ года). В качестве первых симптомов заболевания у большинства больных отмечены нарушения движения (35%), зрения (28%), чувствительные нарушения (25%), часто начало РС было полисимптомным (12%). К моменту первичного обследования длительность заболевания варьировала от 6 до 16 лет (в среднем $10,9 \pm 3,9$ года). Длительность заболевания больных в исследуемой группе составляла от 6

до 16 лет (в среднем $10,9 \pm 3,9$ года), при этом практически все пациенты имели длительность заболевания свыше пяти лет (100%), 48% больных в данной группе страдали РС более 10 лет. Общее число обострений за время болезни составило $8,10 \pm 2,61$, среднее количество обострений за 1 год — $1,16 \pm 0,47$, за два года — $1,72 \pm 0,58$, за пять лет — $3,94 \pm 1,12$. На момент начала наблюдения уровень EDSS варьировал от 1,5 до 3,0 баллов (в среднем $2,10 \pm 0,52$), 26% больных из данной группы больных имели EDSS меньше 2,0 баллов, а большинство — от 2,0 до 3,0 баллов. Все это указывает на гомогенность сформированной группы больных.

По результатам общего нейропсихологического обследования по Лурии были выделены наиболее частые ошибки (табл. 2). Часто отмечены ошибки в узнавании недорисованных изображений (у 70%) и в понимании сюжетных картин (у 68%).

Снижение функции счета у обследованных больных выявлялось нечасто, отмечено у 18% больных, причем все эти испытуемые имели длительное течение заболевания. Однако у 51% больных наблюдалось замедление скорости выполнения задания, что говорит в первую очередь о нарушениях динамики нейропсихологических процессов. У 36% больных РС выявлены нарушения кратковременной памяти (тест на заучивание шести слов).

Таблица 3
Результаты нейропсихологического обследования больных РС на момент включения в исследование в зависимости от результатов тестирования

Показатель	Все		Группа А (n = 28) «изменено»		Группа Б (n = 22) «норма»	
	М	м	М	м	М	м
Тест Струпа: цвет	62,24	2,57	53,33*	2,63	74,11	3,18
T-score	38,02	1,65	32,5*	1,61	46,11	2,09
C-W индекс, цвет — счет	38,91	1,83	33,07*	2,34	46,78	1,59
T-индекс	44,05	1,81	38,08*	2,31	51,78	1,59
Интер-индекс — интерференция	3,67	1,23	1,50*	1,74	6,55	1,46
T-индекс — интерференция	49,11	2,42	43,42*	3,73	56,64	1,46
Тест Векслера: память L-N, балл	7,76	0,39	7,42	0,59	8,22	0,48
S-S, балл	7,57	0,26	7,50	0,26	7,67	0,50
Шкала оценка	8,33	0,37	8,33	0,42	8,33	0,69
S-S бас балл	6,6	0,28	6,09*	0,36	7,38	0,41
Шкала оценка	8,95	0,41	8,5	0,48	9,63	0,63
Сумма шкал	8,55	0,31	8,33	0,41	8,88	0,49
Тест Векслера: внимание Шифр правый	37,86	1,18	4,83*	1,43	41,89	1,55
Шкала оценка	6,95	0,45	5,39*	0,42	9,5	0,55
Шифр левый	28,28	1,75	24,53*	1,71	34,38	3,21
Шкала оценка	5,47	0,33	4,62*	0,38	6,87	0,44
Коэффициент, %	9,73	1,43	6,69*	1,81	14,1	1,97
Индекс по шкале Бека	10,3	0,74	11,01	1,13	9,56	0,88
Больных с индексом ≥ 19	3		2		1	

Примечание: * — отличие от группы Б с $p < 0,05$.

При отсроченном воспроизведении количество нарушений значительно повышалось (до 59%). У некоторых больных РС кривая запоминания имеет зигзагообразную форму, что

говорит о неустойчивости, истощаемости мнестических процессов. Также отмечались признаки общего снижения эффективности мозговой деятельности. При анализе запоми-

Таблица 4
Клинические характеристики больных РС до начала пятилетнего наблюдения в зависимости от результатов теста Струпа

Показатель	Группа В (n = 22) Измененный тест				Группа Г (n = 28) Нормальный тест			
	Количество	Процент	М	м	Количество	Процент	М	м
Длительность РС			12,51	1,07			10,73	0,55
Длительность РС более 5 лет	22	100			28	100		
Длительность РС более 10 лет	4	18						
Общее число обострений за время болезни			8,82	0,55			7,50	0,21
Среднегодовая частота обострений			0,66	0,03			0,64	0,22
Среднее количество за 1 год РС			1,00	0,05			1,28	0,11
Среднее количество обострений за 2 года РС			1,64	0,14			1,79	0,17
Среднее количество за 5 лет РС			4,00	0,33			3,71	0,26
Уровень EDSS			2,09	0,10			2,11	0,10
Уровень EDSS меньше 2,0	6	27			7	25		
Уровень EDSS от 2,0 до 3,0	16	73			21	75		

Примечание: * — отличие от группы Г с $p < 0,05$.

Таблица 5
Клинические характеристики больных РС после пятилетнего наблюдения

Показатель	Количество	Процент	M	m
Общее число обострений за 5 лет			91	
Больных без обострений за 5 лет	0			
Среднегодовая частота обострений			1,84	0,12
Среднегодовая частота тяжелых обострений			0,64	0,09
Среднегодовая частота нетяжелых обострений			1,16	0,10
Частота обострений ниже 1,0 в год	0	0		
Частота обострений от 1,0 до 2,0	41	82		
Частота обострений более 2,0 в год	9	18		
Средний уровень подтвержденного EDSS			5,09	0,22
Средний прирост EDSS за 5 лет			3,16	0,18
Прирост менее 2 баллов	12	24		
Прирост от 2 до 3 баллов	33	66		
Прирост 3,5 и более баллов	5	10		
Переход ко вторичному прогрессированию	30	60		

Таблица 6
Клинические характеристики больных РС через пять лет в зависимости от результатов базового нейропсихологического исследования

Показатель	Группа А (n = 28) Измененные				Группа Б (n = 22) Норма			
	Количество	Процент	M	m	Количество	Процент	M	m
Общее число обострений за пять лет	51				40			
Среднегодовая частота обострений			1,86	0,16			1,82	0,18
Среднегодовая частота тяжелых обострений			0,51	0,12			0,76	0,15
Среднегодовая частота не тяжелых обострений			1,29	0,14			1,01	0,13
Частота обострений более 2,0 в год	5	17,9			4	18,2		
Средний уровень подтвержденного EDSS			5,68*	0,25			4,41	0,38
Средний прирост EDSS за пять лет			3,93*	0,13			2,18	0,26
Прирост менее 2 баллов	4	14,3			8	36,4		
Прирост от 2 до 3 баллов	19	67,9			14	63,6		
Прирост 3,5 и более баллов	5	17,9			0	0		
Переход ко вторичному прогрессированию	20	71,4			10	45,5		

Примечание: * — отличие от группы Б с $p < 0,05$.

нения серии двух групп по три слова у 40 % больных РС были трудности при непосредственном воспроизведении. В пробах на интерференцию запоминание значительно затруднялось, допускались ошибки быстрой утери избирательности воспроизводимых следов, обращала на себя внимание легкость, с которой смешивались следы двух предъявляемых им систем

стимулов. Эти явления контаминации, выявленные у 68 % больных РС, выступают на фоне быстрого забывания ранее запечатленных следов под влиянием интерферирующей деятельности. Результаты этой методики выявляют наличие серьезных нарушений долговременной памяти у 68 % пациентов обследованной группы больных (табл. 2).

Наиболее частые и выраженные изменения были выявлены в исследованиях зрительной памяти. Непосредственное воспроизведение страдало у 76 % обследованных больных. Однако наибольшие сложности вызвали задания на отсроченное воспроизведение — у 85 % больных отмечены нарушения в сфере передачи воспроизведения зрительной информации. В исследовании модально-специфических нарушений памяти было установлено, что в наибольшей степени страдает именно зрительная память. В исследованиях семантической памяти также часто (у 68 % больных) обнаружили сложности при выполнении заданий на данный вид памяти. Это проявилось, прежде всего, в нарушениях избирательности воспроизведения следов, в трудностях последовательного логического изложения сюжета только что прочитанного больному рассказа, в легком соскальзывании на побочные ассоциации. В заданиях на повторение слов такие больные обнаруживают феномен «привнесения новых слов», которых не было в списке, слов-ассоциаций (смысловых или звуковых). Они смыкаются с нарушениями сознания по типу «конфабуляции» (40 %), которые также часто наблюдались у исследуемых нами больных.

В результате количественного нейропсихологического исследования с использованием теста Струпа и шкалы Векслера больные были разделены на две группы. У 28 больных при базовом обследовании были выявлены изменения хотя бы по одному из этих тестов (группа А), тогда как у 22 больных (группа Б) все показатели соответствовали данным контрольной группы (табл. 3).

Показатель по шкале Бека только у трех больных незначительно превышал нормальный в 19 баллов (20, 20 и 21 балл), в среднем соответствовал контрольной группе и при оценке не позволил предположить наличие депрессии при базовом обследовании ни у одного из включенных больных.

При сравнении средних показателей по другим тестам оказалось (табл. 3), что группы А и Б клинически ничем не отличаются друг от друга, но статистически достоверно различаются в первую очередь по всем

показателям теста Струпа. Тест Струпа используется для оценки избирательности внимания, регуляторных компонентов познавательной деятельности, скоростных характеристик деятельности и др. Третья серия с конфликтными условиями данного теста позволяет оценить способность удерживать заданную программу. Дополнительно была проведена стратификация пациентов в зависимости от наличия изменений в данном тесте при сравнении с контрольной группой (группа В, 22 больных) и без таких изменений (группа Г, 28 больных), и оценены их клинические характеристики (табл. 4). У пациентов с нарушениями когнитивных функций по тесту Струпа были в среднем выше длительность РС, общее число обострений за время болезни, а также среднее количество обострений за пять лет РС, хотя ни в одном из случаев эти отличия не достигли статистически достоверного уровня.

За последующие пять лет у всех больных было хотя бы одно обострение, среднегодовая частота соответствует литературным данным для типичного активного ремитирующего РС — в среднем 1,84 обострения в год (табл. 5). Все больные за период наблюдения не получали на постоянной основе ПИТРС, поэтому в данном случае можно говорить о естественном течении РС в гомогенной группе больных. У 41 пациента (82%) было больше одного обострения, у 9 (18%) — более двух обострений в год. Отмечено существенное прогрессирование стойкой инвалидности до более 5 баллов в среднем, средний прирост был более 3 баллов за пять лет. У большинства больных отмечен прирост от 2 до 3 баллов (66%), у 10% — 3,5 балла и больше. У 60% за это время произошло изменение типа течения РС с ремитирующего на вторично прогрессирующее с или без обострений.

Наличие изменений в нейропсихологических шкалах пять лет назад никак не было связано с последующей частотой обострений (табл. 6). Но оказалось, что больные в подгруппах А и Б через пять лет стали существенно отличаться по тяжести неврологических нарушений. При измененных показателях нейропси-

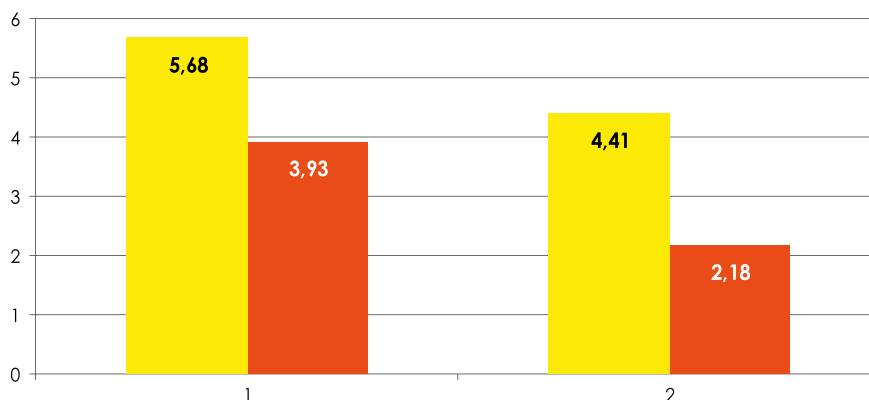


Рисунок 1. Отличие в среднем уровне (светлые столбики) и среднем приросте EDSS (темные столбики) у больных с РС, имевших (группа А — 1) и не имевших (группа Б — 2) изменения в показателях хотя бы одного нейропсихологического теста пять лет назад.

Таблица 7
Клинические характеристики больных РС через пять лет в зависимости от первого нейропсихологического исследования с использованием теста Струпа

Показатель	Группа В (n = 22) Измененный тест				Группа Г (n = 22) Норма по тесту Струпа			
	Количество	Процент	М	m	Количество	Процент	М	m
Общее число обострений за пять лет	39				52			
Среднегодовая частота обострений			1,74	0,11			1,89	0,19
Среднегодовая частота тяжелых обострений			0,56	0,12			0,75	0,15
Среднегодовая частота не тяжелых обострений			1,20	0,14			1,12	0,14
Частота обострений более 2,0 в год	3	13,6			6	21,4		
Средний уровень подтвержденного EDSS			5,58*	0,33			4,65	0,28
Средний прирост EDSS за пять лет			4,05*	0,16			2,26	0,23
Прирост менее 2 баллов	0	0			12	42,9		
Прирост от 2 до 3 баллов	17	77,3			16	57,1		
Прирост 3,5 и более баллов	5	22,7			0	0		
Переход ко вторичному прогрессированию	17	77,3			13	46,4		

Примечание: * — отличие от группы Г с $p < 0,05$.

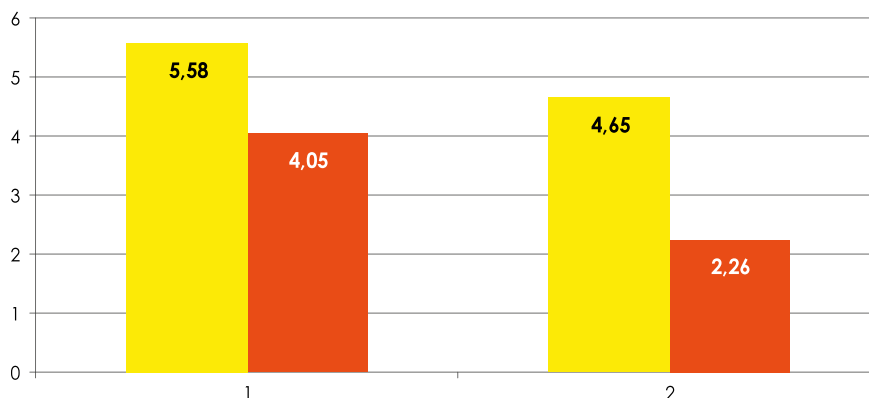


Рисунок 2. Отличие в среднем уровне (светлые столбики) и среднем приросте EDSS (темные столбики) у больных с РС, имевших (группа В — 1) и не имевших (группа Г — 2) изменения в показателях теста Струпа пять лет назад.

хологических тестов пять лет назад (группа А) затем стали достоверно выше и средний уровень EDSS, и прирост EDSS (табл. 6 и рис. 1).

Изменения в тесте Струпа оказались тесно связанными с нарастанием инвалидности через пять лет. В группе В, то есть при изменении в результатах теста через пять лет, были существенно и достоверно выше и средний уровень EDSS, и прирост EDSS (табл. 7 и рис. 2). При непараметрическом анализе тенденций по приросту баллов EDSS в табл. 3 на 2 получено высокодостоверное отличие между группами с $\chi^2 = 16,55$ и $p = 0,0003$ (с коррекцией по Йетсу). Больше больных в группе В перешли из ремитирующего во вторично прогрессирующий РС (72,7 и 45,5 %), хотя отличие снова не достигло статистически достоверного уровня ($p = 0,055$ с коррекцией по Йетсу). Таким образом, изменения в тесте Струпа оказались наиболее информативными и более сильно связаны с нарастанием инвалидности через пять лет, то есть с плохим прогнозом РС.

Был проведен корреляционный и регрессионный анализ клинко-нейропсихологических показателей больных и характеристик их заболевания через пять лет. Отмечена достоверная сильная связь между попаданием в группу А и приростом EDSS ($K_p = 0,68$; $p < 0,001$). Такая же связь получена при оценке влияния измененного (группа В) или нормального показателя по тесту Струпа (группа Г) — связь с приростом EDSS была высокодостоверна ($K_p = 0,61$; $p < 0,001$).

Также проведен логистический регрессионный анализ. Наличие изменений хотя бы по одному из тестов оказалось прямо связано с уровнем EDSS через пять лет ($B = 3,91$; $p = 0,01$) и выраженностью прироста EDSS ($B = 2,15$; $p = 0,03$). В отношении изменений по тесту Струпа выявлены те же ассоциации, но несколько более слабые — с уровнем EDSS через пять лет ($B = 3,21$; $p = 0,02$) и выраженностью прироста EDSS ($B = 2,07$; $p = 0,03$).

Выводы

1. При ремитирующем течении РС более чем у половины больных имеются когнитивные нарушения

в первую очередь в виде снижения быстроты переключаемости, контроля выполнения задания, скорости процессов переработки различного типа информации при необходимости распределения внимания и формирования ассоциаций, то есть нарушения динамики когнитивных процессов. Изменения памяти касаются в первую очередь зрительной памяти.

2. Ретроспективный анализ показал, что когнитивные нарушения, даже субклинические, проявляющиеся в виде изменений нейропсихологических тестов, достоверно связаны с более высокой вероятностью вторичного прогрессирования и приростом тяжести РС по данным шкалы EDSS, что выявлено как при параметрическом анализе средних показателей в группах, так и при непараметрическом анализе тенденций, корреляционном (включая ранговую корреляцию) и логистическом регрессионном анализе.
3. Среди использованных нейропсихологических тестов наиболее чувствительным и информативным в плане прогноза тяжести РС на последующие пять лет является тест Струпа.

Список литературы

1. Алексеева Т. Г., Бойко А. Н., Гусев Е. И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе. *Ж. Неврологии и психиатрии* 2000, 11: 15–20.
2. Алексеева Т. Г., Ениколопова Е. В., Садальская Е. В., и соавт. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом. *Ж. неврол. псих. 2002. Спец. выпуск «Рассеянный склероз»*: 20–26.
3. Гусев Е. И., Бойко А. Н., Завалишин И. А. и др. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза. Метод. рекомендации МЗ РФ № 2003/82. М., 2003.
4. Гусев Е. И., Бойко А. Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия. *Ж. неврологии и психиатрии* 2007, 4: 4–13.
5. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека. М., МГУ, 1969.
6. Alekseeva T. G., Boyko A. N., Gusev E. I. Spectr neyropsichologicheskikh izmeneniy pri rasseyannom skleroze [The range of neuropsychological changes at multiple sclerosis] // *Nevrologiya i psikiatriya*. 2000, 11: 15–20.
7. Alekseeva T. G., Enikolopova E. V., Sadal'skaya E. V., etc. Kompleksniy podhod k ocenke cognitivnoy i emocional'no-lichnostnoy sfer u bol'nikh rasseyannim sklerozom. [The complex approach to evaluate the cognitive and emotional spheres with the multiple sclerosis people] // *Nevrologiya i psikiatriya* 2002, spec. "Multiple sclerosis": 20–26.
8. Gusev E. I., Boyko A. N., Zavalishin I. A., etc. Epidemiologicheskie issledovaniya rasseyannogo skleroza [Epidemic researches of multiple sclerosis] // *Metod. recomendacii MZ RF* № 2003/82. М., 2003.
9. Gusev E. I., Boyko A. N. Rasseyanniy skleroz: dostizheniya desyatiletia. [Multiple sclerosis: results of decade] // *Nevrologiya i psikiatriya* 2007, 4: 4–13.
10. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002, 16: 381–397.
11. Boyko A, Kesselring J, Paty DW, et al. Multiple sclerosis and public health. Educational and management implications. *World Health Organization, Department of Mental Health, Neuroscience and Neurological Disorders*, 1999, (2), 1–11.
12. Brassington J. C., Marsh N. V. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Rev* 1998, 8: 43–77.
13. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430–1438.
14. Confavreux C, Vukusic S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008 18: 589–622.
15. Dean G. How many people in the world have multiple sclerosis? *Neuroepidemiology* 1994; 13: 1–7.
16. Gusev E. I., Boyko A. N., Bykova O. V., et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver // *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2002, 104: 203–207.
17. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 520–532.
18. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33: 1444–1452.
19. Luria A. R. Visshie korkovie funktsii [The highest cortical functions] М., MSU, 1969.
20. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–231.
21. Polman C. H., Reingold S. C., Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005, 58: 840–846.
22. Rao SM, Leo GJ, Bernadin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991, 41: 685–691.
23. Rao SM, Leo GJ, Bernadin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991, 41: 692–696.
24. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989; 112: 133–146.
25. Weinshenker BG. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 1996; 14: 291–308.



Эффективность метода биологической обратной связи в лечении хронической головной боли напряжения и хронической мигрени



А. В. Прищепа



А. Б. Данилов

А. В. Прищепа, аспирант
А. Б. Данилов, д.м.н., зав. кафедрой

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

Effectiveness of biofeedback in treatment of chronic tension type headache and chronic migraine

A. V. Prishchepa, A. B. Danilov

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

Резюме

10,5% населения в России страдают от хронической головной боли, которые осложняются лекарственным злоупотреблением и значительно снижают качество жизни. Актуальным остается поиск высокоэффективных нефармакологических методов лечения. Наиболее доказательным в отношении профилактики головной боли является метод биологической обратной связи (БОС). Цель настоящего исследования: оценить эффективность изолированной БОС-терапии и ее комбинации с другими методами программы стресс-менеджмента (СМ) по сравнению со стандартной лекарственной терапией у больных с хронической мигренью (ХМ) и хронической головной болью напряжения (ХГБН) на основании клинико-неврологических и психологических исследований. Материалы и методы. В исследование вошли 44 пациента, страдающих ХГБН ($n = 22$) и хронической мигренью (ХМ) ($n = 22$). Пациенты были разделены на две группы. Лечебным методом в основной группе была комплексная программа СМ, включающая метод БОС, релаксационные методики самопомощи, модификацию образа жизни и мышления, терапию искусством; во второй группе пациенты принимали стандартную лекарственную терапию. Обследование проводилось по единой схеме, включающей клинико-неврологическое обследование, исследование качественных и количественных характеристик головной боли и ее влияния на жизнедеятельность (психологическое обследование, психодиагностика стресса). Дополнительно оценивалась комплаентность пациентов. Результаты. В обеих группах лечения произошло статистически значимое снижение частоты ($p \leq 0,01$), интенсивности головной боли (в группе стресс-менеджмента $p \leq 0,01$; в группе лекарственной терапии $p \leq 0,05$) уровня тревожности и депрессии ($p \leq 0,01$), катастрофизации боли ($p \leq 0,01$), повышение индекса общего самочувствия WHO-5 ($p \leq 0,01$). Но только в группе СМ отмечалось статистически значимое снижение уровня стресса по PSM-25 ($p \leq 0,01$), напряжения перикраниальных мышц ($p \leq 0,01$). При этом эффективность комплексной программы СМ напрямую зависела от комплаентности пациентов: при применении исключительно метода БОС эффективность лечения значительно снижалась. Заключение. Для достижения клинически значимого эффекта высокого уровня в отношении профилактики хронической головной боли требуется комбинация метода БОС с другими методами СМ. Комплексная программа СМ (БОС, релаксационные методики, модификация образа жизни и мышления, терапия искусством) приводит к клиническому улучшению качественных и количественных характеристик головной боли, сравнимому с результатами медикаментозной терапии, тогда как эффект, полученный от воздействия стресс-менеджментом на психологическое состояние пациентов и качество их жизни, значительно превышает действие стандартных препаратов, используемых с целью профилактики головной боли.

Ключевые слова: биологическая обратная связь, БОС-терапия, стресс, стресс-менеджмент, головная боль, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, коморбидность.

Summary

10.5% of the population in Russia suffers from chronic headache, which is complicated by a drug abuse and significantly reduces the quality of life. The search remains for highly effective non-pharmacological methods of treatment. The most evidential method for the prevention of headache is biofeedback (BFB). The aim of this study was to evaluate the effectiveness of isolated biofeedback therapy and its combination with other methods of the stress management program (SM) compared with standard drug therapy in patients with chronic migraine (CM) and chronic tension type headache (CTTH) based on neurological and psychological studies. Materials and methods. The study included 44 patients suffering from CTTH ($n = 22$) and CM ($n = 22$). Patients were divided into two groups. The treatment method in the main group was a complex SM program which includes biofeedback course, self-help relaxation techniques, lifestyle and thinking modification, art therapy; in the second group patients received standard drug therapy. According to a single scheme the examination included: clinical and neurological survey, study of qualitative and quantitative headache characteristics and its impact on life (psychological examination, stress diagnostics). Additionally, patients' compliance was assessed. Results. In both treatment groups there was a statistically significant decrease in the headache frequency ($p \leq 0.01$), pain intensity (in SM group $p \leq 0.01$, in drug therapy group $p \leq 0.05$), anxiety and depression level ($p \leq 0.01$), pain catastrophizing ($p \leq 0.01$), increase in the General Health Index WHO-5 ($p \leq 0.01$). But only in SM group there was a statistically significant decrease in stress level by PSM-25 ($p \leq 0.01$), pericranial muscles tension ($p \leq 0.01$), and increase in stress resistance ($p \leq 0.01$). At the same time, effectiveness of the complex SM program directly depended on the patients' compliance: treatment effectiveness was significantly reduced using biofeedback exclusively. Conclusion. The combination of the BOS method with other CM methods is required to achieve a clinically significant high-level effect on the prevention of chronic headache. The complex program of CM (BF, relaxation techniques, lifestyle modification and thinking, art therapy) leads to the clinical improvement in the qualitative and quantitative characteristics of headache comparable to the results of drug therapy, whereas the effect obtained from stress management on the psychological state of patients and the quality of their life far exceeds the action of standard drugs used to prevent headaches.

Key words: biofeedback, neurofeedback, stress, stress management, headache, temporomandibular joint dysfunction syndrome, comorbidity.

Традиционные фармакологические подходы не являются оптимальным терапевтическим решением в лечении головной боли, обладают рядом недостатков, а именно: наличием индивидуальной непереносимости лекарственных веществ и противопоказаний по отношению к другим соматическим расстройствам, развитием зависимости, риском побочных реакций, ограничением по возрасту и применению во время беременности лактации [1, 2]. Поэтому актуальными являются поиск и изучение эффективности альтернативных средств. Исключительно фармакологический подход практически не учитывает социальные, когнитивные и эмоциональные факторы, связанные с началом, течением и дальнейшим прогрессированием болевых синдромов.

Патофизиологической основой хронизации ГБ являются центральная сенситизация нейронов болевых систем как следствие периферической сенситизации, увеличение возбудимости периферических ноцицепторов в ответ на воспаление и стойкий мышечный спазм [3, 4], а также ослабление функциональной активности ингибиторных противоболевых структур [3, 4, 5]. Отмечено, что основной риск прогрессирования цефалгий связан именно с наличием коморбидных нарушений. Среди них в литературе чаще всего встречаются большая депрессия, генерализованное тревожное расстройство, аллергические заболевания, нарколепсия, хроническая боль другой локализации, гиперхолестеринемия, заболевания желудочно-кишечного тракта, фибромиалгия, ожирение, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, эпилепсия, сахарный диабет [6]. При наличии коморбидной связи заболевания могут иметь общие механизмы патогенеза или факторы риска, модифицирующие и стимулирующие клинические проявления друг друга [7, 8, 9]. Было обнаружено, что психологические факторы, такие как локус контроля, самоэффективность и эмоциональные состояния, оказывают значительное влияние на восприятие боли и ее течение, а также качество жизни пациентов [10, 11].

При этом многие авторы в своих работах заявляют о ключевой роли стресса в патогенезе болевых синдромов [12, 13].

Это подчеркивает важность биопсихосоциального подхода к составлению комплексной терапевтической программы, включающей релаксационное обучение, модификацию образа жизни и мышления и метод биологической обратной связи, чтобы помочь пациентам разработать навыки самоконтроля и индивидуальные стратегии профилактики и лечения болевых синдромов.

Биологическая обратная связь (БОС)

— это метод инструментальной терапии, которая позволяет пациенту обучиться понимать и контролировать реакции своего тела, такие как напряжение мышц, пульс, температуру кончиков пальцев, и гармонизировать ритмы головного мозга [14, 15, 16]. Метод обладает уровнем доказательной эффективности А (FDA) в отношении профилактики головной боли напряжения [17]. Группой ученых исследователей во главе с профессором Несториц недавно были проанализированы результаты 150 исследований всех существующих работ по изучению биологической обратной связи при мигрени и головной боли напряжения. Анализ подтвердил высокую эффективность БОС-терапии, причем эффект лечения сохранялся в течение продолжительного времени (в среднем 14 месяцев наблюдения). Исследователи пришли к выводу, что применение биологической обратной связи приводит не только к улучшению клинической картины болезни, но и повышению самоэффективности, снижает симптомы депрессии и тревоги и уменьшает потребность в использовании лекарственных средств [18]. В отличие от преимущественно симптоматического характера лекарственной терапии с ее краткосрочным эффектом, главной целью БОС-терапии является восстановление нормальной деятельности регуляторных систем организма, что приводит к устранению патологических симптомов и улучшению качества жизни на длительный период

времени [18, 19]. Экспериментальные работы указывают на активацию антиноцицептивных систем с увеличением уровня β -эндорфинов в плазме крови на фоне применения БОС [19].

В статье, опубликованной в Journal of Korean Medical Science, обосновывается эффективность комбинации методом биологической обратной связи с релаксационными методиками в лечении мигрени, что обеспечивает значительное снижение уровня тревоги и депрессии, что, по мнению авторов, является ключевой задачей в терапии головной боли [18]. Этот вывод также согласуется с результатами предыдущих исследований [14], согласно которым психологическое состояние может влиять на опыт боли посредством когнитивной обработки ноцицептивной информации.

Доводы в пользу применения метода биологической обратной связи в сочетании с аутогенной тренировкой и прогрессивной мышечной релаксацией также приводятся в опубликованной научно-экспериментальной работе кафедры психологии Университета Южной Алабамы, в которой показано, что клинический эффект комбинации этих методов на 30% превышает результат их изолированного применения у детей с мигренью [19].

В нашем исследовании оценивалась эффективность проведения изолированной БОС-терапии и ее комбинации с другими методами программы стресс-менеджмента по сравнению со стандартной лекарственной терапией у больных с хронической мигренью и хронической головной болью напряжения на основании клинико-неврологических и психологических исследований.

Материалы и методы

В исследование вошли 44 пациента (34 женщины и 10 мужчин) в возрасте 18–60 лет (средний возраст $35,25 \pm 11,27$ года), страдающих хронической головной болью напряжения и хронической мигренью. Пациенты наблюдались в Клинике головной боли и вегетативных расстройств им. академика А. М. Вейна и в Клинике профессора Калининченко (г. Москва).

Основными критериями включения пациентов в исследование были: установленный диагноз хронической головной боли напряжения и хронической мигрени в соответствии с критериями Международной классификации головной боли (МКГБ-3 бета — 3-е издание, бета-версия, 2013), способность выполнять процедуры исследования на всем его протяжении, готовность пациента ежедневно вести дневник головной боли.

В исследование не включались пациенты, у которых выявлялся хотя бы один из следующих критериев: болевой синдром специфического генеза (онкология), органические неврологические, психические заболевания, хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, острые инфекции, травмы или оперативные вмешательства в течение последних шести месяцев.

Пациенты были разделены на две группы лечения. В основную группу вошли 11 пациентов с ХМ и 11 пациентов с ХГБН, в группу сравнения — 12 пациентов с ХМ и 10 пациентов с ХГБН. Лечебным методом в основной группе была комплексная программа стресс-менеджмента. БОС-терапия проводилась с использованием программно-аппаратного комплекса «Бослаб Клинический БИ-012». Программа сеансов состояла из 20 минут Т-ЭМГ-тренинга (температурно-миографической биологической обратной связи) и 20 минут ЭЭГ-тренинга. Во второй группе пациенты принимали стандартную лекарственную терапию в соответствии с международными рекомендациями [20]: трициклические антидепрессанты (амитриптилин в дозе 50 мг) при ХГБН и противосудорожные препараты (топирамат в дозе 50 мг) при ХМ. Любая дополнительная профилактическая терапия головной боли была исключена.

В рамках исследования у всех пациентов проводился традиционный неврологический осмотр. При клиническом неврологическом обследовании исключались признаки текущего органического заболевания нервной системы. На протяжении всего периода исследования (два

месяца) пациенты ежедневно заполняли дневник головной боли, анализ которого позволял оценить длительность и интенсивность приступа, вид купирующего препарата и его эффективность, предвестники и триггеры головной боли. В ходе неврологического осмотра у 81,8 % пациентов определялись напряжение и болезненность перикраниальных мышц при пальпации, что не зависело от вида головной боли.

Для оценки субъективного психологического благополучия был использован индекс общего (хорошего) самочувствия ВОЗ (версия 1999 года) WHO-5, включающий следующие параметры: а) чувство радости и хорошего расположения духа, б) чувство спокойствия и расслабленности, в) чувство собственной активности и энергичности, г) чувство свежести и бодрости при пробуждении, д) чувство заинтересованности в повседневных делах. Период оценки — предшествующие две недели.

Для выявления психологических особенностей пациентов применялись шкала тревожности Спилбергера; шкала депрессии Бека.

Психодиагностика стресса проводилась по следующим шкалам и опросникам:

- а) шкала психологического стресса PSM25 Лемура-Тесье-Филлиона. Предназначена для определения субъективной оценки воздействия стресса на жизнь. Цель: измерение стрессовых ощущений в соматических, поведенческих и эмоциональных показателях;
- б) перцептивная оценка типа стрессоустойчивости (ПОТС) (Н. П. Фетискин, 2005). В зависимости от набранных баллов пациентов можно отнести к одной из двух категорий: тип А — люди, неустойчивые к стрессу, тип Б — стрессоустойчивые;
- в) шкала катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale, M. J. Sullivan et al., 1995). Данное тестирование было выбрано для выявления уровня патологической копинг-стратегии, оно позволяет проследить когнитивные изменения под влиянием курса стресс-менеджмента.

Для оценки результатов лечения все методы первичного обследования пациентов применялись повторно. В основной группе дополнительно оценивалась комплаентность пациентов по дневнику головной боли, в котором они должны были регулярно фиксировать выполнение методик комплексной программы стресс-менеджмента, и по анкете участника исследования для вторичного визита, в котором отмечалась приверженность рекомендациям по модификации образа жизни (организация режима сна и бодрствования, рациональное питание, экотерапия, тайм-менеджмент).

Все пациенты основной группы прошли 10 сеансов биологической обратной связи, что принималось за 25-процентную комплаентность и являлось необходимым минимумом. Если пациент также ежедневно выполнял релаксационные методики самопомощи, то это оценивалось как 50-процентная комплаентность. При применении терапии искусством также прибавлялось 25 %, как и при выполнении рекомендаций по модификации образа жизни. Таким образом, к концу лечения 100-процентная приверженность лечению отмечалась у 11 (50 %) пациентов, 75-процентная — у 2 (9,1 %), 50-процентная — у 5 (22,7 %) и 25-процентная — у 4 (18,2 %).

Полученные данные до лечения и через два месяца от начала лечения обрабатывались методами описательной и сравнительной статистики с использованием пакета статистических программ SPSS 16 для Windows.

Результаты и обсуждение

По данным нашего исследования, психологические факторы играют ключевую роль в развитии и прогрессировании головной боли. Проведенное психологическое тестирование подтвердило высокий уровень общей субъективной оценки воздействия стресса на жизнь пациентов, их низкую стрессоустойчивость и высокую катастрофизацию боли (более 25 баллов по ШКБ) как проявление патологической копинг-стратегии преодоления стресса и боли. На основании полученных

Таблица 1
Динамика показателей основных оцениваемых параметров

	Группа стресс-менеджмента (СМ)		Группа лекарственной терапии (ЛТ)	
	До	После	До	После
Частота	21,45 ± 6,13	9,64 ± 5,53**	20,91 ± 4,95	10,14 ± 4,06**
Интенсивность	7,14 ± 1,58	5,68 ± 1,55**	6,77 ± 1,31	5,91 ± 1,15*
Индекс HALT	17,77 ± 4,33	8,27 ± 4,79**	19,18 ± 5,13	9,77 ± 3,73**
WHO-5	35,27 ± 10,52	59,82 ± 12,25**	37,45 ± 8,08	52,64 ± 10,61**
Напряжение перикраниальных мышц	81,80%	4,54%**	81,80%	59,10%
Боль в области челюсти	40,90%	13,60%*	31,80%	27,30%
Количество дней приема лекарств для купирования ГБ	15,23 ± 5,80	8,54 ± 5,18**	15,59 ± 5,37	9,00 ± 3,55**
PSM-25	119,86 ± 21,29	87,50 ± 16,94**	127,31 ± 22,40	117,59 ± 18,34
Стрессоустойчивость	26,90 ± 7,60	17,54 ± 4,23**	27,09 ± 7,55	25,45 ± 7,41
Уровень депрессии по шкале Бека	15,45 ± 4,60	11,05 ± 3,90**	17,59 ± 4,37	13,05 ± 3,35**
Уровень ситуативной тревожности	43,86 ± 8,84	36,04 ± 6,74**	40,59 ± 9,86	35,68 ± 9,01**
Уровень личностной тревожности	50,59 ± 6,10	45,86 ± 6,09**	44,45 ± 8,59	42,05 ± 8,89**
Катастрофизация боли	28,54 ± 5,34	16,09 ± 5,45**	31,59 ± 6,88	24,72 ± 6,70**

Примечание: * — $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$ — достоверность различий между показателями до и после лечения.

результатов психодиагностики стресса до начала лечения можно предположить, что стресс оказывает значительное влияние на развитие и хронизацию головной боли, особенно если учитывать, что показатели, характеризующие влияние стресса на жизнь пациентов, тесно связаны с их эмоциональным статусом и тяжестью заболевания. Так, по нашим данным, уровень стресса достоверно коррелирует с частотой и интенсивностью головной боли, дезадаптацией пациента по индексу HALT, уровнями ситуативной и личностной тревожности. Существует достоверная обратная взаимосвязь между стрессоустойчивостью, частотой и интенсивностью головной боли, отмечается также прямая корреляция между уровнем катастрофизации, депрессивными симптомами и наличием стресса в качестве провоцирующего фактора.

Важно обратить внимание на то, что у всех пациентов индекс общего самочувствия был на крайне низких значениях от 20 до 52 баллов и в среднем составил $36,36 \pm 9,30$ балла. Тогда как по данным работ, в которых использовалась данная методика, в среднем в популяции значение шкалы составляло около 70 баллов [21]. Индекс HALT коррелировал с на-

личием абзуса и в среднем составил $18,45 \pm 4,80$, что характеризует значительное воздействие головной боли на жизнь пациентов и отражает высокую необходимость назначения профилактической терапии.

Между пациентами сформированных лечебных групп статистически значимых различий по изучаемым показателям до начала лечения обнаружено не было. Проведен сравнительный анализ всех оцениваемых в ходе исследования параметров до и после лечения на фоне проводимой комплексной программы стресс-менеджмента и стандартной лекарственной терапии хронической головной боли. Динамика показателей основных оцениваемых параметров представлена в сводной табл. 1.

Динамика качественных и количественных характеристик головной боли по группам лечения

В обеих группах лечения произошло статистически значимое ($p \leq 0,01$) снижение частоты головной боли: в группе стресс-менеджмента данный показатель снизился с $21,45 \pm 6,13$ до $9,64 \pm 5,53$ дня в месяц, в группе лекарственной терапии — с $20,91 \pm 4,95$ до $10,14 \pm 4,06$ дня. Средняя интенсивность головной

боли по ВАШ статистически достоверно снизилась в обеих группах, но более значительно в группе стресс-менеджмента. В сравнении с исходным средним баллом интенсивности ($7,14 \pm 1,58$) на фоне проводимой программы стресс-менеджмента наблюдалось снижение данного показателя до $5,68 \pm 1,55$ ($p \leq 0,01$) балла, на фоне лекарственной терапии — с $6,77 \pm 1,31$ до $5,91 \pm 1,15$ балла ($p \leq 0,05$).

Стоит отметить, что со снижением частоты и интенсивности головной боли у пациентов обеих групп снизилось количество дней приема лекарственных средств для купирования приступов: в основной группе лечения с $15,23 \pm 5,80$ до $8,54 \pm 5,18$ ($p \leq 0,01$) дня, в группе сравнения — с $15,59 \pm 5,37$ до $9,00 \pm 3,55$ ($p \leq 0,01$) дня. Так как индекс HALT коррелировал с наличием абзуса, время, потерянное из-за головной боли, также статистически достоверно снизилось в обеих группах: с $17,77 \pm 4,33$ до $8,27 \pm 4,79$ ($p \leq 0,01$) балла в группе стресс-менеджмента, с $19,18 \pm 5,13$ до $9,77 \pm 3,73$ ($p \leq 0,01$) балла на фоне медикаментозной терапии. На фоне проводимого лечения улучшилось и качество жизни пациентов по индексу общего (хорошего) самочувствия ВОЗ: с $35,27 \pm$

10,52 до $59,82 \pm 12,25$ ($p \leq 0,01$) балла в группе стресс-менеджмента и с $37,45 \pm 8,08$ до $52,64 \pm 10,61$ ($p \leq 0,01$) балла в группе лекарственной терапии.

На момент первичного неврологического осмотра у 81,8% пациентов обеих групп лечения определялись напряжение и болезненность перикраниальных мышц при пальпации. После прохождения программы стресс-менеджмента и через два месяца от начала лекарственной терапии количество пациентов, у которых было выявлено данное отклонение, сократилось до 4,5% ($n = 1$) ($p \leq 0,01$) в основной группе и до 59,1% ($n = 13$) в группе пациентов, получавших стандартную терапию.

В группе пациентов, которые проходили программу стресс-менеджмента, значительно снизилось количество пациентов, предъявлявших жалобы на боль в области челюсти, обусловленную дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава: до 13,6%* ($n = 3$) ($p \leq 0,05$) в основной группе и до 27,3% ($n = 6$) в группе лекарственной терапии. Статистически значимое снижение мышечного напряжения и представленности коморбидного болевого синдрома у пациентов, прошедших программу стресс-менеджмента, может быть обусловлено применением релаксационных методик и курса биологической обратной связи. Достоверное снижение мышечного напряжения, определяемого при пальпации у пациентов, прошедших программу стресс-менеджмента, может быть обусловлено применением релаксационных методик и курса биологической обратной связи. Эти данные подтверждаются статистически значимым изменением объективных физиологических показателей, фиксируемых во время проведения БОС-терапии (табл. 2).

После прохождения курса значительно возрастает альфа-ритм (ЭЭГ-БОС), снижается активность лобно-фронтальной мышцы и мышц шеи, повышается температура кончиков пальцев (Т-ЭМГ-БОС), что свидетельствует о приобретении пациентами навыков расслабления и саморегуляции.

Таблица 2
Динамика показателей, фиксируемых во время сеансов БОС-терапии

Показатель	На 1-м сеансе БОС	На 10-м сеансе БОС
Альфа-ритм, %	$33,12 \pm 5,98$	$53,96 \pm 7,85^{**}$
Альфа-ритм, мкВ	$6,48 \pm 2,36$	$18,15 \pm 5,11^{**}$
ЭМГ, мкВ	$19,98 \pm 8,71$	$5,91 \pm 1,44^{**}$
Температура, °F	$92,22 \pm 1,56$	$95,91 \pm 0,72^{**}$
		$^{**}(p \leq 0,01)$

Таким образом, эффективность стресс-менеджмента в отношении качественных и количественных характеристик головной боли соотносима с результатами стандартной медикаментозной терапии и достоверно более значимо влияет на оценку интенсивности приступов, превышает воздействие лекарственной профилактики на качество жизни пациентов. Однако разница в динамике данного показателя между группами лечения статистически не значима.

Динамика эмоционального состояния пациентов по группам лечения

В сравнении с исходным средним баллом по шкале депрессии Бека ($15,45 \pm 4,60$) на фоне применения комплексной программы лечения наблюдалось снижение данного показателя до $11,05 \pm 3,90$ ($p \leq 0,01$). При этом уменьшение среднего балла по шкале депрессии Бека статистически значимо происходило и на фоне лекарственной терапии: с $17,59 \pm 4,37$ до $13,05 \pm 3,35$ балла ($p \leq 0,01$).

Как оговаривалось выше, группы лечения достоверно различались по уровню личностной тревожности, который у пациентов, проходивших программу стресс-менеджмента, был достоверно выше ($p \leq 0,05$). При этом средние уровни СТ и ЛТ статистически достоверно ($p \leq 0,01$) снизились в обеих группах лечения. В сравнении со средним уровнем СТ до начала применения программы стресс-менеджмента ($43,86 \pm 8,84$ балла) средний уровень СТ уменьшился до $36,04 \pm 6,74$ балла. В группе сравнения снижение данного показателя отмечалось с $40,59 \pm 9,86$ до $35,68 \pm 9,01$ балла соответственно. Также в сравнении со средним уровнем ЛТ до стресс-менеджмента ($50,59 \pm 6,10$ балла) средний уровень ЛТ умень-

шился до $45,86 \pm 6,09$, а в группе, где пациенты получали лекарственную терапию, с $44,45 \pm 8,59$ до $42,05 \pm 8,89$ балла соответственно.

Результаты свидетельствуют об улучшении эмоционального состояния, проявляющегося в уменьшении симптомов депрессии и уровня СТ и ЛТ у большинства пациентов как на фоне стандартной лекарственной терапии, так и после применения комплексной программы стресс-менеджмента.

Динамика параметров психодиагностики стресса по группам лечения

Снижение уровня стресса отмечалось в обеих группах, но было статистически значимо только у пациентов, проходивших комплексную программу стресс-менеджмента ($p \leq 0,01$). По сравнению с исходным средним баллом $119,86 \pm 21,29$ в группе стресс-менеджмента и $127,31 \pm 22,40$ в группе сравнения, данный показатель снизился до $87,5 \pm 16,94$ и $117,59 \pm 18,34$ балла соответственно. Важно подчеркнуть, что после прохождения программы стресс-менеджмента значительно повысилось количество пациентов с низким уровнем стресса с 13,6 до 77,3% и снизилось число пациентов со средним уровнем стресса с 68,2 до 22,7% по сравнению с группой сравнения, в которой соответствующие изменения не были зафиксированы или были незначительными: с 18,2 до 18,2% и с 68,2 до 81,2% соответственно.

Средний балл по перцептивной оценке стрессоустойчивости снизился в обеих группах лечения, но статистическая достоверность изменения данного показателя характерна только для группы стресс-менеджмента: с $26,90 \pm 7,60$ до $17,54 \pm 4,23$ балла ($p \leq 0,01$)

Группы эффективности лечения

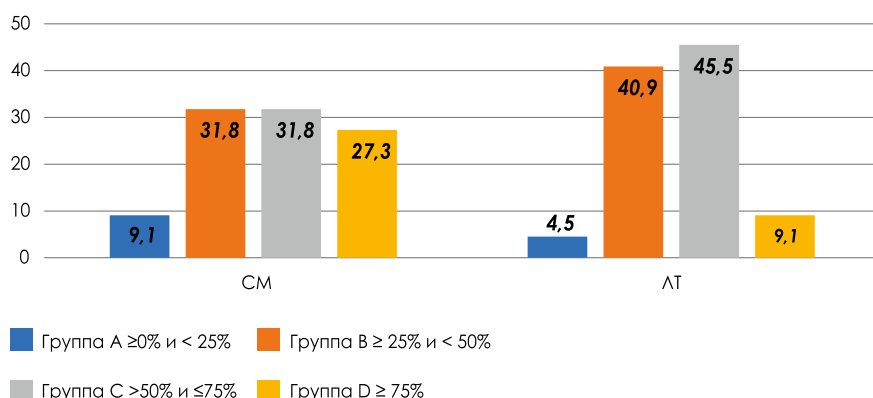


График. Распределение пациентов по группам эффективности лечения (%).

Примечание: CM — стресс-менеджмент, AT — лекарственная терапия.

в основной группе и с $27,09 \pm 7,55$ до $25,45 \pm 7,41$ балла в группе сравнения. При этом произошло перераспределение пациентов по типам стрессоустойчивости. Если до начала лечения в группе пациентов, проходивших программу стресс-менеджмента, было только 2 (9,1 %) пациента, относящихся к типу А (стрессоустойчивые), то к концу лечения их количество возросло до 16 (72,7 %). В группе пациентов, получавших лекарственную терапию, значимых изменений обнаружено не было.

На фоне лечения закономерно отмечалось уменьшение катастрофизации боли, оцениваемое по ШКБ. Так, средний уровень катастрофизации боли у пациентов, прошедших комплексную программу стресс-менеджмента, снизился с $28,54 \pm 5,34$ до $16,09 \pm 5,45$ балла ($p \leq 0,01$), а в группе, где применялась стандартная лекарственная терапия, произошло уменьшение данного показателя с $31,59 \pm 6,88$ до $24,72 \pm 6,70$ балла ($p \leq 0,01$).

Таким образом, в основной группе, где применялась комплексная программа стресс-менеджмента, ожидаемо отмечались достоверно более значимое снижение уровня стресса и повышение стрессоустойчивости пациентов по сравнению с группой, в которой использовалась стандартная лекарственная терапия.

Предикторы эффективности комплексной программы стресс-менеджмента

Были выделены четыре группы пациентов: 1) группа А с неэффек-

тивным лечением (уменьшение дней головной боли в месяц на $\geq 0\%$ и $< 25\%$), 2) группа В с недостаточной эффективностью лечения (уменьшение количества дней головной боли в месяц на $\geq 25\%$ и $< 50\%$); 3) группа С с высокой эффективностью лечения (достижение клинического эффекта — уменьшение количества дней головной боли в месяц на $> 50\%$ и $\leq 75\%$), 4) группа D с очень высокой эффективностью лечения (уменьшение количества дней головной боли в месяц на $\geq 75\%$).

После применения комплексной программы стресс-менеджмента в группе А было 2 (9,1 %) пациента, в группе В — 7 (31,8 %), в группе С — 7 (31,8 %), в группе D — 6 (27,3 %) пациентов. Через два месяца от начала лекарственной терапии в группе А состоял 1 (4,5 %) пациент, в группе В — 9 (40,9 %), в группе С — 10 (45,5 %), в группе D — 2 (9,1 %) пациента (см. график).

По данным проведенного анализа полученных результатов низкая эффективность комплексной программы стресс-менеджмента в лечении хронической головной боли отмечается у пациентов, характеризующихся низкой комплаентностью (менее 50 % и менее 25 %), отсутствием социальной активности и занятости (работы или учебы). Высокая эффективность комплексной программы стресс-менеджмента в лечении хронической головной боли наблюдается у пациентов, характеризующихся изначально высоким индексом общего самочувствия WHO-5 (более 40

баллов), высокой комплаентностью (100 %), наличием эмоционального стресса как основного провоцирующего фактора головной боли, интеллектуальным характером труда. Выявленная зависимость эффективности стресс-менеджмента от комплаентности пациентов доказывает целесообразность применения комбинации методик, направленных на управление стрессом.

Заключение

Проведенное исследование позволяет заключить, что качество альтернативы профилактической лекарственной терапии хронической головной боли и коморбидных ей болевых синдромов может быть использована комплексная программа стресс-менеджмента, не уступающая по эффективности фармакотерапии. При этом изолированное применение метода биологической обратной связи, оказывающее воздействие прежде всего на мышечный спазм как один из патофизиологических механизмов боли, представляется нам недостаточным для развития клинического эффекта высокого уровня и требует комбинирования с лекарственным лечением или другими методами стресс-менеджмента.

Полученные данные свидетельствуют, что комбинация метода биологической обратной связи с релаксационными методиками, модификацией образа жизни и мышления и терапией искусством приводит к клиническому улучшению качественных и количественных характеристик головной боли, сравнимому с результатами медикаментозной терапии, тогда как эффект, полученный от воздействия стресс-менеджментом на психологическое состояние пациентов и качество их жизни, значительно превышает действие стандартных препаратов, используемых с целью профилактики головной боли. Использование этой комбинации нелекарственных методов лечения представляет особый интерес в связи отсутствием побочных эффектов и широким спектром применения (у детей, беременных женщин, пациентов, резистентных к фармакологической терапии).

Продуктивность комплексного подхода к составлению программы стресс-менеджмента обеспечивается воздействием как на периферические механизмы (мышечный спазм), так и центральные механизмы боли (центральную сенситизацию и дезингибицию). Кроме того, происходит восстановление психонейроэндокринноиммунных взаимосвязей и баланса парасимпатической и симпатической нервных систем, что обусловлено снижением уровня воздействия стресса и повышением стрессоустойчивости пациентов.

Список литературы

1. Becker WJ, Findlay T, Moga C, Scott NA, Harstall C, Taenzer P. Guideline for primary care management of headache in adults. *Canada Family Physicians*. 2015 Aug; 61 (8): 670–9.
2. Подколзин А. А. Патопсихологические механизмы синдрома хронической усталости. — М.: Биоинформсервис, 2000. — 124 с.
3. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Издательство: М.: АММ Пресс, 2012. — 580 с.
4. Латышева Н. В. Центральная сенситизация у пациентов с хронической ежедневной головной болью. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2009.
5. Сергеев А. В. Головная боль напряжения: современное состояние проблемы // *РМЖ*. 2014. № 22. С. 1573.
6. Schoenen J., Dodick D. W. & Sándor P. S. (Eds.). *Comorbidity in Migraine*, 2011, 152 p.
7. Платонова А. С. Анализ коморбидных болевых синдромов при мигрени. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2017.
8. Екушева Е. В., Филатова Е. Г. Головная боль, вызванная сексуальной активностью // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2003. № 10. С. 22.
9. Strine TW, Chapman DP, Balluz LS. Population based U.S. study of severe headaches in adults: psychological distress and comorbidities. *Headache* 2006; 46: 223–32.
10. Петрикас И. В., Жирков А. М., Краснов А. А. Комплексный междисциплинарный подход к профилактике и лечению дисфункции ВНС. *Проблемы стоматологии*. 2016; 12 (1): 97–102.
11. Екушева Е. В. Оптимальные подходы к купированию приступов мигрени: прошлое, настоящее и будущее // *РМЖ*. 2012. № 10. С. 522.
12. Iliopoulos P, Damigos D, Kerezoudi E, Limpitaki G, Xifaras M, Skiada D, Tzagkovits A, Skapinakis P. Trigger factors in primary headaches subtypes: a cross-sectional study from a tertiary centre in Greece. *BMC Res Notes*. 2015 Sep 1; 8: 393.
13. Constantinides V, Anagnostou E, Bougea A, Paraskevas G, Kapaki E, Evdokimidis I, Kararizou E. Migraine and tension-type headache triggers in a Greek population. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 Aug; 73 (8): 665–9.
14. Schummer G. J., Noh S. M. & Mendoza J. J. (2013). The effect of neurofeedback and cranial electrotherapy on immune function within a group of HIV+ subjects: a controlled study // *Journal of Neurotherapy*, 17 (3), 151–161.
15. Джафарова О. А., Фрицлер И. В., Шубина О. С. Биоуправление при лечении головных болей напряжения // *Биоуправление-4. Теория и практика*. Новосибирск, 2002.
16. Штарк М. Б., Павленко С. С., Скок А. Б., Шубина О. С. Биоуправление в клинической практике // *Неврол. журн.* — 2000. — № 5. — С. 52–56.
17. Bendtsen L., Evers S., Linde M. et al.; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache — report of an EFNS task force // *Eur J Neurol*. 2010. Vol. 17 (11). P. 1318–1325.
18. Nestorciuc Y., Martin A., Rief W. et al. *Appl Psychophysiol Biofeedback* (2008) 33: 125. doi:10.1007/s10484-008-9060-3.
19. Biofeedback and behavioral treatments: filling some gaps. Andrasik F, Grazi L. *Neurol Sci*. 2014 May; 35 Suppl 1: 121–7. doi: 10.1007/s10072-014-1753-1. Review.
20. Olesen J., Goadsby P. J., Ramadan N. et al. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2006. P. 1–1169.
21. Bech P. Measuring the dimension of Psychological General Well-Being by the WHO-5119. *Quality of Life Newsletter*, 2004, Vol. 32, 15–16.



Сеть центров МРТ и ИТ-диагностики



СЕСИЛЬ КЛИНИКА

IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

11 октября 2018 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ
КОНФЕРЕНЦИИ, БУДЕТ ВЫДАН СЕРТИФИКАТ!

 +7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86

 doc@mrt24.ru
 www.neurology-msk.ru



Н. Ю. Сафонова



Н. В. Семенова

Психопатологические особенности больных, перенесших лакунарные инфаркты головного мозга

Н. Ю. Сафонова, к.м.н., с.н.с. отделения реабилитации психоневрологических больных

Н. В. Семенова, д.м.н., гл.н.с. научно-организационного отделения

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

Psychopathological changes at patients with lacunar cerebral strokes

N. Yu. Safonova, N. V. Semyonova

National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology n.a. V.M. Bekhterev, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Разнообразие локализации лакунарных инфарктов головного мозга отражается в психопатологических проявлениях у больных, перенесших данный тип ОНМК. Обращает на себя внимание наличие когнитивных нарушений у больных даже при наличии единичной лакуны. Методика MMSE не всегда может помочь в прескрининге когнитивных расстройств у данной группы пациентов.

Ключевые слова: лакунарный инфаркт, психические нарушения при лакунарных инфарктах, MMSE, когнитивные нарушения.

Summary

A variety of lacunar strokes localization in the brain is reflected in the forms of psychopathology at the patients with this pathology. Noteworthy, the presence of cognitive impairment there was even in the presence of a single lacunar stroke. MMSE cannot help in prescreening process of cognitive impairment in this patients group.

Key words: lacunar stroke, mental disorders at lacunar strokes, MMSE, cognitive impairments.

Введение

Вопросы клинической диагностики лакунарных инфарктов головного мозга сохраняют актуальность в связи с их широкой распространенностью данной патологии, возможностью прижизненной диагностики, неоднородностью последствий, необходимостью проведения комплекса профилактических и восстановительных мероприятий.

Лакунарные инсульты (ЛИ) — инфаркты мозга небольшого размера, связанные с поражением мелких (40–80 мкм в диаметре) перфорирующих ветвей средней мозговой, задней мозговой и основной артерий. ЛИ локализуются преимущественно в белом веществе полушарий головного мозга, в стволе мозга и мозжечке. По литературным данным, примерно 80% лакун обнаруживаются в перивентрикулярной области, базальных ганглиях или зрительном бугре, 20% — в стволе мозга и мозжечке [1, 4].

Разнообразие этиологических причин и патофизиологических особенностей процесса развития инсульта (т.е. темп его формирования, состояние гемодинамики в целом, особенности

коллатерального кровообращения, показатели артериального и перфузионного давления, цереброваскулярной реактивности и механизмов ауторегуляции, изменения реологических свойств крови) приводит к полиморфизму инсульта как клинического синдрома. Характер и выраженность неврологического дефицита, а также особенности психопатологических симптомов могут быть при этом разнообразными. Инвалидизация постинсультных пациентов связана не только с нарушением двигательных, чувствительных и речевых функций, но и присоединением психических расстройств и в первую очередь постинсультной депрессии [8], когнитивных нарушений.

До 70% случаев развития аффективных расстройств регистрируются в сроки 3–6 месяцев после перенесенного сосудистого эпизода. Однако развитие постинсультной депрессии или тревожно-депрессивных расстройств возможно как в более ранние, так и поздние сроки после инсульта.

По поводу отдаленных последствий ЛИ существует несколько то-

чек зрения: с одной стороны, при развитии небольшого очага ишемии в головном мозге происходит более быстрое и лучшее восстановление, с другой, по мнению ряда авторов [5], у пациентов, перенесших лакунарные инсульты, деменция диагностируется в 4–12 раз чаще по сравнению с «нормальной» популяцией.

Материалы и методы

Были обследованы 179 человек (78 мужчин и 101 женщина), в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст $64,7 \pm 6,9$ года) с выявленными по данным МРТ лакунарными очагами головного мозга. Кроме неврологического осмотра проведены инструментальное и психологическое обследования больных. Общие сведения о больных представлены в табл. 1.

Среди этиологических факторов ведущее место занимали сочетание гипертонической болезни и атеросклероза мозговых артерий (68,1%).

ОНМК различной давности перенесли 92 больных, причем 63 человека имели в анамнезе 1 эпизод, 23 больных — 2, у троих пациентов — 3,

у двух человек — 4, а у одного — 5 нарушений мозгового кровообращения. Давность последнего инсультного эпизода варьировала от одного до 324 месяцев.

По данным МРТ головного мозга, преобладала полушарная локализация очагов (69,2%), реже они были зафиксированы в стволе головного мозга (3,3%) и в мозжечке — в 0,6% случаев, в остальных случаях выявлена смешанная локализация очагов — 24,5% (табл. 2).

Все пациенты были разделены на три сравнительные группы. В первую группу выделены 27 больных с единичными лакунарными очагами. Вторая группа включала 123 больных с множественными лакунарными очагами, и третья группа объединила 29 пациентов с обширными (очаг более 15 мм) и лакунарными очагами.

Результаты и их обсуждение

При расспросе жалобы на снижение памяти либо эмоционально-волевые нарушения отмечены только у 59 из 179 пациентов. Однако консультация психиатра выявила ряд нюансов психопатологии у больных, перенесших ЛИ. Психопатологические изменения выявлялись также при психологическом тестировании. Результаты анализа нейропсихических синдромов представлены в табл. 3.

Среди обследованных 179 человек не было выявлено апатического, эйфорического, психопатоподобного синдромов. Как видно из табл. 3, наиболее распространенными были астенический синдром и умеренные когнитивные нарушения, причем

Таблица 1
Общая характеристика больных

Общая характеристика		Число наблюдений	Процент
Пол	Мужчины	78	44
	Женщины	101	56
Этиология	Гипертоническая болезнь и атеросклероз	122	68,1
	Атеросклероз мозговых сосудов	25	13,9
	Гипертоническая болезнь, атеросклероз, аритмия	18	10,1
	Гипертоническая болезнь	10	5,6

Таблица 2
Характеристика патологических очагов по данным МРТ головного мозга

Церебральные очаги		Число больных	Процент
Количество	Один	27	15,1
	Несколько	152	84,9
Размеры	Лакунарный инфаркт	148	82,7
	Большой очаг (более 15 мм)	31	17,3
Локализация	Правое полушарие	23	12,8
	Левое полушарие	22	12,3
	Двухсторонние	79	44,3
	Ствол	6	3,3
	Мозжечок	1	0,6
	Смешанное расположение очагов	44	24,6

в третьей группе они встречались с одинаковой частотой. Обнаружена тенденция к преобладанию астенического синдрома у больных с единичным лакунарным очагом по сравнению с сочетанными очагами и мнестико-интеллектуальных расстройств у больных с множественными лакунарными очагами.

В целом для больных с единичным очагом характерны астено-депрессивный, астенический синдромы и интеллектуально-мнестические нарушения. Выявление у этих боль-

ных когнитивных расстройств связано, возможно, с наличием других, «не выявленных» на МРТ, очагов. В литературе же имеются сведения о том, что даже небольшие по размеру инфаркты и другие минимальные ишемические повреждения могут приводить к деменции [2, 4, 5, 6], либо когнитивным нарушениям [9]. По нашим данным, у всех больных очаг локализовался в теменной и височных долях левого полушария головного мозга, причем у двух больных в белом веществе, у одного

Таблица 3
Нейропсихические синдромы у больных трех сравнительных групп

Синдром	Единичный лакунарный очаг (А) N = 27		Множественные лакунарные очаги (В), N = 123		Обширные и лакунар. очаги (С), N = 29		Достоверность различий
	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент	
Норма	1	3,7	2	1,6	1	3,4	
Депрессивный (меланхолический)	0	0	3	2,4	0	0	
Астено-депрессивный	5	18,5	20	16,3	3	10,3	
Тревожно-депрессивный	1	3,7	4	3,3	2	6,9	
Астенический	14	51,9	49	39,8	8	27,6	АС (0,1 < p < 0,05)
Сенесто-ипохондрический	2	7,4	10	8,1	5	17,2	
Неврастеноподобный	1	3,7	1	0,8	1	3,4	
Умеренные когнитивные нарушения	4	14,8	34	27,6	8	27,6	АВ (0,1 < p < 0,05)

Таблица 4
Общая оценка нарушений памяти у пациентов трех сравнительных групп

Общая оценка нарушений	Единичн. лакунарн. очаг (А), N = 27		Множеств. лакунарн. очаги (В), N = 123		Обширн. и лакунар. очаги (С), N = 29		Достоверность различий
	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент	
Отсутствуют	2	7,4	6	4,9	2	6,8	
Незначительные	5	18,5	12	9,9	6	20,4	
Значительные	0	0	12	9,9	5	17	AC (p<0,05) AB (p<0,05)

в узлах основания и у одного — в коре и подлежащем белом веществе. У одного больного имелся лейкоареоз II степени (по Fazekas), у всех больных были умеренно расширенными желудочковая система и субарахноидальные пространства.

Для больных с множественными лакунарными очагами более специфичны астено-депрессивный, астенический, сенесто-ипохондрический синдромы и мнестико-интеллектуальные расстройства. В группе больных со смешанными очагами чаще выявлялись сенесто-ипохондрический синдром и когнитивные нарушения.

Достоверных различий по баллам MMSE (шкалы, отражающей мнестико-интеллектуальные нарушения), выявлено не было. Средний балл в группе единичных церебральных очагов составил 28 (что является нормой), в группе множественных лакунарных очагов 27 (что расценивается как легкие нарушения), а в группе смешанных очагов — 25 (легкие нарушения). Таким образом, когнитивные нарушения выявлялись во всех группах, однако в группе смешанных очагов они были, вероятно, более выражены. Таким образом, можно предположить, что данная шкала не является «чувствительной» при данной патологии.

В ходе экспериментально-психологического обследования оценивались познавательная деятельность, психическая продуктивность, умственная работоспособность, психомоторные функции, внимание, мнестическая деятельность, рече-слуховая память, отсроченное воспроизведение, зрительная ретенция, мыслительная деятельность.

Достоверных различий в группах сравнения по данным характеристикам выявлено не было, за исключени-

ем общей оценки нарушений памяти и характера нарушений памяти. Нарушения познавательной деятельности были представлены у больных в виде астенического и органического патопсихологических симптомокомплексов, причем преобладали умеренно выраженные изменения органического генеза.

Оценка нарушений памяти представлена в табл. 4.

Статистически достоверно преобладали диффузные нарушения памяти у пациентов первой группы по сравнению с больными других сравнительных групп. Объем оперативной и кратковременной механической памяти у большинства больных был снижен.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие даже единичного лакунарного инфаркта может негативно отразиться не только на когнитивных функциях, но и способствовать возникновению психоэмоциональных расстройств. По нашим данным, у больных с данной патологией преимущественно выявлялись астенический синдром (иногда в сочетании с проявлениями депрессии) и когнитивные расстройства. При наличии единичного очага его локализации преимущественно была в области темени или виска на фоне незначительной церебральной атрофии. Психологические исследования выявляли нарушения памяти, внимания и мышления, подтверждая клинический диагноз.

Обращает на себя внимание тот факт, что только треть больных отмечала какие-либо жалобы, позволяющие предполагать психопатологические нарушения. Следует отметить, что значимого снижения баллов MMSE при этом не отмечается, и этот

тест не во всех ситуациях позволяет выявить наличие интеллектуальных нарушений.

Таким образом, важно своевременно и планомерно, с привлечением психолога проводить диагностику когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с лакунарными инфарктами головного мозга, что, в свою очередь, позволит начать своевременное лечение и улучшит прогноз заболевания.

Список литературы

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / М.: Медицина, 1997—288 с.
2. Калашникова Л.А., Кажыков А.С., Гулевская Т.С. Когнитивные нарушения и деменция при субкортикальной артериолосклеротической энцефалопатии в пожилом и старческом возрасте // Клиническая геронтология. — 1996. — № 1. — С. 22–26.
3. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушения когнитивных функций при цереброваскулярной патологии / М.: СПб.: ВмедА, 2006. — 158 с.
4. Fisher C. Lacunar strokes and infarcts: a review // Neurology. — 1982. — Vol. 236, N2. — P. 871–876.
5. Loeb C., Gandolfo C., Croce R., Conti M. Dementia associated with lacunar infarction. // Stroke. — 1992. № 9. — Vol. 23. — P. 1225–1229.
6. Ylikoski, A. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home / A. Ylikoski, T. Erkinjuntti, R. Raininko, S. Sarna, R. Sulkava, R. Tilvis // Stroke. — 1995. — Vol. 26, N7. — P. 1171–1177.
7. Domínguez-Sánchez F., Lasa-Aristu A., Goñi-Imízcoz M. Intelligence impairment, personality features and psychopathology disturbances in a family affected with CADASIL / Spanish Journal Psychology. — 2011 / N 14 / P: 936–938
8. Gaete J.M., Bogousslavsky J., Post-stroke depression. Exp Rev Neurother 2008; 8: 75–92.
9. Makin S.D. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. — 2013- N. 84(8). — P. 893–900.



Современные аспекты диагностики и лечения поясничных болей у подростков и юношей в регионе Северо-Восточного Кавказа

Т.З. Ахмадов, д.м.н., проф. кафедры¹

Б.А. Абусева, к.м.н., доцент, зав. кафедрой²

К.Б. Манышева, ассистент кафедры²



Т.З. Ахмадов



Б.А. Абусева



К.Б. Манышева

¹Кафедра психиатрии и неврологии медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет» Минобрнауки России, г. Грозный
²Кафедра нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Modern aspects of diagnosis and treatment of lumbar pain in adolescents and young adults in the Northeast Caucasus region

T.Z. Akhmadov, B.A. Abusueva, K.B. Manyшева

Chechen State University, Grozny; Dagestan State Medical University, Makhachkala; Russia

Резюме

Статья посвящена вопросам вертеброгенных заболеваний периферической нервной системы у подростков и юношей. На основе обобщения имеющихся сведений о дегенеративно-дистрофических процессах авторами описываются различные клинические формы заболеваний. Приводятся результаты обследования свыше 200 пациентов с болью в поясничном отделе позвоночника в Чеченской Республике и Республике Дагестан, проанализированы состояния, способствовавшие возникновению заболевания, его клинические проявления и терапевтические методики. Авторы заключают, что боль в спине у молодых пациентов является симптомом, требующим пристального внимания.

Ключевые слова: боль в спине, дорсопатия, грыжа межпозвоночного диска, дегенеративно-дистрофические изменения, позвоночный двигательный сегмент, Северный Кавказ.

Summary

The article is devoted to the problem of vertebral diseases of the peripheral nervous system among adolescents and young men. On the basis of generalization of available information about degenerative-dystrophic processes, the authors describe various clinical forms of diseases. They present the results of a survey on over 200 patients with pain in the lumbar spine in the Chechen Republic and the Republic of Dagestan, analyze the conditions that contributed to the onset of the disease, its clinical manifestations and therapeutic methods. The authors conclude — back pain of young patients is a symptom requiring close attention.

Key words: low back pain, dorsopathy, lumbar disc degeneration, degenerative disc disease, vertebral motor segment, North Caucasus.

Вертеброгенные заболевания периферической нервной системы (ВЗПНС) ввиду высокой распространенности среди трудоспособного населения, многообразия причин их возникновения и, как следствие, объективных трудностей дифференциальной диагностики имеют высокую медицинскую и социально-экономическую значимость [1, 5].

Долгое время считалось, что острые и хронические вертеброгенные боли в спине являются прерогативой лиц зрелого и пожилого возраста: 80–90% людей за свою жизнь испытывают боли в спине, связанные с дистрофическими изменениями в позвоночнике. Однако в последнее время установлено, что во многих случаях дебют заболевания приходится на подростковый или даже детский возраст [4, 10, 12].

Между тем проблема вертеброгенной патологии у молодых людей мало освещена в литературе, а имеющиеся данные, даже статистические, противоречивы и во многом спорны. Так, в Великобритании ежегодно регистрируются 480 тысяч тяжелых случаев хронической боли у подростков [17]. В Норвегии хроническая боль встречается у 21% детей и подростков [11]. Исследование, проведенное в Германии, показало преобладание хронической боли у 10–14-летних детей в 46% случаев [16]. Однако канадское когортное исследование сообщило о хронических болевых синдромах лишь у 6% детей и подростков [18].

В крупном мета-анализе 10 исследований с общим числом пациентов свыше 40 тысяч человек И. Кальво-

Муњос отметил, что средний показатель распространенности болевого синдрома в спине у детей и подростков составляет около 12% [8].

Известно, что факторами риска развития дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночном двигательном сегменте являются, помимо возраста, индекс массы тела (ИМТ) как показатель лишнего веса, род деятельности, спортивные нагрузки, генетическая предрасположенность и даже курение. В возрасте до 30 лет дегенеративные изменения в межпозвоночных дисках поясничного отдела позвоночного столба, выявляемые методом МР-диагностики, встречаются в 42% случаев. Аналогичные результаты получены в исследовании Хирото Макино с соавт., которое заключалось в 10-летнем наблюдении

Таблица
Распределение пациентов по клиническим синдромам и полу

Синдромы	Всего больных	Процент	Мужчины		Женщины	
			Всего	Процент	Всего	Процент
Люмбаго	8	3,4	4	2,5	4	50,2
Люмбалгия	141	60,3	102	65	39	50,6
Люмбоишиалгия	41	17,5	30	19,1	11	14,3
Радиклопатии	44	18,8	21	13,4	23	29,9
Итого	234		157		77	

за группой из 480 пациентов. Первоначально было установлено, что у каждого третьего исследуемого к 20 годам отмечалась дегенерация межпозвоночных дисков. Спустя 10 лет показатели прогрессирования дегенеративно-дистрофических изменений у таких пациентов были почти в два раза выше. В более молодом возрасте была подтверждена зависимость дегенеративных изменений в дисках от показателя ИМТ, которая спустя 10 лет перестала наблюдаться [14].

Симптомная грыжа межпозвоночного диска поясничного отдела у детей и подростков встречается редко. В исследовании М. Карадемир с соавт. были проанализированы 70 случаев патологии межпозвоночного диска, сопровождавшихся болью в нижней части спины (54 %), корешковой болью (46 %), а также иными симптомами. Средний возраст обследованных составлял $17,14 \pm 2,15$ года (диапазон: 9–19 лет), соотношение девушек и юношей — 35 : 35. У 16 (22 %) пациентов в анамнезе наблюдалась значительная травма, например, в результате дорожно-транспортного происшествия или во время занятий спортом. Семейный анамнез патологии межпозвоночного диска поясничного отдела отмечался у 38 (54 %) пациентов. При исследовании как у взрослых, так и у подростков наиболее распространенными уровнями поражения были L4–L5 у 38 (54 %) пациентов и L5–S1 у 24 (34 %) пациентов [13].

Северный Кавказ — регион, в котором популярным увлечением молодежи являются различные виды спорта. Несмотря на то что по сравнению с общепопуляционной частотой распространенность болей

в спине у подростков, занимающихся спортом, является более низкой, развитие болей в спине у молодых спортсменов — актуальная проблема. В Германии было проведено обследование более 300 подростков-спортсменов. В результате исследования подтверждено, что высокопроизводительные спортивные состязания не приводят к статистически значимому увеличению частоты развития боли в спине в подростковом возрасте. Тем не менее боль в пояснице часто приводит к нетрудоспособности и даже инвалидности, а спортивные травмы служат дополнительным фактором риска развития ранних дегенеративных изменений. Следовательно, необходима профилактика этого симптома у молодых спортсменов, особенно в игровых видах спорта. Программы, направленные на противостояние высоким нагрузкам на тренировках, должны разрабатываться, проверяться и внедряться в повседневную программу обучения. Стоит отметить, что не было выявлено статистически достоверных различий в частоте возникновения болевого синдрома в спине у юношей и девушек [15].

В России практически не исследована эпидемиологическая сторона данной проблемы, не изучены особенности клинических проявлений, диагностики и лечения. В связи с этим целью нашего исследования было изучение распространенности ВЗПНС у подростков и юношей в регионе Северного Кавказа, а также изучение особенностей клиники и лечения данных заболеваний.

В Чеченской Республике и Республике Дагестан нами проведен медико-статистический анализ заре-

гистрированных случаев заболеваний нервной системы по данным обращаемости за медицинской помощью и по составу госпитализированных больных. Проведено клиническое и физиологическое обследование 234 пациентов в возрасте до 25 лет, у которых были диагностированы поясничные болевые синдромы, обусловленные дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

В результате проведенного статистического исследования нами выявлено, что в амбулаторной практике среди всех неврологических больных в 40–50 % случаев встречаются пациенты с ВЗПНС поясничной локализации. В Чеченской Республике среди всех амбулаторно зарегистрированных случаев вертеброгенного болевого синдрома поясничной локализации на возраст до 20 лет приходилось 5 %, а на возрастной период от 21 до 25 лет — 8,9 % случаев.

В Чеченской Республике среди клинически обследованных нами 142 пациентов в возрасте от 12 до 25 лет с поясничными болями вертеброгенного характера лиц мужского пола было 92 (64,7 %), женского — 50 (35,3 %). Причинами возникновения пояснично-крестцового болевого синдрома были следующие факторы: травматический у 83, переохлаждение у 18, а в остальных случаях причина заболевания не была установлена. Последнее, возможно, связано с тем, что подростки и юноши не всегда фиксировали свое внимание на моменте возникновения болевого синдрома, особенно, если он проявлялся постепенно.

В Республике Дагестан нами обследованы 92 пациента в возрасте от 16 до 25 лет. Из них 65 (70,7 %) лиц

мужского пола, 27 (29,3 %) — женского. Среди этиологических факторов также отмечались травмы и переохлаждение. При этом у пациенток в возрасте старше 20 лет зачастую возникновению болевого синдрома предшествовала чрезмерная физическая нагрузка (например, подъем тяжестей). В семи случаях провоцирующих факторов выявить не удалось.

На основании проведенных клинических и параклинических исследований нами были выявлены следующие поясничные некорешковые (рефлекторные) и корешковые (компрессионные) вертеброгенные синдромы: люмбаго у 8, люмбалгия у 141, люмбоишиалгия у 41, корешковые синдромы (радикулопатии) у 44 пациентов (см. табл.).

Клиническая картина и течение заболеваний у обследованных нами детей и подростков характеризовались выраженным полиморфизмом, наблюдались различные проявления вертебрального синдрома от стертых субклинических форм до выраженных. Люмбаго по сравнению с взрослыми встречалось редко и проявлялось мягче. Наиболее часто встречалась люмбалгия, проявлявшаяся болевым синдромом в поясничной области той или иной степени выраженности. В отличие от взрослых, были характерны жалобы на утомляемость спины, слабость поясницы, чувство дискомфорта. Болевой синдром в основном зависел от физического напряжения, длительного пребывания в положении сидя или стоя. Для люмбалгии было свойственно длительное течение, отсутствие корешковых двигательных и чувствительных расстройств, болезненность остистых отростков при перкуссии, снижение показателей динамической функции позвоночника, а также выявленные нами гипертрихоз и гиперестезия в люмбосакральной области (ромб Михаэлиса). В 31,9 % случаев в зоне ромба Михаэлиса была обнаружена гипалгезия, в 15,6 % случаев — гиперестезия, и у 29 больных (20,6 %) наблюдался местный гипертрихоз (пучок Фавна).

Люмбоишиалгия у подростков и юношей имела место в 17,5 % случаев, и по сравнению с взрослыми

чаще встречалась ее мышечно-тоническая форма. Радикулопатия наблюдалась у юношей в старшем возрасте, протекала преимущественно с умеренным и слабовыраженным болевым синдромом. Рефлекторно-тонические расстройства преобладали над признаками нарушения функции корешков. Среди 41 пациента изменения коленных и ахилловых рефлексов находили у 35 (85,4 %), нарушение чувствительности по корешковому типу — у 37 больных, двигательные расстройства — у 6 больных. По уровню поражения чаще имел место моно-радикулярный синдром.

Из числа обследованных пациентов у 195 (83,3 %) обнаружены различные рентгенологические изменения. Рефлекторно-статические изменения обнаружены у 164 (70,1 %) больных. Чаще всего определялись сколиоз ($n = 103$), выпрямление лордоза ($n = 74$) и их сочетание ($n = 29$). Аномалии развития пояснично-крестцового отдела позвоночника нами выявлены у 136 (58,1 %) из числа обследованных пациентов. В данной группе чаще всего ($n = 58$) встречалось незаращение дуги позвонка. Патологические приобретенные нарушения были у 82 (34,6 %) обследованных больных. Снижение межпозвоночного пространства встречалось преимущественно при корешковых синдромах (34,2 %) и люмбоишиалгии (26,9 %), реже при люмбалгии (15 %). Умеренно выраженный субхондральный склероз определялся в 25,2 % случаев при корешковых синдромах, в 15 % при люмбоишиалгии, в 3 % случаев у больных люмбалгией. Такие рентгенологические симптомы, как остеофиты, грыжи Шморля, спондилолиз, спондилез, выявлялись в единичных случаях.

Диагностика патологических процессов, вызывающих боли в спине, крайне сложна в силу многих причин, в частности, анатомо-физиологических особенностей детей. По понятным причинам дети не всегда могут точно изложить свои болевые ощущения, локализовать их. При дифференциальной диагностике в первую очередь важно решить следующий вопрос: поясничный болевой синдром обусловлен патологией межпоз-

воночного диска (межпозвоноковый остеохондроз, протрузия или пролапс диска), самостоятельным миофасциальным болевым синдромом, или же имеют место инфекционные и воспалительные заболевания позвоночного столба, опухоли.

При организации лечебного процесса нами использовался принцип индивидуализации комплексной терапии, а также принцип сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов. Лечебные мероприятия были направлены на устранение болевого синдрома, неврологических проявлений заболевания, укрепление мышечно-связочного аппарата поясничного отдела позвоночника, стабилизацию позвоночного двигательного сегмента, предупреждение дальнейшего развития патогенетической основы вертеброгенных болевых синдромов.

В подавляющем большинстве случаев при медикаментозном лечении препаратами выбора при острой неспецифической боли в спине являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые имеют наибольшую доказательную базу, и их применение ограничено лишь риском побочных эффектов. При этом важно правильно определить критерии оценки эффективности и безопасности их применения в каждом конкретном случае. Из этой группы в детской практике чаще всего используют диклофенак, индометацин, ибупрофен, мелоксикам, напроксен, пироксикам, нимесулид, которые рекомендуются в Российском национальном педиатрическом формуляре (РНПФ, 2009).

Что касается применения хондропротекторов в детской практике, то здесь наш опыт невелик. Мы использовали их только при четких начальных признаках межпозвонокового остеохондроза, для предотвращения дальнейшего развития дегенеративно-дистрофического процесса в позвоночном двигательном сегменте. Здесь, мы полагаем, с учетом наличия у этой группы препаратов хондропротективной активности, противовоспалительного и анальгезирующего действия, структурно-модифицирующих свойств, было бы полезно провести рандомизированные клинические

исследования эффективности комбинации хондроитин сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА) при лечении ВЗПНС у подростков и юношей.

Из медикаментозных средств терапии также нашли применение витамины группы В, миорелаксанты, антиконвульсанты, антидепрессанты с учетом возрастной дозировки. Из немедикаментозных средств широко использовали физиотерапию, иглотерапию, лечебную физкультуру, мануальную терапию; при этом немедикаментозное лечение предпочтительнее при хроническом течении заболевания. Эффективными в реабилитационных мероприятиях оказались динамическое наблюдение пациентов с хроническими формами ВЗПНС и профилактика обострений.

Таким образом, наши исследования показали, что ВЗПНС нередко встречаются у подростков и юношей. Признаки и симптомы вертеброгенной патологии у детей и подростков в определенной степени отличаются от таковых у взрослых. Об этом свидетельствуют и многочисленные литературные данные [2, 3, 6, 9].

Дифференциальная диагностика болей в спине у детей, подростков и юношей — сложный и трудоемкий процесс, требующий тщательного сбора анамнеза и физикального обследования, включая современные нейровизуализационные методы. Важным является своевременное выявление индикаторов онкологических заболеваний, инфекционного поражения позвонков и дисков, воспалительных заболеваний, травматических повреждений, абдо-

минальной патологии, при которых специфические боли в спине являются вторичными («красные флажки»). В любом случае как недоучет признаков заболевания, так и ошибочная диагностика или же гипердиагностика чреват негативными последствиями для молодых пациентов.

Список литературы

1. Ахмадов Т. З. Существует ли кризис в вертеброневрологии? // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2012. № 1. — С. 114–117.
2. Губеев Б. Э. Хайбуллина Д. Х. Клиника и диагностика ранних проявлений вертеброгенной патологии пояснично-крестцового отдела позвоночника в детском возрасте // Практическая медицина. — 2012. № 57. — С. 132–135.
3. Назаров Е. А. О некоторых особенностях остеохондроза позвоночника у подростков // Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии: Сборник тезисов конференции детских травматологов-ортопедов. — М., 2001. — С. 267–268.
4. Петелин А. С., Смирнов Ю. Д., Ахмадов Т. З. Клинические особенности проявлений поясничного остеохондроза в молодом возрасте. — М., 1988. — 48 с.
5. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология. (Вертеброневрология). — М., 2003. — 672 с.
6. Уткина Ю. В. Боль в спине в педиатрической практике (диагностика и лечение). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2011. — 21 с.
7. Хабилов Ф. А. Максимов Ю. Н., Хайбуллина Д. Х. и др. Вертеброгенные заболевания нервной системы в детском возрасте (диагностика и лечение): Учебное пособие. — Казань, 2009. — 48 с.
8. Calvo-Muñoz I., Gómez-Conesa A., Sánchez-Meca J. Prevalence of low back pain in children and adolescents: a meta-analysis // BMC Pediatrics. — 2013; 13: 14. DOI: 10.1186/1471-2431-13-14. (режим доступа: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-13-14>).
9. Clarke N. M. P., Cleak D. K. Intervertebral lumbar disc prolapse in children and adolescents // Journal of Pediatric Orthopaedics. — 1983. Vol. 3 (2). — P. 202–206.

10. Haddadi K. Pediatric Lumbar Disc Herniation: A Review of Manifestations, Diagnosis and Management // Journal of Pediatrics Review. — 2016. Vol. 4. DOI: 10.17795 / JPR-4725 (Режим доступа <http://jpediatricsreview.com/en/articles/4725.html>).
11. Haraldstad K., Sørum R., Eide H., Natvig G. K., Helseth S. Pain in children and adolescents: prevalence, impact on daily life, and parents' perception, a school survey. Scandinavian Journal of Caring Sciences. — 2011. Vol. 25. — P. 27–36. DOI: 10.1111/j.1471-6712.2010.00785.x.
12. Herreby M., Kjer J., Hesselsoe G., Neergaard K. Severe low back pain in 48-year-old men and women: a 35 years prospective cohort study of 640 school children // European Rheumatological Congress. — 2002. Vol. 8. — P. 444–450.
13. Karademir M., Eser O., Karavelioglu E. Adolescent lumbar disc herniation: Impact, diagnosis, and treatment // Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation. — 2017. Vol. 30 (2). — P. 347–352. DOI: 10.3233/BMR-160572.
14. Makino H., Kawaguchi Y., Seki S., Nakano M., Yasuda T., Suzuki K., Ikegawa S., Kimura T. Lumbar disc degeneration progression in young women in their 20's: A prospective ten-year follow up // Journal of Orthopaedic Science. — 2017. Apr 18. DOI: 10.1016/j.jos.2017.03.015. (режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28431805>).
15. Mueller S., Mueller J., Stoll J., Prieske O., Cassel M., Mayer F. Incidence of back pain in adolescent athletes: a prospective study // BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation. — 2016. 8:38. DOI: 10.1186/s13102-016-0064-7 (режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5142377/>).
16. Roth-Isigkeit A., Thyen U., Raspe H. H., Stoven H., Schmucker P. Reports of pain among German children and adolescents: an epidemiological study // Acta Paediatrica. — 2004. Vol. 93 (2). — P. 258–263. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00717.x.
17. Sled M., Eccleston C., Beecham J., Knapp M., Jordan A. The economic impact of chronic pain in adolescence: methodological considerations and a preliminary costs-of-illness study // Pain. — 2005. Vol. 119 (1–3). — P. 183–190. DOI: 10.1016/j.pain.2005.09.028.
18. Van Dijk A., McGrath P. A., Pickett W., Van Den Kerkhof E. G. Pain prevalence in nine- to 13-year-old schoolchildren // Pain Research and Management. — 2006. Vol. 11 (4). — P. 234–240.



ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ, МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ
И НЕЙРОХИРУРГИИ

Третьи междисциплинарные

«Доброхотовские чтения»

Махачкала, 5 октября 2018 г.

E-mail: neurokonfidsma@gmail.com
Тел.: +7-963-413-68-69



Уровень тяжелых цепей нейрофиламентов, амилоидов 1–40 и 1–42 в спинномозговой жидкости пациентов с оптикомиелитом и рассеянным склерозом

А. А. Воробьева, к.м.н., н.с. 6-го неврологического отделения¹

Т. О. Симанив, к.м.н., н.с. 6-го неврологического отделения¹

Н. В. Полекина, аспирант 6-го неврологического отделения¹

М. Е. Журавлева, аспирант 6-го неврологического отделения¹

М. Н. Захарова, д.м.н., зав. 6-м отделением¹

Н. В. Гуляева, д.б.н., проф., зав. лаб. функциональной биохимии нервной системы²

В. В. Фоминых, аспирант лаборатории функциональной биохимии нервной системы², врач-невролог 1-го неврологического отделения³

Н. А. Зигангирова, д.б.н., рук. отдела медицинской микробиологии⁴

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

²ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, г. Москва

³БУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва

Level of heavy chains of neurofilaments, amyloids 1–40 and 1–42 in cerebrospinal fluid of patients with opticomyelitis and multiple sclerosis

A.A. Vorobyova, T.O. Simaniv, N.V. Polekhina, M.E. Zhuravlyova, M.N. Zakharova, N.V. Gulyaeva, V.V. Fominykh, N.A. Zigangirova
Scientific Centre of Neurology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov, Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. honorary academician N.F. Gamalei, Moscow, Russia

Резюме

Оптикомиелит (ОМ) может приводить к выраженной стойкой инвалидизации за короткий период заболевания. Стойкий неврологический дефицит при демиелинизирующих заболеваниях обусловлен нейродегенеративными изменениями, которые происходят как в самом начале заболевания, так и вторично в то время, когда миелин уже поврежден. Согласно проведенным ранее исследованиям для нейродегенеративного процесса характерно изменение активности ферментов и, как следствие, формирование б-амилоида из мембранного белка предшественника амилоида. Целью исследования было оценить по таким маркерам нейродегенеративного процесса, как б-амилоиды 1–40 и 1–42, отличен ли процесс нейродегенерации при ОМ от РС. Уровень б-амилоидов 1–40 и 1–42 был определен в спинномозговой жидкости методом твердофазного ИФА в следующих группах пациентов: ремиттирующий рассеянный склероз (n = 52), оптикомиелит (n = 5, только случаи, в которых были выявлены антитела к аквапориному — 4) и контрольная группа (n = 26). По уровню б-амилоидов 1–40 и 1–42 было показано отличие группы РС в период обострения от РС в период ремиссии и контрольной группы. При ОМ уровень б-амилоида 1–42 был ниже, чем в группе РС «Ремиссия». От группы РС «Обострение» группа ОМ не отличалась. Нами не было выявлено отличий между группами РС и ОМ, которые не могли бы быть объяснены клиническими характеристиками групп.

Ключевые слова: нейрофиламенты, амилоид, нейродегенерация, демиелинизирующие заболевания, оптикомиелит, рассеянный склероз, цереброспинальная жидкость.

Summary

Neuromyelitis optica (NMO) can lead to persistent disability in a short period of time. Persistent neurological deficit in demyelinating disorders is determined by neurodegeneration. As has been shown earlier neurodegeneration is characterized by changes in enzymes activity and shifts in b-amyloid levels. The aim of our study was try to check are there any difference in neurodegeneration of NMO and Multiple Sclerosis (MS) according to b-amyloid 1–40 and 1–42 levels in cerebrospinal fluid. Method. B-amyloids 1–40 and 1–42 were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay in patients with MS (n = 52), NMO (n = 5) and control group (n = 26). Results. There was not any difference between NMO and MS (exacerbation). Level of b-amyloid 1–42 was higher in MS remission group than in NMO, but the same difference was detected between remission and exacerbation MS groups.

Key words: neurofilament, amyloid, neurodegeneration, demyelinating diseases, neuromyelitis optica, multiple sclerosis, cerebrospinal fluid.

Введение

Оптикомиелит (ОМ) (оптиконевромиелит, болезнь Девика) — это идиопатическое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга при относительной сохранности головного мозга. До недавнего времени ОМ рассматривался как новая форма рассеянного склероза (РС) — оптико-спинальная форма. В 2004 году Vanda A. Lennon были выявлены в сыворотке больных ОМ аутоантитела NMO-IgG (neuromyelitis

optica — Immunoglobulin G), которые, как было показано позже, селективно связываются с аквапорином-4, одним из основных белков водных каналов ЦНС [1]. Эти открытия не только позволили рассматривать ОМ как отдельную нозологию, но и сделали его единственным аутоиммунным заболеванием нервной системы, для которого выявлены высокоспецифические аутоантитела.

Оптикомиелит — вторая по частоте форма воспалительного демиелинизирующего заболевания после РС.

Встречаемость ОМ среди представителей европеоидной расы составляет 0,3–0,4 случая на 100 тысяч человек [2]. Однако многие случаи ОМ нередко ошибочно трактуются как РС, рецидивирующий поперечный миелит, рецидивирующий ретробульбарный неврит.

Клиническая картина характеризуется сочетанием синдромов оптического неврита и (или) продольно-поперечного миелита. Поражения зрительных нервов и спинного мозга в некоторых случаях могут возникать одновременно, но чаще с временным интервалом, который может составлять месяцы, годы и даже десятилетия. Симптоматика нарастает в течение нескольких дней, а регрессирует неделями и месяцами, зачастую с сохранением остаточного неврологического дефицита. Поражение зрительных нервов обычно тяжелое, может быть одно-, либо двусторонним. Слепота, по крайней мере на один глаз, развивается у 60 % пациентов с рецидивирующим и у 22 % с монофазным течением заболевания. Возникновение неврита зрительного нерва одновременно с двух сторон или последовательно с одной и другой стороны в короткий срок свидетельствует о высокой вероятности наличия оптикомиелита. Вовлечение спинного мозга при ОМ обычно представляет миелит протяженностью три и более вертебральных сегмента. Поражение является обычно более тяжелым по сравнению с РС, с острым (на протяжении часов, дней) развитием симметричных грубых двигательных (пара- и тетрапарезы), чувствительных и сфинктерных нарушений («полный поперечный миелит»). МРТ, выполненная в острую фазу миелита, выявляет обширный непрерывный очаг поражения спинного мозга, который распространяется по длиннику более чем на три позвоночных сегмента. На МРТ головного мозга на начальных стадиях заболевания нормальная картина наблюдается у 55–84 % пациентов с ОМ, однако возможно появление очагов в белом веществе в течение развития заболевания. Церебральные очаги по своей локализации имеют предрасположенность к тем участкам головного мозга, где отмечается высокий уровень иммунореактивности к аквапорину-4 (гипоталамус, ствол головного мозга, 3-й, 4-й желудочки).

В 2006-м были разработаны [3], а в 2015 году [4] пересмотрены современные диагностические критерии для постановки диагноза заболеваний из спектра расстройств ОМ. Эти критерии различаются в случае выявления антител к аквапорину-4 и в случае их отсутствия либо невозможности выполнения данного исследования.

ОМ-ассоциированные расстройства с антителами к аквапорину-4

- Наличие минимум одного основного клинического проявления.
- Положительный тест на антитела к аквапорину-4 наиболее достоверным методом (РНИФ с клеточной презентацией антигена).
- Исключение других заболеваний, объясняющих симптоматику.

ОМ-ассоциированные расстройства без антител к аквапорину-4 (или в случае неизвестного статуса по антителам к аквапорину-4)

- Наличие минимум двух основных клинических проявлений вследствие одной или нескольких атак, при этом минимум одно основное клиническое проявление должно соответствовать оптическому невриту или продольному распространенному миелиту (поражению) *area postrema*.
- Диссеминация в пространстве (два и более различных клинических проявлений).
- Соответствие дополнительным МРТ-критериям.
- Отрицательный тест на антитела к аквапорину-4 наиболее достоверным методом (с клеточной презентацией антигена) или невозможность оценки.
- Исключение других заболеваний, объясняющих симптоматику.

Основные клинические проявления ОМ-ассоциированных расстройств

1. Оптический неврит.
2. Острый миелит.
3. Синдром поражения *area postrema*: необъяснимая икота, рвота или тошнота.
4. Острое поражение ствола.
5. Нарcolepsia или острый дизэнцефальный синдром с типичными очаговыми изменениями на МРТ.
6. Поражение больших полушарий с типичными очаговыми изменениями на МРТ.

Дополнительные МРТ-критерии для заболеваний из спектра расстройств оптикомиелита без антител к аквапорину-4 или с неизвестным статусом

1. Для острого оптического неврита: отсутствие очагового поражения головного мозга или T2-гиперинтенсивные очаги либо T1-гипоинтенсивные очаги, накапливающие гадолинийсодержащее контрастное вещество, распространяющиеся более чем на половину длины зрительного нерва или переходящие на хиазму.
2. Для острого миелита: интрамедуллярные очаги протяженностью не менее трех смежных очагов или участок атрофии протяженностью не менее трех смежных очагов у пациентов с наличием острого миелита в анамнезе.
3. Для синдрома поражения *area postrema*: очаги в дорсальном отделе продолговатого мозга или непосредственно в *area postrema*.
4. Для синдрома острого поражения ствола: очаги в стволе, прилежащие к четвертому желудочку или водопроводу.

В отличие от РС, в основе развития которого лежат преимущественно клеточные механизмы, ОМ является аутоиммунной астроцитопатией (каналопатией), которая имеет гуморально-опосредованный механизм [5]. Столь значимые отличия в патогенезе данных нозологий объясняют и отличия в терапевтических подходах.

Ввиду специфической локализации очагов демиелинизации ОМ даже при небольшой продолжительности болезни приводит к выраженному неврологическому дефициту. До недавнего времени считалось, что сохраняющийся стойкий неврологический дефицит при демиелинизирующих заболеваниях обусловлен нейродегенеративными изменениями, произошедшими за период демиелинизации, однако благодаря расширению возможностей биохимических и нейровизуализационных методов было выявлено, что нейродегенерация имеет место уже на самых ранних этапах заболевания. При патоморфологических исследованиях было установлено, что потеря аксонов при РС происходит не только в очагах, но и окружающем белом веществе [6, 7]. Методом МР-спектроскопии *in vivo* было обнаружено снижение количества N-ацетил-аспартата в неизмененном на T2 белом веществе, что подтверждает деструкцию аксонов [8]. Таким образом, можно предположить, что потеря аксонов в белом веществе может происходить по двум механизмам. С одной стороны, повреждение аксонов может протекать по типу дегенерации в очагах вследствие периодически возникающего воспаления и демиелинизации. С другой стороны, повреждение аксонов может протекать по типу диффузной аксонопатии, не коррелирующей с демиелинизацией.

Для нейродегенеративного процесса также характерны изменение путей метаболизма белка — предшественника амилоида и изменения в формировании пептидов b-амилоида. Данные по уровню пептидов b-амилоида в спинномозговой жидкости (СМЖ) больных с демиелинизирующими заболеваниями немногочисленны и противоречивы по результатам. Была показана нейропротекторная роль b-амилоидов 1–40 и 1–42 на примере экспериментального аутоиммунного энцефалита [9, 10, 11].

Цель исследования

Учитывая клинические данные о выраженности нейродегенерации при ОМ в сравнении с РС, нами была сформулирована цель исследования: оценить по таким маркерам нейродегенеративного процесса, как b-амилоиды 1–40 и 1–42, отличен ли процесс нейродегенерации при ОМ от РС.

Материалы и методы

Уровень b-амилоида 1–40 и 1–42 был определен в СМЖ методом твердофазного ИФА в следующих группах пациентов: ремиттирующий рассеянный склероз ($n = 52$), оптикомиелит ($n = 5$, только случаи, в которых были выявлены антитела к аквапорино-4, Aqp4+) и контрольная группа ($n = 26$). В группе РС у 27 пациентов ликвор был получен в период ремиссии (РС), а у остальных 25 — в период обострения (РС-обострение). В контрольную группу были включены пациенты с хирургической патологией, которым проводилась спинальная анестезия, сравнимого возраста, без неврологической и хронической соматической патологии.

Детекция антитела к аквапорино-4 была выполнена методом непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией согласно протоколу коммерческого набора Euroimmun (Германия).

Сыворотка крови и ликвор были взяты у больных, находившихся на лечении в Научном центре неврологии (г. Москва). Забор крови осуществлялся из локтевой вены натощак в утренние часы в пробирки с активатором свертывания (Vacutainer, BD). Сыворотку отделяли от клеток крови путем центрифугирования в течение 20 мин. при 5000 об./мин. при 4 °С. Полученную надосадочную жидкость переносили в отдельные пробирки, образцы хранились при температуре –70 °С до момента выполнения исследования.

Люмбальная пункция была выполнена больным с ремиттирующим рассеянным склерозом и ОМ после получения информированного согласия. Пробы ЦСЖ были собраны в стерильные пробирки, центрифугированы в течение 10 мин. при 1500 g при 4 °С, затем аликвотированы и заморожены при температуре –70 °С. Во всех группах забор крови осуществлялся до начала терапии метилпреднизолоном по поводу настоящего обострения.

Все измерения образцов проводили в двух параллельных пробах, калибровочную кривую строили по измерениям в трех параллельных пробах.

Статистическая обработка результатов

Количественные переменные описывали следующими параметрами: числом пациентов, медианой (М), 25-м и 75-м процентилями (М [25 %, 75 %]). Для сравнения двух групп по количественному признаку применяли критерий Манна-Уитни при уровне значимости 0,05; для множественного сравнения — критерий Крускала-Уоллиса. Ввиду выполнения анализа в несколько этапов для более точного сравнения данных результаты были представлены в процентах от контроля — процентном соотношении концентраций в образцах больных и средней концентрации маркера в контрольных образцах, детектированных на той же плашке. Такое относительное выражение уровня, детектируемого методом ИФА вещества, позволяет с большей точностью сравнивать результаты экспериментов, проведенных одновременно. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel 2003 и пакета статистического анализа данных Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты

По содержанию b-амилоида 1–40 в СМЖ было выявлено значимое отличие группы РС «Обострение» от группы РС и контрольной группы. В группе ОМ уровень b-амилоида 1–40 был ниже, чем в период ремиссии РС (рис. 1).

При исследовании уровня b-амилоида 1–42 в СМЖ также было выявлено значимое отличие группы РС «Обострение» от группы РС и контрольной группы. Группа ОМ значимо от остальных групп не отличалась (рис. 2).

Обсуждение

Повреждение миелиновой оболочки в период обострения, вероятно, приводит к изменению активности ферментов (альфа-, бета- и гамма-секретаз), что влечет

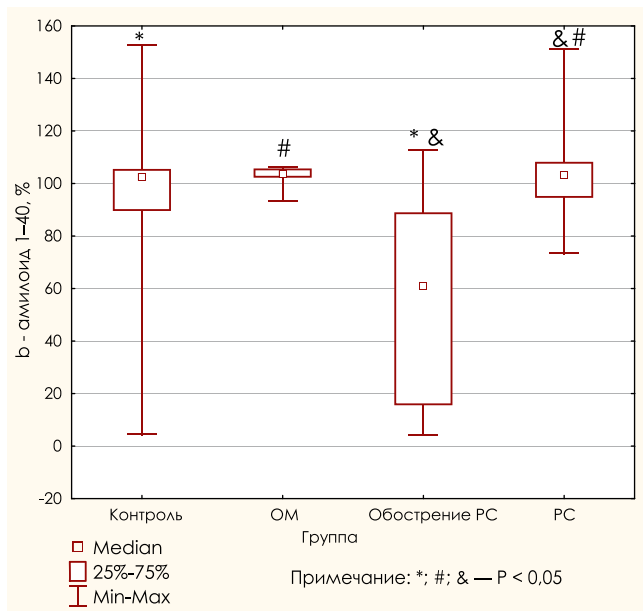


Рисунок 1. Уровень б-амилоида 1–40 в СМЖ в исследуемых группах.

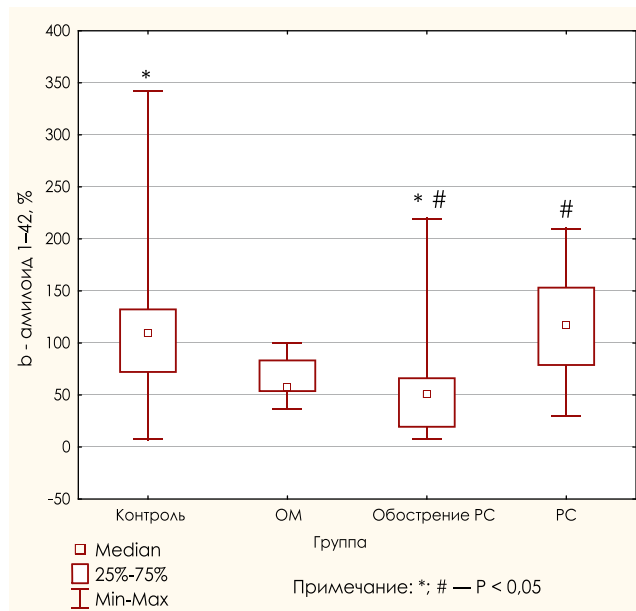


Рисунок 2. Уровень б-амилоида 1–42 в СМЖ в исследуемых группах.

за собой уменьшение концентрации б-амилоидов. Всем пациентам с ОМ люмбальная пункция проводилась в период обострения, поэтому полученная разница по уровню б-амилоида 1–42 между группами ОМ и РС «Ремиссия» может быть объяснена тем же изменением активности мембранных ферментов. Большой интерес представляет тот факт, что не было получено значимых отличий группы ОМ от РС «Обострение». Можно предположить, что уровень б-амилоидов снижается в СМЖ непропорционально объему пораженной глии, однако для более точного понимания данного аспекта необходимы проведение исследования с большим количеством проб СМЖ пациентов с ОМ и также анализ данных МРТ для представления распространенности процесса. Нельзя исключить, что ферментативная активность сильно зависит от времени, прошедшего с момента от начала заболевания, то есть необходимы более строгие временные рамки; ограничения по клинически детерминированной фазе (обострение и ремиссия) в данном случае недостаточно.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные подтверждают, что нейродегенеративные изменения имеют место при демиелинизирующих заболеваниях. Изменение концентрации продуктов метаболизма белка — предшественника амилоида зависит не только от нозологии, но и, как было нами показано, от фазы заболевания.

Список литературы

1. Lennon V., Wingerchuk D., Kryzer T. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis // *Lancet*.— 2004.— Vol. 364.— P. 2106–2112.
2. Wingerchuk D. M., Lennon V. A., Lucchinetti C. F. et al. The spectrum of neuromyelitis optica // *Lancet Neurol*.— 2007.— Vol. 6.— P. 805–15.

3. Wingerchuk D. M., Lennon V. A., Pittock S. J. et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica // *Neurology*.— 2006.— Vol. 66.— P. 1485–1489.
4. Wingerchuk D. M., Banwell B., Bennett J. L. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. // *Neurology*.— 2015, Vol. 85 (2), p. 177–189.
5. Kira J. Autoimmunity in neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Astrocytopathy as a common denominator in demyelinating disorders // *Journal of the Neurological Sciences* 2011.— Vol. 311 — P. 69–77.
6. Frischer J. M., Bramow S., Dal-Bianco A., et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. // *Brain*. 2009.— Vol. 132.— P. 1175–1189.
7. Bjartmar C., Kinkel R. P., Kidd G. et al. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. // *Neurology*. 2001.— Vol. 57 (7).— P. 1248–1252.
8. De Stefano N., Matthews P. M., Fu L. et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. // *Brain*. 1998.— Vol. 121 (8).— P. 1469–77.
9. Valis M., Talab R., Stourac P. et al. Tau protein, phosphorylated tau protein and beta-amyloid42 in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. // *Neuro Endocrinol Lett*. 2008.— Vol. 29 (6).— P. 971–976.
10. Jiang K., Hein N., Eckert K. et al. Regulation of the MAD1 promoter by G-CSF. // *Nucleic Acids Res*. 2008.— Vol. 36 (5).— P. 1517–1531.
11. Sladkova V., Mareš J., Lubenova B. et al. Degenerative and inflammatory markers in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients with relapsing-remitting course of disease and after clinical isolated syndrome. // *Neurol Res*. 2011.— Vol. 33 (4).— P. 415–420.



Кофеин и его влияние на нейродегенеративные заболевания

Ю. А. Селиверстов, к.м.н., научный сотрудник¹

М. Е. Бабин, студент факультета фундаментальной медицины²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

²Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

Caffeine and neurodegenerative disorders

Yu. A. Selivyorstov, M. E. Babin

Scientific Centre of Neurology, Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov; Moscow, Russia

Резюме

Увеличение распространенности нейродегенеративных заболеваний обуславливает необходимость всестороннего поиска возможных факторов, влияющих на их течение. Кофеин является одним из наиболее широко употребляемых психоактивных веществ в мире. Его действие является дозозависимым и реализуется с участием нескольких механизмов, основной из которых — неселективное блокирование аденозиновых рецепторов. В настоящем обзоре представлена краткая информация о кофеине и его влиянии на такие нейродегенеративные заболевания, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона и боковой амиотрофический склероз.

Ключевые слова: кофеин, нейродегенеративные заболевания, аденозиновые рецепторы, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз.

Summary

Prevalence of the neurodegenerative disorders is progressively increasing. This demands search for the approaches to modifying their progression. Caffeine is one of the most widely consumed psychoactive substances globally. Its effects are dose-dependent, and among caffeine's mechanisms of action the main one is non-specific antagonism to adenosine receptors. In this review, current knowledge on use of caffeine in such neurodegenerative disorders as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis is summarized.

Key words: caffeine, neurodegenerative disorders, adenosine receptors, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis.



Ю. А. Селиверстов



М. Е. Бабин

Введение

Увеличение продолжительности жизни человека и старение населения земного шара являются одними из основных факторов, обуславливающих увеличение распространенности таких социально значимых нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА) и т.д. Так, число пациентов с БА и БП в 2013 году в мире составляло около 25 и 37 млн соответственно. На сегодняшний день не существует методов, позволяющих предотвращать или тормозить прогрессирование этих заболеваний. Лечение пациентов носит преимущественно симптоматический характер. Вместе с тем разнообразные модифицируемые факторы внешней среды могут в значительной степени определять качество жизни больных с нейродегенеративными заболеваниями и потенциально влиять на патогенез последних.

Широкое употребление кофеина в повседневной жизни и его фарма-

кологические эффекты позволяют рассматривать регулирование поступления этого вещества с пищей как один из модифицируемых факторов в развитии ряда нейродегенеративных заболеваний. Нами представлены информация о кофеине и механизмах его действия, а также краткий обзор текущих взглядов на влияние этого вещества на классические нейродегенеративные заболевания.

Кофеин

Алкалоид кофеин (1,3,7-триметилксантин) входит в число одних из самых широко употребляемых психоактивных веществ в мире. Он является основным компонентом кофе и чая, а кроме того, содержится в прохладительных и энергетических напитках и продуктах питания (например, в шоколаде). Кофеин встречается также в составе некоторых комбинированных лекарственных препаратов (преимущественно обезболивающих и противопростудных) и доступных

на рынке пищевых добавок (в том числе применяемых для снижения массы тела).

Употребление кофеина в низких дозах (50–200 мг за один прием) способствует повышению внимания, общей активности, настроения и памяти. Высокие дозы кофеина (400–800 мг за один прием), напротив, негативно сказываются на самочувствии, приводя к тревожности, бессоннице, тахикардии и пр. Безопасным считается употребление кофеина в дозе 300–400 мг в сутки, что соответствует примерно 4–5 чашкам кофе.

При приеме кофеина внутрь он полностью всасывается в тонкой кишке, достигая максимальной концентрации в плазме в течение 30–120 минут. Период полувыведения кофеина колеблется в пределах 2,5–4,5 часа. По данным исследований, кофеин беспрепятственно проникает через гистогематические (включая гематоэнцефалический и гематоплацентарный) барьеры, причем отношение

Таблица
Биологические мишени кофеина (адаптировано из [33])

Мишень	Действие	Диапазон эффективных концентраций (ммоль)
Аденозиновые рецепторы A ₁ и A _{2A}	Антагонизм	0,01–0,10
Рецепторы GABA _A	Антагонизм	0,1–10,0
Ферменты фосфорилирования гликогена	Ингибирование	0,25–2,00
Na ⁺ /K ⁺ -помпа	Стимуляция	0,1–10,0
Изоферменты фосфодиэстеразы	Ингибирование	0,1–6,0
Фосфоинозитиды	Ингибирование метаболизма	0,5–5,0
Рианодин-чувствительные кальциевые каналы	Активация высвобождения кальция	1,0–10,0

концентрации кофеина в головном мозге к его концентрации в плазме после приема внутрь приближается к единице. Метаболизм этого алкалоида осуществляется в печени преимущественно участии изофермента цитохрома P450 — *CYP1A2*. Основными метаболитами кофеина являются параксантин (84 %), теобромин (12 %) и теофиллин (4 %). Активизирующее действие кофеина, в том числе повышение концентрации внимания и настроения, является дозозависимым [24, 43]. Индивидуальные различия в метаболизме кофеина обусловлены полиморфизмами в гене, кодирующем изофермент *CYP1A2*. Замена аденина (A) на цитозин (C) в 734-м положении 1-го интрона этого гена снижает способность к индукции изофермента *CYP1A2*. Носители генотипа AA являются быстрыми метаболиторами, в то время как генотипы AC и CC обуславливают низкую активность *CYP1A2* (медленные метаболиторы). Медленными метаболиторами являются до 60 % населения.

Кофеин имеет несколько механизмов действия (см. табл.), однако основным способом реализации его эффектов является неселективный антагонизм по отношению к аденозиновым рецепторам. Эндogenous лигандом аденозиновых рецепторов является пуриновый нуклеозид аденозин. Аденозин является важным нейромодулятором, регулирующим активность нейронов в зависимости от интенсивности их метаболизма [28]. Состояния, связанные с высоким потреблением энергии или нарушением энергетического баланса (например, ишемия или интенсивные физические нагрузки), приводят к повышению концентрации аденозина в плазме [23].

Из четырех известных подтипов аденозиновых рецепторов (A₁, A_{2A}, A_{2B} и A₃) наибольшая афинность кофеина отмечается к первым трем подтипам. Одна чашка кофе содержит в среднем 60–100 мг кофеина (соответствует примерно 5 мкмоль кофеина в плазме); при употреблении до 10 чашек кофе в сутки кофеин выступает как антагонист A₁- и A_{2A}-аденозиновых рецепторов. В более высоких дозах (100 мкмоль) кофеин ингибирует также фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, а в токсических дозах (1 ммоль и более) стимулирует высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума путем взаимодействия с рианодиновыми рецепторами.

В головном мозге представлены преимущественно A₁- и A_{2A}-рецепторы. При этом A₁-рецепторы в большей степени экспрессируются астроцитами и участвуют в контроле транспорта кальция. Их стимуляция может также индуцировать апоптоз клеток астроглии [45]. Стимуляция же A₁-рецепторов, расположенных на нейронах, ингибирует дофаминергическую передачу, опосредованную D₁-дофаминовыми рецепторами. Это, в свою очередь, снижает активность прямого пути в системе базальных ядер [16].

Постсинаптические A_{2A}-рецепторы экспрессируются в основном нейронами полосатого тела. Их тоническая стимуляция необходима, в частности, для обеспечения синтеза нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), играющего важную роль в поддержании активности нейронов, а также в реализации процессов обучения и запоминания. Стимуляция пресинаптических A_{2A}-рецепторов, расположенных на терминалах нейронов компактной части черной субстанции,

ингибирует дофаминергическую передачу, опосредованную D₂-дофаминовыми рецепторами [10, 29, 59].

Болезнь Альцгеймера

БА является наиболее частой причиной деменции. Заболевание характеризуется прогрессирующей гибелью нейронов гиппокампа и коры больших полушарий головного мозга. При гистологическом исследовании отмечается накопление во внеклеточном пространстве амилоидных бляшек, состоящих из бета-амилоида, и внутриклеточное накопление нейрофибриллярных клубочков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка. Повышение содержания внеклеточного бета-амилоида приводит к синаптической дисфункции, гибели нейронов и соответствующим нарушениям высших нервно-психических функций [41].

По данным экспериментальных работ, возможный механизм действия кофеина при БА может заключаться в стимуляции каскадов, направленных на угнетение синтеза бета-амилоида [6]. Также было показано, что по мере старения в ряде структур головного мозга, в т.ч. и в гиппокампе, повышается экспрессия A_{2A}-рецепторов [19, 36], что, в свою очередь, приводит к повышению содержания глутамата и реализации его эксайтотоксичности [22]. Блокирование же A_{2A}-рецепторов предотвращает развитие нарушений рабочей памяти и прогрессирующую гибель нейронов [12, 18].

В экспериментальных исследованиях было также показано, что введение кофеина крысам в дозе 1,5 мг/кг ежедневно, начиная с раннего возраста, оказывает нейропротективный эффект за счет увеличения синтеза BDNF в нейронах гиппокампа [28].

По данным ряда эпидемиологических исследований, употребление кофеина снижает риск развития болезни Альцгеймера [37]. Согласно результатам канадского проспективного исследования CSHA (The Canadian Study of Health and Aging) ежедневное употребление кофе снижает риск развития БА в последующие пять лет на 31 % [35]. Показано, что наименьший риск развития БА отмечается у людей, употребляющих в течение длительного времени 3–5 чашек кофе в день [26].

По данным другого недавно проведенного исследования с участием 124 пациентов в возрасте 65–88 лет, высокое содержание кофеина в крови ассоциировалось со сниженным риском развития деменции у людей с легкими когнитивными нарушениями [13]. Тем не менее в ряде исследований были получены обратные результаты: употребление трех чашек кофе ежедневно приводило к снижению когнитивных функций у лиц пожилого возраста [60, 67].

Болезнь Паркинсона

БП — второе по частоте нейродегенеративное заболевание (после болезни Альцгеймера), характеризующееся брадикинезией, тремором и мышечной ригидностью в сочетании с расстройствами ходьбы и равновесия, а также наличием ряда немоторных нарушений. Распространенность заболевания составляет около 150–250 случаев на 100 тысяч человек. При этом в группе старше 60 лет заболевание встречается у 1 % лиц, а после 75 лет — с частотой до 3–5 % и более.

Считается, что наряду с накоплением и агрегацией в нейронах альфасинуклеина одним из звеньев патогенеза прогрессирующей гибели дофаминергических нейронов черной субстанции является хроническое воспаление с активацией микроглии [21, 63] и митохондриальная дисфункция [1], в поддержании которого играет роль повышенное образование активных форм кислорода (АФК) [30, 50]. Кроме того, при БП в черной субстанции возрастает содержание Fe^{2+} (при транскраниальной сонографии это проявляется в виде регистрации увеличенной площади гиперэхогенности черной субстанции [4]), что приводит к образованию свободных радикалов.

В ответ на повышение содержания АФК стимулируется высвобождение астроцитами глутамата, аденозинтрифосфата (метаболизируется до аденозина) и собственно аденозина в межклеточное пространство [61, 68]. Являясь антагонистом аденозиновых рецепторов, кофеин тормозит этот каскад повреждающих реакций, а также увеличивает синтез глутатиона и стимулирует активность ферментов, участвующих в ликвидации АФК [48]. Помимо этого, на животных моделях БП показано увеличение плотности рианодин-чувствительных кальциевых каналов на дофаминергических нейронах, работа которых также приводит к повышению содержания АФК, поддерживая активность воспалительного компонента. Таким образом, блокируя рианодиновые рецепторы, кофеин может уменьшать выраженность воспалительного глиального ответа.

Влияние кофеина на развитие БП впервые описано еще в 1960-е годы. Результаты большого числа эпидемиологических исследований выявили обратную зависимость между употреблением кофеина (кофе) и риском развития БП. В настоящее время считается, что употребление кофеина значительно снижает риск развития БП у мужчин, в то время как у женщин, основываясь на данных ряда исследований, степень снижения этого риска может варьировать [7–9, 40, 46, 53, 55, 58, 64]. Кроме того, протективный эффект кофеина может нивелироваться на фоне применения заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы [7, 38, 65, 66].

Примечательно, что снижение риска развития БП у мужчин, регулярно употребляющих кофеинсодержащие продукты, является более выраженным среди некурящих по сравнению с теми, кто когда-либо курил табак в течение жизни. Вместе с тем у женщин наблюдается обратная зависимость — сочетание курения и употребления кофе в большей степени снижает риск развития БП, нежели употребление кофе без курения. Введение поправок на другие факторы, связанные с образом жизни (калорийность питания, образование, употребление молочных продуктов, контакт с пестицидами, физическая активность, индекс массы тела, при-

менение ибупрофена), не оказывало статистически значимого влияния на результаты. Кроме того, регулярное употребление кофе и чая, не содержащих кофеина, не влияло на риск развития БП, что подтверждает гипотезу о протективном действии кофеина в отношении этого заболевания [65]. Примечательно также, что ряд полиморфизмов в гене, кодирующем A_{2A} -рецептор, ассоциированы со сниженным риском развития БП.

По данным проведенного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности кофеина в лечении БП с участием 61 пациента, применение кофеина не приводило к статистически значимому уменьшению выраженности повышенной дневной сонливости при БП. Вместе с тем в группе кофеина было выявлено уменьшение общего счета по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) на 4,69 и на 3,15 балла по третьей части шкалы, оценивающей непосредственно двигательные нарушения [52]. Статистически значимого влияния кофеина на качество жизни, выраженность депрессии и качество сна не выявлено.

Интересно, что кофеин может влиять на фармакокинетику леводопы. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования с перекрестным дизайном с участием 12 пациентов с БП показали, что применение кофеина приводило к укорочению времени достижения максимальной концентрации леводопы в плазме, что, возможно, связано с ингибирующим влиянием кофеина на секрецию соляной кислоты, приводящим к более быстрой эвакуации содержимого желудка и ускорению абсорбции леводопы. Кроме того, было выявлено улучшение выполнения двигательных проб и увеличение времени действия леводопы на фоне кофеина, которые, однако, не достигали порога статистической значимости [20].

Необходимо отметить, что проведенных на сегодняшний день клинических исследований по применению кофеина при БП недостаточно, чтобы можно было однозначно судить о целесообразности его терапевтического применения.

Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона (БГ) является наследственным нейродегенеративным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. БГ развивается вследствие экспансии тринуклеотидных tandemных повторов цитозин-аденин-гуанин (CAG) в гене HTT, расположенном на коротком плече четвертой хромосомы и кодирующем белок гентингтин [14]. Клиническая картина БГ характеризуется сочетанием двигательных расстройств (хорея, дистония и пр.), поведенческих и когнитивных нарушений.

Мутацией является увеличение в первом экзоне гена HTT числа CAG-повторов до 36 и более. Точная функция гентингтина остается до конца не выясненной [62]. Предполагается, что «дикий» гентингтин (без мутации) участвует в процессах синаптической передачи; он также необходим для нормального протекания постэмбрионального развития и, возможно, обладает антиапоптотическим свойством и протективным действием в отношении мутантного гентингтина. Патологические механизмы развития БГ также до конца не изучены. Тем не менее считается, что большое значение в развитии этого заболевания имеет токсическое действие на нейроны накапливающегося по мере прогрессирования заболевания мутантного гентингтина. Удлиненный полиглутаминовый (вследствие CAG-экспансии) участок молекулы гентингтина способствует формированию патологических межмолекулярных связей с рядом тканеспецифических белков центральной нервной системы и факторов транскрипции, агрегации амилоидогенных белковых комплексов в ядре и цитоплазме, индукции митохондриальных нарушений и апоптоза.

Возраст дебюта БГ имеет обратную зависимость от величины CAG-экспансии. Таким образом, носительство мутации БГ может быть разделено на асимптомный и симптомный периоды. Это создает уникальные условия для изучения течения нейродегенеративного процесса, в связи с чем БГ называют «модельным» нейродегенеративным заболеванием. Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие внешних симптомов заболевания, при

асимптомном носительстве мутации по мере приближения субъекта к возрасту предполагаемого дебюта БГ при проведении функциональной магнитно-резонансной томографии покоя уже могут выявляться изменения в характере спонтанной активности головного мозга [3, 56].

В настоящее время использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК) для дифференциации их в необходимые типы клеток позволяет создавать уникальные условия для изучения механизмов нейродегенеративных заболеваний [2]. В экспериментальной работе Chiu с соавт. показали, что стимуляция A_{2A} -аденозиновых рецепторов в культуре клеток-моделей БГ обладает антиапоптотическим действием. Исследователи использовали иПСК, полученные от здоровых добровольцев и пациентов с БГ, которые подверглись дифференцировке в ГАМК-ергические DARPP32-нейроны, экспрессирующие на своей поверхности A_{2A} -аденозиновые рецепторы. Подобная модификация делает их похожими на средние шипиковые нейроны полосатого тела. Стимулируя эти рецепторы, ученые наблюдали за тем, как это влияет на две клеточные линии. При этом клетки подвергались воздействию пероксида водорода для индуцирования окислительного стресса, вследствие которого происходили разрывы двухцепочечных молекул ДНК. Выяснилось, что число разрывов ДНК было значительно больше в нейронах, полученных из клеток пациентов с БГ. Примечательно, что воздействие на культуры клеток агонистами A_{2A} -рецепторов приводило к улучшению этого фенотипа у дифференцированных нейронов за счет активации протеинкиназы A, активность которой зависит от содержания цАМФ в клетке.

Результаты ретроспективного исследования 80 пациентов с БГ показали, что употребление кофеина в дозах, превышающих 190 мг в сутки, способствует более раннему дебюту заболевания (в среднем на четыре года). Такое влияние является значимым, учитывая, что средняя продолжительность жизни пациентов с БГ после установления клинического диагноза составляет порядка 15–20 лет. При

этом сопутствующие курение и употребление алкоголя не влияли на возраст дебюта БГ. Стоит отметить, что употребление кофеина в дозах менее 190 мг сутки не оказывало статистически значимого влияния на возраст дебюта заболевания. Не было также выявлено связи между употреблением кофеина и выраженностью двигательных нарушений у пациентов с БГ [17].

Механизм явления в меньшей степени возможно объяснить модуляцией кофеином активности фосфодиэстеразы или взаимодействием с риадиноновыми рецепторами, т.к. необходимая для достижения этих эффектов доза кофеина лежит в токсическом диапазоне (см. табл.). Содержание кофеина в плазме, достигаемое при обычном употреблении кофеина, чаще всего приводит только к блокированию аденозиновых рецепторов. Предполагается, что длительное употребление кофеина приводит к развитию толерантности со стороны A_1 -рецепторов, и при долгосрочном воздействии кофеин обуславливает свое действие преимущественно за счет блокирования A_{2A} -рецепторов [49]. Примечательно, что на животных моделях БГ применение высоких доз антагонистов A_{2A} -рецепторов и нокаут гена, кодирующего эти рецепторы, приводили к ухудшению состояния экспериментальных животных [11, 39], в то время как стимуляция A_{2A} -рецепторов, наоборот, улучшала состояние животных [15, 32]. Поскольку тоническая стимуляция постсинаптических A_{2A} -рецепторов необходима для синтеза BDNF, длительная блокада этих рецепторов приводит к нарушению образования этого нейротрофического фактора и нарушению функции нейронов полосатого тела, что, в свою очередь, влечет за собой ускорение прогрессирования БГ [11]. Тем не менее данное предположение требует дальнейшего изучения в связи с наличием данных о положительном влиянии кофеина на содержание в плазме BDNF [27, 51]. Необходимо также более детальное изучение вклада A_1 -рецепторов в патогенез БГ и проведение эпидемиологических и (или) клинических исследований влияния длительного употребления высоких доз кофеина на течение БГ.

Боковой амиотрофический склероз

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием неустановленной этиологии. Оно сопровождается поражением двигательных нейронов коры и ствола головного мозга, а также передних рогов спинного мозга, что приводит к развитию параличей и гибели пациентов от нарушения дыхательных и бульбарных функций в течение 2–5 лет от момента дебюта симптомов. Помимо поражения двигательных нейронов, дегенеративные изменения развиваются также в нейронах, образующих фронтонтоцереbellарный путь [47].

Согласно современным представлениям, БАС можно отнести к группе мультифакторных болезней. В подавляющем большинстве случаев БАС является спорадическим заболеванием, и лишь 5–10% пациентов имеют отягощенный семейный анамнез.

Для БАС характерно выявление в нейронах внутриклеточных телец Бунниной — эозинофильных агрегатов, положительных при иммуногистохимическом исследовании на цистатин С (ингибитор цистеиновых протеаз). Роль воспалительных процессов и эксайтотоксичности в развитии этого заболевания остается неясной [31, 54, 57].

Действие кофеина на развитие и течение БАС изучено значительно меньше по сравнению с БП и БА. Учитывая возможную роль эксайтотоксичности в патогенезе БАС, группой исследователей был проведен анализ выборки из 1010 000 человек, у 1279 из которых в течение 18-летнего наблюдения развился БАС. Результаты исследования показали, что ежедневное употребление кофе и кофеинсодержащих напитков не влияет на риск развития БАС [25]. Целесообразно более детальное изучение роли аденозиновых рецепторов, а также их стимуляции и блокирования при БАС.

Заключение

Действие кофеина на головной мозг опосредуется несколькими механизмами, основным из которых является неселективное блокирование аденозиновых рецепторов, преимуще-

ственно A_1 и A_{2A} . Влияние антагонизма по отношению к этим рецепторам определяется как их расположением, так и наличием или отсутствием определенных патологических изменений в веществе головного мозга.

Возможности применения кофеина для лечения нейродегенеративных заболеваний уже длительное время изучаются с использованием животных моделей, а также при проведении эпидемиологических и клинических исследований с участием пациентов с БП, БА, БГ, БАС и т.д. Предполагается, что действие кофеина, опосредованное через аденозиновые рецепторы, заключается в модуляции воспалительного ответа, снижении эксайтотоксичности, повышении активности ферментов, инактивирующих АФК, усилении синтеза глутатиона.

На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие в пользу протективного действия кофеина в отношении БП и БА, в то время как при БГ регулярное употребление высоких доз кофеина может, наоборот, способствовать более раннему началу заболевания. Тем не менее проведенные экспериментальные и клинические исследования имеют ряд ограничений, в частности, рассмотрение в качестве источника кофеина преимущественно кофе или чая и пренебрежение другими источниками этого вещества. Методология и размер проанализированных популяций и пренебрежение индивидуальными особенностями метаболизма кофеина также не позволяют однозначно трактовать полученные результаты. Это обуславливает необходимость проведения дальнейшего анализа влияния кофеина на нейродегенеративные заболевания в более стандартизированных условиях.

Список литературы

1. Ершова М.В., Полевая Е.В., Сухоруков В.С., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Цитохимическая оценка нарушений клеточной энергетики при нейродегенеративных заболеваниях. В сборнике «Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)». М., 2008: 43–47.
2. Некрасов Е.Д., Лебедева О.С., Васина Е.М., Богомазова А.Н., Честков И.В., Киселев С.А., Лагарькова М.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Гривенников И.А. Платформа для изучения болезни

Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6 (4): 30–34.

3. Селиверстов Ю.А., Селиверстова Е.В., Коновалов Р.Н., Ключников С.А., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Клинико-нейровизуализационный анализ болезни Гентингтона с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии покоя. *Неврологический журнал*. 2015; 20 (3): 11–21.
4. Федотова Е.Ю., Четчин А.О., Иллариошкин С.Н. Возможности транскрипционной сонографии в диагностике экстрапирамидных заболеваний. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010; 4 (4): 43–50.
5. Ainhoa Oñativia-Astibia, Rafael Franco, Eva Martínez-Pinilla. Health benefits of methylxanthines in neurodegenerative disease. *Mol Nutr Food Res*. 2016.
6. Arendash GW, Mori T, Cao C, Mamcarz M, Runfeldt M, Dickson A, Rezai-Zadeh K, Tane J, Citron BA, Lin X, Echeverria V, Potter H. Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice. *Journal of Alzheimer's disease*. 2009; 17: 661–80.
7. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2003; 60 (5): 790–795.
8. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, et al. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the Cancer Prevention Study-II cohort: the modifying effects of estrogen. *Am J Epidemiol*. 2004; 160 (10): 977–984.
9. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol*. 2001; 50 (1): 56–63.
10. Benarroch EE. Adenosine and its receptors: multiple modulatory functions and potential therapeutic targets for neurologic disease. *Neurology* 2008; 70: 231–236.
11. Blum, D., Gall, D., Galas, M.C., d'Alcantara, P., Bantubungi, K., Schiffmann, S.N. The adenosine A1 receptor agonist adenosine amine congener exerts a neuroprotective effect against the development of striatal lesions and motor impairments in the 3-nitropropionic acid model of neurotoxicity. *J. Neurosci*. 2002; 22: 9122–9133.
12. Canas PM, Porciuncula LO, Cunha GM, Silva CG, Machado NJ, Oliveira JM, Oliveira CR, Cunha RA. Adenosine A_{2A} -receptor blockade prevents synaptotoxicity and memory dysfunction caused by beta-amyloid peptides via p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009; 29: 14741–51.
13. Cao C, Loewenstein DA, Lin X, Zhang C, Wang L, Duara R, Wu Y, Giannini A, Bai G, Cai J, Greig M, Schofield E, Ashok R, Small B, Potter H, Arendash GW. High Blood caffeine levels in MCI linked to lack of progression to dementia. *Journal of Alzheimer's disease: Journal of Alzheimer's Disease*. 2012; 30: 559–72.
14. Carroll JB, Bates GP, Steffan J, et al. Treating the whole body in Huntington's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1135.
15. Chou, S.Y., Lee, Y.C., Chen, H.M., Chiang, M.C., Lai, H.L., Chang, H.H., et al. CGS21680 attenuates symptoms of Huntington's disease in a transgenic mouse model. *J. Neurochem*. 2005; 93: 310–320.
16. Ciruela F, Gómez-Soler M, Guidolin D, Borroto-Escuela DO, Agnati LF, Fuxe K, Fernández-Dueñas V. Adenosine receptor containing oligomers: their role in the control of

- dopamine and glutamate neurotransmission in the brain. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1808 (5): 1245–55.
17. Clémence Simonin, Cécile Duru, et al. Association between caffeine intake and age of onset in Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2013; 58: 179–182.
 18. Cunha GM, Canas PM, Melo CS, Hockemeyer J, Muller CE, Oliveira CR, Cunha RA. Adenosine A_{2A} receptor blockade prevents memory dysfunction caused by beta-amyloid peptides but not by scopolamine or MK-801. *Experimental neurology*. 2008; 210: 776–81.
 19. Cunha RA, Constantino MC, Sebastiao AM, Ribeiro JA. Modification of A₁ and A_{2a} adenosine receptor binding in aged striatum, hippocampus and cortex of the rat. *Neuroreport*. 1995; 6: 1583–8.
 20. D. Deleu, P. Jacob, P. Chand, et al. Effects of caffeine on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in Parkinson disease. *Neurol*. 2006; 67: 897.
 21. Dauer W, Przedborski. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889–909.
 22. Diogenes MJ, Costenla AR, Lopes LV, Jeronimo-Santos A, Sousa VC, Fontinha BM, Ribeiro JA, Sebastiao AM. Enhancement of LTP in aged rats is dependent on endogenous BDNF. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2001; 36: 1823–36.
 23. Dworak M, Diel P, Voss S, Hollmann W, Struder HK. Intense exercise increases adenosine concentrations in rat brain: implications for a homeostatic sleep drive. *Neurosci* 2007; 150: 789–795.
 24. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to caffeine and increased alertness (ID736, 1101, 1187, 1485, 1491, 2063, 2103) and increased attention (ID736, 1485, 1491, 2375) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011; 9 (4): 2054.
 25. Elinor Fondell, Ellis J. O'Reilly, et al. Intakes of caffeine, coffee and tea an risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results from five cohort studies. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16 (0): 366–371.
 26. Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *Journal of Alzheimer's disease*. 2009; 16: 85–91.
 27. Fatma M Ghoneim, Hanaa A Khalaf, Ayman Z Elsamoudy, Salwa M Abo El-khair, Ahmed MN Helaly, El-Hassanin M Mahmoud, Saad H Elshafey. Protective effect of chronic caffeine intake on gene expression of brain derived neurotrophic factor signalling and the immunoreactivity of glial fibrillary acidic protein and Ki-67 in Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8 (7): 7710–7728.
 28. Fredholm BB, Chen JF, Cunha RA, Svenningsson P, Vaugeois JM. Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol* 2011; 63: 191–270.
 29. Fredholm BB, Svenningsson P. Adenosine-dopamine interactions: development of a concept and some comments on therapeutic possibilities. *Neurology* 2003; 61 (11): 5–9.
 30. Gao HM, Jiang J, Wilson B, Zhang W, Hong JS, Liu B. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002; 81: 1285–1297.
 31. Hall ED, Oostveen JA, Gurney ME. Relationship of microglial and astrocytic activation to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. *Glia* 1998; 23: 249.
 32. Huang, N.K., Lin, J.H., Lin, J.T., Lin, C.I., Liu, E.M., Lin, C.J., et al. A new drug design targeting the adenosinergic system for Huntington's disease. *PLoS One* 6, e20934. 2011.
 33. Ian P. Stoleran, Lawrence H. Price. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. 2015.
 34. Joaquim A. Ribeiro, Ana M. Sebastião. Caffeine and Adenosine. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20: S3–S15.
 35. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American journal of epidemiology*. 2002; 156: 445–53.
 36. Lopes LV, Cunha RA, Ribeiro JA. Cross talk between A₁ and A_{2a} adenosine receptors in the hippocampus and cortex of young adult and old rats. *Journal of neurophysiology*. 1999; 82: 3196–203.
 37. Maia L, de Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2002; 9: 377–82.
 38. Meissner WG, Frasier M, Gasser T, et al. Priorities in Parkinson's disease research. *Nat Rev Drug Discov*. 2015; 10 (5): 377–393.
 39. Mievis, S., Blum, D., Ledent, C. A2A receptor knockout worsens survival and motor behaviour in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol. Dis*. 2011; 41: 570–576.
 40. Morano A, Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Antolín MA. Risk-Factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Cáceres, Spain. *Acta Neurol Scand*. 1994; 89: 164–170.
 41. Morley JE, Farr SA. The role of amyloid-beta in the regulation of memory. *Biochem Pharmacol*. 2014.
 42. Natalia Palacios, Xiang Gao, Marjorie L. McCullough, Michael A. Schwarzschild, Roma Shah, Susan Gapstur, Alberto Ascherio. Caffeine and risk of Parkinson disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord*. 2012; 27 (10): 1276–1282.
 43. Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 85–94.
 44. Noschang CG, Krolow R, Pettenuzzo LF, A'vila MC, Fachin A, Arcego D, Toigo EP, Crema LM, Diehl LA, Vendite D, Dalmaz C. Interactions between chronic stress and chronic consumption of caffeine on the enzymatic antioxidant system. *Neurochem Res* 2009; 34: 1568–1574.
 45. Ogata T, Schubert P (1996) Programmed cell death in rat microglia is controlled by extracellular adenosine. *Neurosci Lett* 218: 91–94.
 46. Paganini-Hill A. Risk factors for Parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology*. 2001; 20 (2): 118–124.
 47. Parvizi J, Anderson SW, Martin CO, et al. Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum. *Brain* 2001; 124: 1708.
 48. Popat RA, Van den Eeden SK, Tanner SM, et al. Coffee, ADORA2A and CYP1A2: the caffeine connection in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2011; 18 (5): 756–765.
 49. Potenza, R.L., Armida, M., Ferrante, A., Pèzzola, A., Matteucci, A., Puopolo, M., Popoli, P. Effects of chronic caffeine intake in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurosci. Res*. 2013; 91: 585–592.
 50. Qin L, Liu Y, Cooper C, Liu B, Wilson B, Hon JS. Microglia enhance beta-amyloid peptide-induced toxicity in cortical and mesencephalic neurons by producing reactive oxygen species. *J Neurochem* 2002; 83: 973–983.
 51. Reyes-Izquierdo, T., Nemzer, B., Shu, C., Huynh, L., Argumedo, R., Keller, R., Pietrzakowski, Z. Modulatory effect of coffee fruit extract on plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy subjects. *Br. J. Nutr*. 2013; 14: 1–6.
 52. Ronald B. Postuma, Anthony E. Lang, Renato P. Munhoz, Katia Charland, Amelie Pelletier, Mariana Moscovich, Luciane Filla, Debora Zanatta, Silvia Rios Romenets, Robert Altman, Rosa Chuang, Binit Shah. Caffeine for treatment of Parkinson disease. A randomized controlled trial. *Neurology*. 2012; 79: 651–658.
 53. Ross GW, Abbott RD, Petrovich H, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*. 2000; 283 (20): 2674–2679.
 54. Rothstein JD, Tsai G, Kuncel RW, et al. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1990; 28: 18.
 55. Rui Liu, Xuguang Guo, Yikyung Park, Xuemei Huang, Rashmi Sinha, Neal D. Freedman, Albert R. Hollenbeck, Aaron Blair, and Honglei Chen. Caffeine intake, Smoking, and Risk of Parkinson Disease in Men and Women. *Am J Epidemiol* 2012; 175 (11): 1200–1207.
 56. Seliverstov Y. A., Seliverstova E. V., Klyushnikov S. A., Kononov R. N., Illarionov S. N. First experience of performing resting-state functional MRI in Russia: studying controls versus early manifest Huntington's disease patients. *Mov Disord*. 2014; 51 (29): 594.
 57. Shaw PJ, Forrest V, Ince PG, et al. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration* 1995; 4: 209.
 58. Tan EK, Tan C, Fook-Chong SMC, et al. Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *J Neurol Sci*. 2003; 216: 163–167.
 59. Tozzi A, Tschertner A, Belcastro V, Tantucci M, Costa C, Picconi B, Centonze D, Calabresi P, Borsini F. Interaction of A2A adenosine and D2 dopamine receptors modulates corticostriatal glutamatergic transmission. *Neuropharmacology* 2007; 53: 783–789.
 60. van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *European journal of clinical nutrition*. 2007; 61: 226–32.
 61. Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nature Rev*. 2005; *Neurosci* 6: 626–640.
 62. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 369: 218.
 63. Whittom PS. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Brit J Pharmacol* 2007; 150: 963–976.
 64. Wirdefeldt K, Gatz M, Pawitan Y, Pedersen NL. Risk and protective factors for Parkinson's disease: A study in Swedish twins. *Ann Neurol*. 2005; 57 (1): 27–33.
 65. Xu K, Bastia E, Schwarzschild M. Therapeutic potential of adenosine A_{2A} receptor antagonists in Parkinson's disease. *Pharmacol Ther*. 2005; 105 (3): 267–310.
 66. Xu K, Xu Y, Brown-Jermyn D, et al. Estrogen prevents neuroprotection by caffeine in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2006; (2): 535–541.
 67. Young-Seok Kim, Sang Mi Kwak, Seung-Kwon Myung. Caffeine Intake from Coffee or Tea and Cognitive Disorders: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiol*. 2015; 44: 51–63.
 68. Zhang Q, Haydon PG. Roles for gliotransmission in the nervous system. *J Neural Transm* 2005; 112: 121–125.



Профилактическая терапия мигрени: от клинических рекомендаций к клинической практике

Е. Г. Филатова, д.м.н., проф.
Н. В. Латышева, к.м.н., доцент

Кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва
ООО «Цефалголог» — Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика А. Вейна, г. Москва

Preventive migraine therapy: from clinical recommendations to clinical practice

E. G. Filatova, N. V. Latysheva

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Clinic of headache and vegetative disorders named after academician A. Vein; Moscow, Russia



Е. Г. Филатова



Н. В. Латышева

Резюме

В статье обсуждаются показания и основные принципы профилактической терапии мигрени. Показано, что выбор средства для медикаментозной профилактики основан на знании результатов РКИ, а также особенностей действия назначаемых препаратов, возможных побочных эффектах и возможностях их преодоления и наличии тех или иных коморбидных мигрени заболеваний. Приоритет имеет профилактическая монотерапия, направленная на урежение дней с головной болью и лечение коморбидного расстройства.

Ключевые слова: мигрень, профилактика мигрени, лечение мигрени.

Summary

The article reviews indications and basic principles of migraine preventive treatment. Preventative drug selection should be based on the evidence from randomized clinical trials, the drug's mode of action and potential adverse events, as well as migraine comorbidities. Monotherapy is preferable and should be aimed at reducing headache frequency and treatment of comorbid conditions.

Key words: migraine, prevention of migraine, treatment of migraine.

Мигрень (М) — наследственное заболевание, которое характеризуется периодическими приступами головной боли с тошнотой, иногда рвотой, фото- и фонофобией. Это вторая по частоте после головной боли напряжения форма первичной головной боли, которой страдают около 10–15 % популяции. Мигрень не является фатальным заболеванием, однако она может значительно снижать качество жизни пациентов и нарушать их адаптацию. Тяжесть заболевания во многом определяется интенсивностью головной боли и частотой приступов. Ежегодно у 2,5 % пациентов мигрень из эпизодической формы переходит в хроническую [1]. Если количество дней в месяце с головной болью больше 15, а восемь и более из них имеют мигренозный характер, то говорят о хронической мигрени (ХМ). По мировым данным, распространенность ХМ составляет 1,4–2,2 % [2], а в России этот показатель в несколько раз выше и достигает 6,8 % [3, 4]. Доказано, что ХМ не только значительно ухудшает качество жизни пациентов, но и со-

провождается высокими затратами для здравоохранения и экономическими потерями для общества [5].

Мигрень является неизлечимым заболеванием в силу своей наследственной природы. Главные цели лечения — облегчение течения мигрени, предотвращение хронизации заболевания и улучшение качества жизни пациентов. Лечение мигрени включает: 1. образование и обучение пациента (поведенческую терапию); 2. купирование острого приступа; 3. профилактическое лечение.

Низкая приверженность пациентов лечению является существенной проблемой при лечении мигрени. В крупном исследовании, включавшем более 8,5 тысячи пациентов с ХМ, показано, что постоянно принимают профилактическую терапию только 26–29 % пациентов (шесть месяцев терапии) и 17–20 % (12 месяцев терапии) [6].

С целью повышения приверженности проводят поведенческую терапию любому пациенту, страдающему этим видом головной боли, но особенно важно это при частых присту-

пах и хронической мигрени, которая в большинстве случаев осложняется злоупотреблением анальгетиками и медикаментозно-индуцированной головной болью. Информационная беседа должна включать: разъяснение пациенту доброкачественной природы и механизмов мигрени, разубеждение в наличии органической причины головной боли, обсуждение роли провокаторов приступов и необходимости их избегать, факторов риска хронизации мигрени (лекарственного злоупотребления, психических и других коморбидных нарушений), разъяснение целей лечения, важности ведения дневника ГБ и механизмов действия назначаемых препаратов [7]. Помимо беседы целесообразно использовать брошюры, буклеты и другие печатные издания, посвященные этим вопросам.

Согласно американским, европейским, а также российским рекомендациям профилактическое лечение назначается пациентам, у которых наблюдается три и более интенсивных приступа ГБ в течение месяца и восемь или более дней в месяц с ГБ при

Таблица
Лекарственные средства с доказанной эффективностью,
рекомендуемые для профилактики мигрени

Препараты	Суточная доза, мг	Уровень доказательности
<i>В-блокаторы</i>		
Метопролол	50–200	A
Пропранолол	60–240	A
Атенолол	100	B
<i>Антагонисты рецепторов ангиотензина II</i>		
Кандесартан	16	C
<i>Антиконвульсанты</i>		
Вальпроевая кислота	500–800	A
Топирамат	25–100	A
<i>Антидепрессанты</i>		
Амитриптилин	30–150	B
Венлафаксин	75–150	B
<i>Другие средства</i>		
Напроксен	250–500 × 2	B
Препараты белокотыника	50–75 × 2	B
Цитрат магния	600	B
Пиретрум девичий	50–300 × 2	B
Рибофлавин	400	C
Коэнзим Q10	300	C
Лизиноприл	20	C

адекватном купировании приступов М, пациентам с тяжелыми и пролонгированными аурами даже при небольшой частоте приступов [8, 9, 10]. Другие показания включают:

- неэффективность или плохую переносимость препаратов для купирования приступов; лекарственный абзус;
- пациент сам предпочитает превентивную терапию для облегчения течения М и восстановления качества жизни;
- подтипы М, представляющие риск в отношении повреждения мозга (инсульта): мигренозный инфаркт или мигренозный (-е) статус (-ы) в анамнезе, М со стволотой аурой, с пролонгированной аурой, гемиплегическая М;
- хроническую М;
- выраженные коморбидные нарушения (в первую очередь психические).

Наиболее сложным является вопрос выбора препарата для конкретного пациента. При назначении профилактического лечения врач решает следующие вопросы:

- действительно ли препарат уменьшает частоту приступов мигрени (см. табл.);

- насколько безопасен препарат и как хорошо переносится;
- имеются ли коморбидные заболевания (депрессия, тревога, бессонница, ожирение, артериальная гипертензия и др.), определяющие противопоказания или, наоборот, показания к назначению лечения.

Лекарственные средства с доказанной эффективностью для профилактики мигрени

Для профилактики мигрени используются множество препаратов различных классов. Зачастую механизм их действия в профилактике мигрени неизвестен, а эффективность доказана экспериментальным путем во множестве рандомизированных клинических испытаний (РКИ). Уровень доказательности А основан на больших двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, а также данных, полученных при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований. Уровень доказательности В — небольшие рандомизированные и контролируемые исследования. Уровень доказательности С — нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов (см. табл.).

Высокая представленность в России хронических форм головной боли, в том числе ХМ, по сравнению с усредненным показателем в мире (10,6 и 3–4 % соответственно) может быть связана с распространенными проблемами диагностики и лечения цефалгий в РФ [3, 11]. Например, вместо диагноза «мигрень» пациенту нередко ставят ложный диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП); остеохондроз позвоночника или вегето-сосудистая дистония с цефалгическим синдромом; гипертензионно-гидроцефальный синдром; ГБ, связанная с артериальной гипертензией; посттравматическая ГБ и др. Ложный диагноз влечет за собой неправильное и неэффективное лечение. Так, в качестве профилактической терапии назначаются курсы вазоактивных и ноотропных средств, не обладающих специфическим действием при М; вместо специфических средств для купирования приступов М (триптанов) широко назначаются комбинированные, в т. ч. кодеинсодержащие анальгетики, что повышает риск лекарственного абзуса и хронизации М. Таким образом, залогом успешной профилактики мигрени является назначение препаратов с доказанной эффективностью.

Однако даже в тех случаях, когда врач хорошо осведомлен о том, какие лекарственные средства являются эффективными для профилактики М, выбор остается крайне трудным и требует большого клинического опыта и знания истории болезни пациента, в частности, результатов ранее проводимой профилактики и наличия у него различных коморбидных заболеваний, а также особенностей действия назначаемых препаратов, возможных побочных эффектов и возможностей их преодоления.

Стратегии назначения профилактического лечения мигрени

Пациенты, которые не получали ранее профилактического лечения мигрени

- 1) *Бета-блокаторы* (пропранолол 60–240 мг в день, метопролол 50–200 мг в день). Их использование особенно оправданно у пациентов с гипертонической болезнью, стенокардией и тревожными расстройствами.

Противопоказаниями для их назначения являются бронхиальная астма (только пропранолол), депрессия, болезнь Рейно, сахарный диабет, АВ-блокады. Пропранолол начинают с 10 мг дважды в день с постепенным увеличением дозы на 10 мг один раз в 5–7 дней. Желательно увеличить дозировку не менее чем до 80 мг в день. На меньших дозах антимигренозное профилактическое действие препарата недостаточно выражено. Титрование дозы проводят под контролем ЧСС и АД.

- 2) *Трициклические антидепрессанты* (амитриптилин 30–150 мг в день). Amitриптилин назначают с 5–10 мг или 1/4–1/2 от 25 мг на ночь. Постепенно дозу увеличивают на 10,0–12,5 мг один раз в одну или две недели в несколько приемов, назначая большую дозу вечером. Обычная поддерживающая доза 30–50 мг в сутки. Побочные эффекты амитриптилина включают преимущественно повышение веса и сонливость, реже тахикардию, неустойчивость при ходьбе, повышение внутриглазного давления. Венлафаксин (150 мг в сутки) можно использовать при неэффективности амитриптилина или плохой переносимости. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не рекомендуются для профилактики мигрени.
- 3) *Топирамат*. 25 мг вечером, каждую неделю дозу препарата повышают на 25 мг в один (вечером) или два приема (утром и вечером) до 100 мг. При назначении топирамата возможны следующие побочные эффекты: парестезии, потеря веса, изменение вкуса, анорексия, повышенная утомляемость, снижение памяти. Топирамат может уменьшать эффект контрацепции при приеме оральных контрацептивов. Онемение и парестезии в руках и ногах исчезают у большинства пациентов при назначении препаратов калия и употреблении продуктов, богатых калием. Топирамат обладает тератогенным эффектом, поэтому все женщины репродуктивного возраста должны быть предупреждены о необходимости контрацепции.

Лечение с минимальными побочными эффектами: кандесартан 8–16 мг в день, лизиноприл 20 мг в день (под контролем АД), применение витаминов и минералов (магний цитрат 600 мг, рибофлавин 400 мг в день, экстракт белокочанной капусты 75 мг два раза в день, коэнзим Q10 300 мг в день). Лизиноприл хорошо переносится, но малоэффективен в лечении мигрени, может вызывать хронический непродуктивный кашель. Рибофлавин, коэнзим Q10, магния цитрат и экстракт белокочанной капусты имеют относительно слабый уровень рекомендаций (В и С) для использования. Если терапия перечисленными средствами окажется недостаточно эффективной, целесообразен переход на вышеуказанные (антиконвульсанты или антидепрессанты или бета-блокаторы).

Стратегия, направленная на снижение веса: топирамат до 100 мг в день.

Стратегия, направленная на лечение коморбидной гипертензии: пропранолол, метопролол, кандесартан, лизиноприл.

Стратегия, направленная на лечение коморбидной депрессии и тревоги: амитриптилин 50–75 мг в день и выше, венлафаксин 150 мг в день. У пациентов с депрессией возможно сочетание трициклических антидепрессантов с ингибиторами обратного захвата серотонина, при этом лучше всего использовать сертралин или эсциталопрам в связи с наименьшим потенциалом взаимодействия. Большинство других ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин и пароксетин) имеют значительно больший потенциал для взаимодействия с амитриптилином, такие комбинации нежелательны.

Хроническая мигрень (ХМ). Пациенты с хронической мигренью должны лечиться в условиях специализированных центров лечения головных болей, поскольку их лечение представляет наибольшие трудности. К препаратам выбора (уровень доказательности А) относятся топирамат и ботулотоксин типа А (Onabotulinumtoxin A). Согласно международным рекомендациям, этот препарат может быть использован после использования других препаратов для профилактического лечения мигрени и при неэффективности лечения через

3–6 месяцев с момента начала профилактического лечения, в российских рекомендациях такие ограничения отсутствуют. Ботулотоксин вводится по протоколу PREEMPT в дозе 155–195 единиц и не имеет системных побочных эффектов. Препарат имеет высокий уровень доказательности для использования при хронической мигрени (А) и показан для лечения пациентов с частотой ГБ более 15 дней в месяц.

При рефрактерной мигрени (РМ) необходимо выявление (коррекция) лекарственного злоупотребления и коморбидных нарушений, особенно психических; нередко целесообразно участие психиатра и (или) психотерапевта в диагностике и лечении сопутствующих эмоционально-аффективных, поведенческих нарушений и расстройств личности (когнитивно-поведенческая терапия, коррекция болевого поведения). При лечении РМ монотерапия, как правило, оказывается неэффективной, поэтому предпочтение следует отдавать комбинированной фармакотерапии с использованием нескольких средств. Могут быть использованы следующие комбинации: бета-блокаторы и топирамат, бета-блокаторы и вальпроат натрия, бета-блокаторы и амитриптилин или амитриптилин и топирамат. Такие пациенты должны лечиться в специализированных центрах. Оптимальной как при ХМ, так и при РМ также является комбинация ботулотоксина типа А (Ботокс) с топираматом / амитриптилином / венлафаксином.

Лечение мигрени, сочетающейся с лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ). Важную роль играет поведенческая терапия. Необходимо, во-первых, объяснить пациенту, что «лечение», которое он принимает от своей ГБ, по существу служит ее причиной; во-вторых, разъяснить, что единственный путь к облегчению ГБ — отмена препарата (-ов) злоупотребления. Основным методом лечения ЛИГБ — полный отказ от приема «виновного» препарата (-ов) или существенное снижение его (их) потребления. Отмену неопиоидных анальгетиков и триптанов можно проводить в амбулаторных условиях [10]. В качестве симптоматических средств для облегчения или отмены ГБ возможно использование НПВС

длительного действия *напроксена* (500 мг в сутки) или *флуипиртина* (300 мг в сутки) в течение трех недель или преднизолона (по описанной ниже схеме). При ЛИГБ, связанной с избыточным применением анальгетиков, пациентам с М можно рекомендовать триптаны или препараты эрготамина. При тошноте или рвоте — *метоклопрамид* 10–20 мг внутрь или внутримышечно, или в свечах. В период отмены и лечения ЛИГБ суммарное количество любых обезболивающих не должно превышать 8–10 доз в месяц, а в идеале должно быть сведено к минимуму (до 3–5 доз в месяц).

При неспособности пациента отказаться от злоупотребления в амбулаторных условиях или при злоупотреблении опиоидами, барбитуратами и бензодиазепинсодержащими анальгетиками отмену следует проводить в условиях стационара (*дексаметазон* раствор для инъекций 4–8 мг на 200 мл физраствора внутривенно капельно 7–10 дней или *преднизолон* внутрь (1 г на кг веса: в среднем 60–80 мг в сутки с постепенным снижением дозы на 2–4 таблетки (10–20 мг) каждые три дня вплоть до отмены; *амитриптилин* 2,0 мл на 100 мл физраствора внутривенно капельно семь дней; регидратация — потребление жидкости не менее 2 л в сутки, инфузии физраствора — 200–400 мл в сутки).

Одновременно с отменой назначают профилактическую терапию мигрени, наиболее часто используя амитриптилин, топирамат, ботулотоксин согласно схемам, описанным выше.

Принципы профилактической терапии

- Начинать лечение необходимо с монотерапии.
- Терапию начинают с минимальной дозы, наращивая ее до эффективной (эффект обычно достигается через 1 месяц, максимальный — иногда через 2–3 месяца).
- Если лечебный эффект не получен в течение 2–3 месяцев, препарат заменяют на другой или комбинацию лекарственных средств.

Профилактическая терапия обычно длится 6–12 месяцев, затем можно сделать попытку постепенной отмены

препарата или снижения дозировки профилактических средств. При ХМ длительность терапии не должна быть менее одного года.

Необходимо избегать ситуаций, когда недостаточно эффективная профилактика (в силу неправильно подобранного препарата или его недостаточной дозы) приводит к злоупотреблению большим обезболивающими средствами.

При выборе препарата для профилактики необходимо принимать во внимание сопутствующие заболевания. В частности, стараться выбирать препарат, который также эффективен при лечении сопутствующей патологии и не назначать противопоказанные при этом лекарственные средства.

Необходимо объяснять пациенту возможные побочные эффекты препаратов при подборе профилактической терапии.

Профилактическое лечение обычно считается эффективным, если частота приступов мигрени уменьшается на 50% или более в течение трех месяцев, однако даже меньшее снижение частоты приступов может оказать положительный эффект, особенно если препарат хорошо переносится. В дополнение к снижению частоты приступов должны снижаться интенсивность головной боли и повышаться качество жизни в целом. Пациенты, получающие профилактическое лечение мигрени, требуют периодической переоценки и контроля для своевременного выявления наличия потенциальных побочных эффектов.

Медикаментозную терапию целесообразно сочетать с немедикаментозными методами, что повышает эффективность лечения в целом и комплаентность пациентов. По данным немногочисленных исследований, наибольшей эффективностью при М (уровень доказательности В, С) обладают биологическая обратная связь (БОС) и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), направленная на преодоление стресса и коррекцию болевого поведения [9, 12]. КПТ в первую очередь показана пациентам с эмоционально-личностными, соматоформными и сенесто-ипохондрическими расстройствами; в тяжелых случаях показаны консультация и наблюдение психиатра. Умеренный эффект (недо-

статочный уровень доказательности) имеют физиотерапия, иглоукалывание и остеопатические техники [13]. При наличии у пациентов с М выраженной дисфункции перикраниальных мышц могут быть полезны постизометрическая релаксация, массаж воротниковой зоны, мануальная терапия, лечебная гимнастика.

Список литературы

- Артеменко А. Р., Куренков А. А., Антипова О. С. «Диагностика и лечение хронической мигрени». Москва. Горячая линия — Телеком, 2014, 206 с.
- Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012; 52: 1456–1470.
- Куцмелов И. Б., Табеева Г. Р. Эпидемиология первичных головных болей. *Боль*, 2004; 4 (5): 25–31.
- Осипова В. В. Головные боли. В: *Боль (практическое руководство для врачей)* / Под редакцией Н. Н. Яхно, М. А. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011. 512 с.
- Blumenfeld A., Varon S., Wilcox T., Buse D., Kawata A., Manack A., Lipton R. (2010). Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*, 31 (3), 301–315.
- Dimatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200–209.
- V. Golovacheva, V. Parfenov, G. Tabeeva, V. Osipova. Combined cognitive-behavioral and pharmacological therapies for chronic migraine and chronic tension-type headache: are treatment responses different? *Cephalalgia*, 2015, Vol. 35 (6S) 272. DOI: 10.1177/0333102415581304.
- Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache. *British Association for the Study of Headache*, 3rd edn. 2007: 1–52.
- Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968–981.
- Осипова В. В., Филатова Е. Г., Артеменко А. Р. с соавт. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов, Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 1, 2017; Вып. 2, с. 28–42. doi: 10.1177/0333102417117228–42.
- V. Osipova, I. Ayzenberg, A. Amelin, S. Tarasova, A. Sergeev, G. Tabeeva. The highest prevalence of CDH in Russia: why? *Cephalalgia*, 2015, Vol. 35 (6S) 287. DOI: 10.1177/0333102415581304.
- Nestoriciu Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008; 33: 125–140.
- Наприенко М. В., Латышева Н. В., Филатова Е. Г. Новые возможности лечения хронической ежедневной головной боли, Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2010, т. 110, № 1, стр. 49–54.



Диагностическое и прогностическое значение определения витамина D(OH) в сыворотке крови при депрессии

В. В. Дороефьев, д.м.н., доцент., зав. кафедрой биохимии¹, проф. кафедры лабораторной медицины и генетики³

Н. Н. Петрова, д.м.н., проф., зав. кафедрой психиатрии и наркологии²

М. С. Задорожная, аспирант кафедры психиатрии и наркологии²

¹ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта», г. Санкт-Петербург

²Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Diagnostic and prognostic value of determination of vitamin D(OH) in serum in depression

V. V. Dorofeykov, N. N. Petrova, M. S. Zadorozhnaya

National State University of Physical Culture, Sports and Health n.a. P. F. Lesgaft, Saint Petersburg State University, National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В исследовании проведен анализ уровня витамина D(OH) в сыворотке крови у больных депрессией в возрасте 18–27 лет, изучены его взаимосвязи с клиническими характеристиками и особенностями течения депрессии, суицидальным поведением. Установлен параллелизм между снижением уровня D(OH) и выраженностью депрессивного расстройства. При оценке риска суицида в зависимости от сывороточной концентрации витамина D(OH) было обнаружено, что в группе пациентов с тяжелым дефицитом витамина D высокий риск суицида встречался заметно чаще по сравнению с группой больных с нормальным уровнем витамина D(OH). При оценке интенсивности суицидальных идей было выявлено, что актуальные суицидальные идеи с конкретным планом и намерением его осуществить встречались только в группе с тяжелым дефицитом витамина D. Показано, что снижение концентрации витамина D(OH) в крови связано со снижением когнитивных способностей пациентов. Определение уровня витамина D(OH) в сыворотке крови может быть использовано в оценке тяжести депрессивных состояний.

Ключевые слова: витамин D, депрессия, суицид, когнитивные нарушения.

Summary

The study analyzed the level of vitamin D(OH) in the blood serum in patients with depression aged 18–27 years, studied its relationship with clinical characteristics and features of the course of depression, suicidal behavior. There is a parallelism between the decrease in D(OH) level and the severity of depressive disorder. In assessing the risk of suicide, depending on the serum vitamin D(OH) concentration, it was found that a high risk of suicide in the group of patients with severe vitamin D deficiency was significantly more frequent than in the group of patients with normal vitamin D(OH) levels. When assessing the intensity of suicidal ideology, it was found that actual suicidal ideas with a specific plan and the intention to implement it were met only in the group with severe vitamin D deficiency. It was shown that a decrease in the vitamin D(OH) concentration in the blood is associated with a decrease in the cognitive abilities of patients. The determination of the level of vitamin D(OH) in serum can be used in assessing the severity of depressive states.

Key words: vitamin D, depression, suicide, cognitive disorders.

Введение

Последние годы ознаменовались всплеском интереса исследователей к изучению роли витамина D в работе центральной нервной системы и метаболизме в целом. Обычно под термином «витамин D» подразумевают две молекулы стероидных прогормонов D₂ и D₃. Холекальциферол (называемый традиционно витамином D₃) синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерола, но может поступать в организм человека с пищей. Эргокальциферол (витамин D₂) образуется из эргостерола под действием солнечного света в растениях и поступает в организм человека только с пищей или витаминными добавками. После

реакции гидроксилирования в печени оба метаболита обладают равной биологической активностью, что требует от лаборатории определения обоих метаболитов вместе или по отдельности (во втором случае обычно с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии [ВЭЖХ]). Традиционно холекальциферол (D₃) рассматривают как «истинный» витамин D, тогда как другие представители этой группы считают модифицированными производными витамина D. Всасывание экзогенного витамина D, поступающего с пищей, происходит в основном в тонком отделе кишечника в присутствии желчных кислот. Затем он транспортируется лимфатической системой кишечника в общий

кровоток. В составе хиломикронов холекальциферол связывается с витамином D-связывающим белком и затем высвобождается в печени. В результате реакции гидроксилирования в печени образуется промежуточный транспортный метаболит — витамин D(OH). Частично транспортная форма D(OH) поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать тканевые депо с длительным сроком существования. Период полужизни пула D(OH) составляет примерно 20 дней, что делает эту молекулу наиболее удобной для лабораторного анализа [1].

В современной литературе нет общей терминологии в оценке степени недостаточности или дефицита витамина D, а определение в крови D(OH) яв-

ляется технически сложным и дорогостоящим видом лабораторного анализа, до сих пор не входящим в систему обязательного медицинского страхования в России. Лучшим способом тестирования в условиях клиничко-диагностической лаборатории, на наш взгляд, служит применение автоматического иммуноанализа с моноклональными антителами, исключая «человеческий фактор», так как иммуноферментный планшетный анализ не обладает достаточной точностью, а метод ВЭЖХ требует наличия высококвалифицированных специалистов, результаты анализа зависят от длительности использования хроматографических колонок, наличия тех или иных контрольных материалов и недостаточной производительности метода в рутинной практике.

Согласно последним рекомендациям Российского общества остеопороза, поддержанным сообществом специалистов лабораторной медицины (2016), границей принятия решения о назначении витаминотерапии как у взрослых, так и у детей в большинстве случаев является величина 20 нг/мл витамина D(OH) в сыворотке крови, взятой натощак [2]. На основании собственного опыта определения витамина D(OH) в крови и данных литературы мы предлагаем использовать термины «дефицит» при концентрации витамина D(OH) ниже этой величины и «тяжелый дефицит» при концентрации ниже 10 нг/мл. При концентрации в сыворотке крови более 30 нг/мл можно говорить о нормальном уровне витамина у пациента (при более 120 нг/мл возможен токсический эффект) [2, 3]. При концентрации сывороточного D(OH) в диапазоне 20–30 нг/мл можно говорить о пониженном содержании витамина в организме (недостаточности).

Рецепторы витамина D (VDR) функционируют по крайней мере в 38 органах и тканях организма, в том числе в клетках головного мозга. В настоящее время метаболиты витамина D рассматривают как «нейростероиды», они могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Доказано, что рецепторы активной формы витамина D находятся в областях мозга, которые участвуют в развитии депрессии [4]. В мозгу человека рецепторы к витамину D(OH)₂ были обнаружены в глиальных клетках и нейронах *nucleus*

basalis of Meynert (NBM), *substantia innominata*, в мозжечке, в большом количестве в гипокампе и *substantia nigra* (схоже с дофаминергическими рецепторами, что может свидетельствовать об общности действия). Одной из важнейших, но пока малоизученных функций метаболитов витамина D является регулирование развития и функционирования нервной системы. Он обладает нейротропным эффектом, который связан с влиянием витамина на синтез нейротрофинов, нейромедиаторов, поддержание внутриклеточного гомеостаза кальция и предотвращение окислительного повреждения нейронов. Доказано, что витамин D регулирует ген экспрессии тирозингидроксилазы — фермента, участвующего в синтезе норэпинефрина и дофамина. И норэпинефрин, и дофамин участвуют в регуляции настроения. Исследования, проведенные на животных, позволили физиологам утверждать, что активные формы витамина D увеличивают синтез и метаболизм серотонина. Активные формы витамина D повышают уровень p11 (также известного как S100A10) — белка, который транспортирует 5-гидрокситриптамиин из цитоплазмы в мембрану клеток. Также известно, что многие психические расстройства, например, расстройства аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивности, биполярное расстройство, шизофрения и депрессия связаны с низким уровнем серотонина в мозге. Кроме того, витамин D стимулирует экспрессию нейронного фактора роста, благодаря чему способствует росту нейронов [5]. Активные метаболиты витамина D усиливают метаболизм глутатиона в нейронах и благодаря этому защищают их от окислительных дегенеративных процессов. Хорошо известно, что витамин D регулирует гомеостаз кальция, проницаемость мембран и аксональное проведение. Необходимо отметить, что витамин D обладает иммуномодулирующей активностью: он снижает выделение медиаторов воспаления (IL-1β, IL-2, IL-6, INF-γ, TNF-α и IL-12) и повышает уровни противовоспалительных цитокинов [3, 5].

С позиции биопсихосоциальной парадигмы депрессия является хроническим многофакторным заболеванием, в развитии которого принимают учас-

тие психосоциальные, нейроиммунные и нейроэндокринные факторы. В основе современного рассмотрения патогенеза депрессии лежит модель стресс-диатеза, акцентирующая роль провоцирующих психологических стрессовых факторов в развитии аффективных расстройств в зависимости от характера предрасположения. Депрессия сопровождается увеличением содержания ИЛ-6, ИЛ-1β, неоптерина, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, гомоцистеина и фибриногена. Теоретически достаточно обоснована «цитокиновая» («макрофагальная») гипотеза развития депрессии, предложенная R. S. Smith в 1991 году, в свете которой чрезмерная секреция ИЛ-1 и других молекул, вырабатываемых макрофагами, способствует развитию депрессии. Характерно возникновение депрессивной симптоматики в ответ на терапию цитокинами, что позволило ввести понятие «цитокин-ассоциированный депрессивный синдром». Снижение концентрации триптофана характерно лишь для хронического стресса или состояний, характеризующихся стабильно высокой концентрацией цитокинов.

В докладе Международной эпидемиологической ассоциации (IEA) было высказано мнение о зависимости между низким уровнем витамина D и такими психическими расстройствами, как депрессия и болезнь Альцгеймера. Первоначальные предположения, что витамин D может быть связан с депрессией, были основаны на связи между низким уровнем витамина D и высокой распространенностью аффективных расстройств зимой в высоких широтах. В связи с тем, что рецепторы витамина D находятся в областях мозга, которые участвуют в развитии депрессии, можно предположить взаимосвязь между уровнем витамина D(OH) и аффективными расстройствами. За последнее десятилетие в разных странах мира было проведено изучение этого вопроса, результаты исследований зачастую оказывались противоречивыми.

Целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи уровня витамина D(OH) в сыворотке крови молодых лиц и депрессии с использованием современных автоматизированных методов лабораторной медицины.

Материал и методы

В исследование были включены 52 больных депрессией, в том числе 18 мужчин и 34 женщины (средний возраст составил $22,5 \pm 2,8$ года).

Критериями включения в исследование были: возраст пациентов от 18 до 30 лет; первичное обращение за психиатрической помощью; верифицированная депрессия. Критериями исключения явились наличие органической патологии головного мозга (отягощенный перинатальный анамнез, черепно-мозговые травмы в анамнезе); употребление психоактивных веществ; наличие актуальной соматической патологии. Исследование проводили на базе внебольничного психиатрического учреждения Санкт-Петербурга. До начала лекарственной терапии пациентам определяли уровень D(OH) в сыворотке крови, взятой натощак, автоматизированным методом на анализаторе Architect i1000SR (Abbott, США) с использованием реагентов, контрольных и калибровочных материалов производителя, диапазон измерений маркера составлял от 4 до 160 нг/мл. Исследование проводили с октября по апрель, то есть в осенне-зимне-весенний период, когда, по мнению экспертов, солнце в Северо-Западном регионе России находится так низко, что синтез витамина D в коже практически не происходит [1].

Клинико-шкальная оценка состояний пациентов включала использование следующих методик: клинической шкалы депрессии Гамильтона (HDRS), шкалы депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), Колумбийской шкалы для оценки тяжести риска суицида (C-SSRS), теста интеллекта Векслера (WAIS), шкалы памяти Векслера, пробы Горбова-Шульте. В статистической обработке данных использовали расчет коэффициента корреляции Спирмена, составление уравнения линейной регрессии в программе SPSS Statistics v. 17.

Результаты

По результатам определения уровня витамина D(OH) в крови больные были разделены на четыре группы: пациенты с тяжелым дефицитом витамина D (концентрация D(OH) ниже 10 нг/мл) — 11 человек (21 %); пациенты с дефицитом

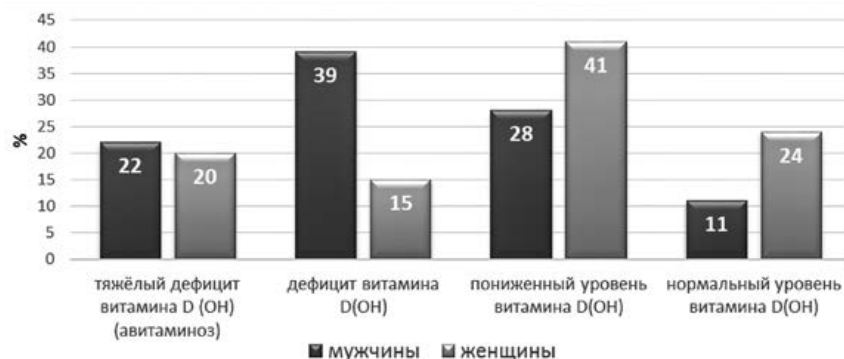


Рисунок 1. Распределение пациентов по признаку пола в зависимости от уровня витамина D(OH) в крови (в процентах от общего числа больных соответствующего пола).

витамина D (от 10 до 20 нг/мл) — 12 человек (23 %); пациенты с пониженным уровнем витамина D (от 20 до 30 нг/мл) — 19 человек (37 %); пациенты с нормальным уровнем D(OH) (более 30 нг/мл) — 10 человек (19 %).

Среди женщин чаще встречались случаи пониженного (41 %) и нормального (24 %) уровней витамина D(OH). У пациентов мужского пола чаще встречался дефицит витамина (39 %) (рис. 1). Таким образом, для мужчин с депрессией были характерны более низкие показатели концентрации D(OH) сыворотки по сравнению с больными женского пола.

Распределение больных с депрессиями в зависимости от степени тяжести депрессивного расстройства (по шкале депрессии Гамильтона) и результатов определения уровня витамина D(OH) в сыворотке крови было представлено следующим образом. Крайне тяжелая депрессия встречалась только у пациентов с тяжелым дефицитом витамина D. С такой же частотой при тяжелом дефиците витамина D были выявлены тяжелые депрессии. У пациентов с дефицитом и пониженным уровнем витамина D(OH) преобладали депрессивные расстройства средней степени. У пациентов с нормальным содержанием витамина D(OH) в крови отмечались легкие и умеренные депрессии, в то время как тяжелые депрессии не встречались.

С другой стороны, среди пациентов с выраженной депрессией доминировали случаи тяжелого дефицита D — 55,5 % наблюдений. У больных с умеренным депрессивным расстройством преобладали состояния дефицита и недостаточности витамина D (89,6 %). У 47,4 % пациентов с легким депрес-

сивным расстройством был установлен нормальный и у 42,1 % — пониженный уровень витамина D(OH) сыворотки крови. Обращает на себя внимание среднее значение показателя выраженности депрессивной симптоматики: несмотря на примерно одинаковое число пациентов с пониженным и нормальным уровнем витамина D(OH) крови при депрессивном расстройстве легкой степени, у больных в первой группе депрессивная симптоматика была более выраженной, чем во второй. Таким образом, снижение концентрации D(OH) в крови сопряжено с большей тяжестью депрессии (коэффициент корреляции Спирмена $-0,83$; $p < 0,00001$) (рис. 2).

Уравнение линейной регрессии, которое отражает выявленную закономерность, следующее:

$$Y = 23,4 - 0,33 \cdot X,$$

где Y — показатель выраженности депрессивного синдрома по клинической шкале депрессии Гамильтона (в баллах), X — уровень витамина D(OH) в сыворотке крови (в нг/мл).

Анализ взаимосвязи уровня витамина D(OH) и выраженности депрессии по MADRS также выявил параллелизм между степенью снижения уровня витамина в крови и тяжестью депрессии (табл. 1).

Результаты исследования продемонстрировали, что все случаи депрессии, которые принято рассматривать как наиболее суицидоопасные и резистентные к терапии, наблюдались при тяжелом дефиците витамина D. Суицидные попытки в анамнезе встречались у 81,8 % больных депрессией с тяжелым дефицитом витамина D. У пациентов с уровнем D(OH) от 10 до 30 нг/мл суицидные попытки выявлены в 41,9 % наблюдений.

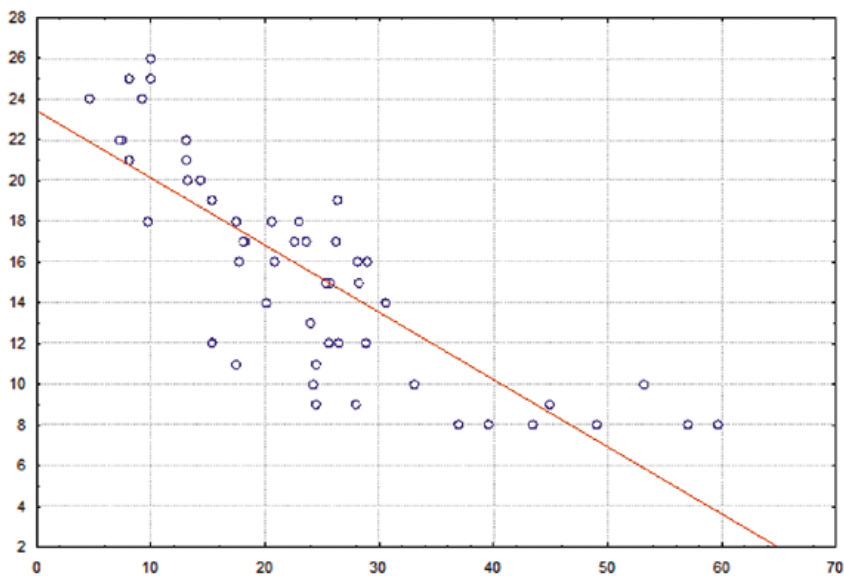


Рисунок 2. Линейная зависимость выраженности депрессивного синдрома по клинической шкале депрессии Гамильтона от уровня витамина D(OH) в сыворотке крови пациентов с депрессиями молодого возраста.

Таблица 1
Число больных с разным уровнем витамина D(OH) в сыворотке крови в зависимости от выраженности депрессии

Характеристика депрессии по MADRS	Уровень D(OH) в крови			
	Тяжелый дефицит	Дефицит	Пониженный уровень	Норма
Малый депрессивный эпизод	–	10,5%	42,1%	47,4%
Умеренный депрессивный эпизод	16%	36,0%	44,0%	4,0%
Большой депрессивный эпизод	87,5%	12,5%	–	–

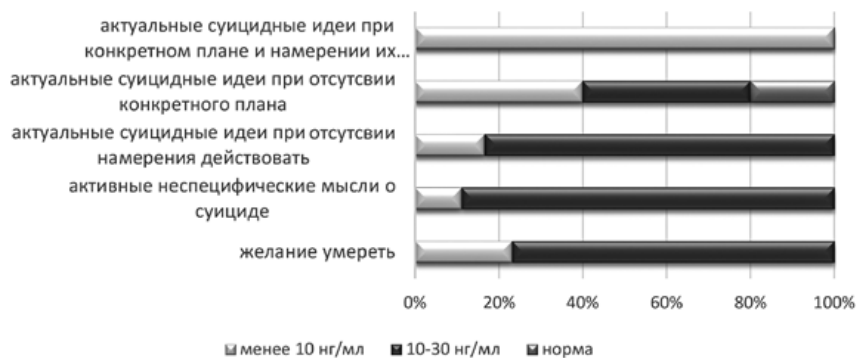


Рисунок 3. Распределение больных в зависимости от интенсивности суицидальных идей по Колумбийской шкале оценки тяжести суицида и уровня витамина D(OH) в сыворотке крови.

На момент обследования у 46 % пациентов был установлен средний, у 40 % — низкий и у 13 % — высокий риск суицида. При оценке риска суицида в зависимости от уровня витамина D(OH) было установлено, что в группе пациентов с тяжелым дефицитом витамина D отсутствовали случаи низкого риска суицида и с равной частотой встречались случаи высокого и среднего риска. У больных депрессией с нормальным содержанием вита-

мина D(OH) преобладал низкий риск суицида, средний риск суицида был выявлен только в одном случае, случаев высокого риска не было обнаружено.

При оценке интенсивности суицидальных тенденций в зависимости от уровня витамина D(OH) крови было выявлено, что актуальные суицидальные идеи с конкретным планом и намерением его осуществить встречались только в группе с тяжелым дефицитом витамина D. У пациентов с пониженным

уровнем D(OH) отмечались суицидальные идеи с преобладанием неспецифического желания умереть, а с нормальным уровнем D(OH) — только один случай наличия суицидальных идей при отсутствии плана действий (рис. 3).

Таким образом, снижение уровня витамина D(OH) крови не только связано с утяжелением депрессии, но и сопряжено с более тщательной проработкой плана самоубийства и интенсификацией намерения его совершить (коэффициент корреляции Спирмена $-0,76$; $p < 0,0001$). Уравнение линейной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = 3,8101 - 0,0892 \cdot X,$$

где Y — интенсивность суицидальных идей; X — уровень D(OH) сыворотки крови (нг/мл).

При оценке уровня когнитивного функционирования больных депрессией молодого возраста было обнаружено, что показатель общего интеллекта был снижен в 30 % случаев. Показатели «плохой нормы» и «пограничной зоны» зафиксированы у 52,6 % мужчин и только у 19,2 % женщин. У 70 % обследованных больных обнаружены нарушения внимания. У большинства пациентов с депрессиями молодого возраста обнаружен легкий дефект внимания (51 % случаев), нормальный показатель внимания наблюдался в 30 % наблюдений. Среди больных с умеренно сниженным вниманием преобладали мужчины: 23,8 и 16,2 % случаев соответственно. Таким образом, когнитивные нарушения в большей степени характерны для больных депрессией молодого возраста мужского пола. С нарастанием тяжести депрессии когнитивные нарушения усугублялись ($p < 0,001$).

Установлен параллелизм выраженности когнитивных нарушений при депрессии и уровня витамина D(OH) ($p < 0,001$) (табл. 2 и рис. 4).

Обсуждение и выводы

По нашим данным, для больных депрессией характерен сниженный уровень D(OH) в сыворотке крови. Аналогичного мнения придерживаются Y. Milaneschi и соавт. [6]. Важно отметить, что в исследовании A. Nanri и соавт. была обнаружена связь между пониженным уровнем D(OH) и депрессией в зимний период, но она не была обнаружена летом [7]. Таким образом,

Доппельгерц® актив



Витамин D 400 ME

*Смотри
на мир
позитивно!*



Сделано в Германии

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Таблица 2
Когнитивные показатели в зависимости
от концентрации витамина D(OH) в сыворотке крови

Уровень витамина D(OH)	Среднее значение показателя общего интеллекта (баллы)	Среднее значение эквивалентного показателя памяти (баллы)
Нормальный уровень витамина D	123,0 ± 6,4	118,0 ± 7,9
Пониженное содержание витамина D	118,0 ± 9,1	103,5 ± 9,2
Дефицит витамина D	107,0 ± 11,7	97,0 ± 9,3
Тяжелый дефицит D	98,0 ± 13,0	87,8 ± 5,5

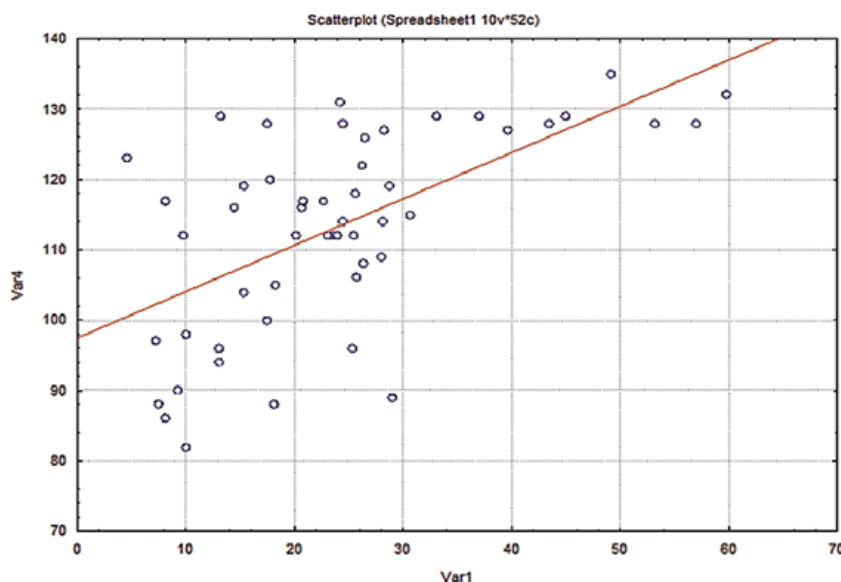


Рисунок 4. Взаимосвязь уровня витамина D(OH) в сыворотке крови и показателя общего интеллекта.

сезон проведения исследования такой взаимосвязи может влиять на его результаты. Имеется параллелизм между степенью снижения концентрации витамина D(OH) и выраженности депрессии, что коррелирует с результатами М. Kjærgaard и соавт. [8].

В последнее время в зарубежной научной литературе появились указания, что низкий уровень витамина D(OH) может быть связан с риском суицида [9, 10], что впервые было продемонстрировано в настоящем исследовании на больных депрессией молодого возраста.

Результаты исследования, свидетельствующие о зависимости уровня когнитивного функционирования больных депрессией молодого возраста и уровня витамина D(OH), отчасти совпадают с данными зарубежной литературы, которые были получены на общей популяции. Так, проспективное обсервационное исследование в Кембриджском университете пока-

зало, что недостаточность витамина D и сезонное снижение его уровня связаны с ухудшением памяти обследуемых. Показано, что вербальные когнитивные функции лучше у лиц с достаточной концентрацией витамина D (более 100 нмоль/л, т.е. более 40 нг/мл) [11].

Важно отметить, что лечение дефицита витамина D хорошо разработано за последние годы и должно проводиться под лабораторным контролем. Препараты нативного витамина D в виде капсул или таблеток выпускаются известными производителями в кратной суточной потребности взрослого человека дозе 400 МЕ, например, «Доппельгерц® актив Витамин D 400 МЕ». Каждая таблетка при профилактическом регулярном применении предотвращает развитие гиповитаминоза, хотя в некоторых клинических случаях и регионах России разумно использовать препарат витамина D после выполнения лабораторного анализа в большей дозировке [2].

Таким образом, главным выводом нашей работы является то, что уровень витамина D(OH) в сыворотке крови можно рассматривать как клинически важный лабораторный маркер тяжести депрессии и риска суицида, тесно связанный с когнитивными функциями человека.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (проект № 14-50-00069, Санкт-Петербургский государственный университет).

Список литературы

1. Дорофейков В. В. Лабораторные тесты в диагностике и контроле лечения дефицита витамина D и остеопороза. В книге: Остеопороз. Баранова И. А., Белая Ж. Е., Гассер Р. В., Гриффит Д. Ф., Джениант Г. К., Дорофейков В. В. и др. Руководство для врачей. Москва, 2016. С. 163–189.
2. Лесняк О. М., Никитинская О. А., Торопцова Н. В., Белая Ж. Е., Белова К. Ю., Бордакова Е. В., Гильманов А. Ж., Гуркина Е. Ю., Дорофейков В. В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 4. С. 403–408.
3. Дорофейков В. В., Задорожная М. С., Петрова Н. Н. Депрессия и витамин D // Психиатрия. 2014. № 2 (62). С. 84–90.
4. Задорожная М. С., Дорофейков В. В., Петрова Н. Н. Депрессия молодого возраста и витамин D(OH) крови // Психическое здоровье. 2017. № 8. С. 19–26.
5. Eyles D. W., Burne T. H., McGrath J. J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease // Front Neuroendocrinol. 2013 Jan. № 34 (1). P. 47–64.
6. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 2: P. 3225–3233.
7. Nanri A, Mizoue T, Matsushita Y, Poudel-Tandukar K, Sato M, Ohta M, Mishima N. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season. Eur J Clin Nutr. 2009; 2: P. 1444–1447.
8. Kjærgaard M., Waterloo K., Wang C. E., Almås B., Figenschau Y., Hutchinson M. S., Svartberg J., Jorde R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial // Br J Psychiatry. 2012 Nov. № 201 (5). P. 360.
9. Grudet C., Malm J., Westrin A., Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood // Psychoneuroendocrinology. 2014. № 50. P. 9.
10. Tariq M. M., Streeten E. A., Smith H. A., Sleemi A., Khabazghazvini B., Vaswani D., Postolache T. T. Vitamin D: a potential role in reducing suicide risk? // Int J Adolesc Med Health. 2011. № 23 (3). P. 65.
11. Pettersen JA, Fontes S, Duke CL. The effects of Vitamin D Insufficiency and Seasonal Decrease on cognition. Can J Neurol Sci. 2014 Jul; 41 (4): 459–65.



Тезисы молодых ученых

XIV конференция «Вейновские чтения», посвященная памяти А. М. Вейна

Москва, 8-10 февраля 2018 года

Оригинальный способ восстановления когнитивных функций после черепно- мозговой травмы

В. А. Гуревич, А. С. Щетникова

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

Актуальность. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является актуальной медицинской и социальной проблемой в связи с большой ее распространенностью, высоким уровнем смертности, временной нетрудоспособностью и инвалидизацией. Когнитивные нарушения после ЧМТ возникают в 70–100 % случаев и зачастую определяют степень инвалидизации пациентов.

Цель. Оценить эффективность восстановления когнитивных функций с использованием авторских компьютерных программ, основанных на применении функциональной тренировки речевых доменов головного мозга.

Материалы и методы. С целью оценки динамики когнитивного статуса были обследованы 49 пациентов молодого и среднего возраста в промежуточном и рези-

дуальном периодах средне-тяжелой ЧМТ. Все пациенты были отобраны согласно критериям включения и исключения и имели когнитивные нарушения в стадии умеренной и легкой деменции. Обследуемые были рандомизированы на две группы. Контрольная группа получала стандартную медикаментозную терапию, в опытной группе дополнительно проводился когнитивный тренинг с использованием представленного метода коррекции. Итоги реабилитации оценивались с использованием кратких психометрических шкал. Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0.

Результаты. В ходе реабилитации в опытной группе отмечалось статистическое преимущество в восстановлении когнитивных функций по шкалам MMSE, FAB, таблице Шульте, тесту 10 слов по Лурия, тесту категориальных ассоциаций». Это свидетельствует об улучшении активирующего воздействия на регуляторные и нейродинамические процессы головного мозга, уменьшении выраженности амнестического синдрома.

Выводы. Полученный опыт использования авторского компьютеризированного тренинга оказался успешным. Исходя из результатов проведенного исследования, методика может быть рекомендована в комплексном восстановительном лечении пациентов после ЧМТ.



Ежегодная научно-практическая конференция
с международным участием

Вреденовские ЧТЕНИЯ

vredenreadings.org

Санкт-Петербург, 27–29 сентября 2018 года
Холидей ИНН Московские Ворота, Московский пр., д. 97А

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:
научный отдел ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена»
(812) 670-89-05, shubnyakov@mail.ru
Шубняков Игорь Иванович, Вишнева Марина Геннадьевна
+7 (965) 073-38-81, med-03@yandex.ru
Денисов Алексей Олегович



СЕРВИС-ПАРТНЕР: ООО «Альта Астра»
(812) 386-38-31, 386-38-32, 386-38-33
info@altaastra.com, www.altaastra.com



СОСТОЯНИЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ В РОССИИ

- Рост числа операций эндопротезирования. Качество vs Количество
- Самые современные бюджетные типы используемых имплантов
- Регистры эндопротезирования как инструмент оценки результатов
- Экономические аспекты и пути оптимизации лечебного процесса
- Результаты выживаемости эндопротезов в России

ТАЗОБЕДРЕННЫЙ, КОЛЕННЫЙ, ПЛЕЧЕВОЙ,
ГОЛЕНОСТОПНЫЙ СУСТАВЫ

- Актуальные вопросы первичного и ревизионного эндопротезирования
- Оптимальные техники операций. Мировой опыт
- Сложные случаи. Выходы из трудных ситуаций
- Вывихи и перипротезные переломы
- Индивидуальное эндопротезирование
- Альтернативы артропластики

КОСТНАЯ ОНКОЛОГИЯ



XX ЮБИЛЕЙНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»

27-28/09/2018

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- МИАСТЕНИЯ И НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ
- НЕЙРОИНФЕКЦИИ
- ВОПРОСЫ ПСИХОНЕВРОЛОГИИ. НЕВРОЗЫ И АСТЕНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ
- ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ И СПИНАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОВ
- НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
- ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
- ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
- ПАРКИНСОНИЗМ И ПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ
- СОСУДИСТЫЕ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ДЕМЕНЦИИ
- ПРОБЛЕМА БОЛИ
- ЭПИЛЕПСИЯ
- ТИКИ И НАРУШЕНИЯ СНА
- СОМАТОНЕВРОЛОГИЯ
- НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ
- АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
- ГЕНДЕРНЫЕ ВОПРОСЫ В НЕВРОЛОГИИ

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

ДО 13 АВГУСТА 2018

ГАРАНТИРОВАННОЕ БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ
ПО СПЕЦИАЛЬНОЙ ЦЕНЕ И ОПЛАТА ПРОЖИВАНИЯ В ОТЕЛЕ

К 125-ЛЕТИЮ СОЗДАНИЯ ПЕРВОЙ В РОССИИ
КАФЕДРЫ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
ВРАЧЕЙ-НЕВРОЛОГОВ

В КАЧЕСТВЕ ПРИГЛАШЕННЫХ ЛЕКТОРОВ
ВЫСТУПАЮТ ВЕДУЩИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ
И ЗАРУБЕЖНЫЕ ЭКСПЕРТЫ В РАЗНЫХ
ОБЛАСТЯХ НЕВРОЛОГИИ



ЧЕЛОВЕК
И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

(812) 380-31-52 WWW.CONGRESS-PH.RU
(812) 380-31-53 WELCOME@CONGRESS-PH.RU
(812) 380-31-54

ICS

INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



МИНИСТЕРСТВО
ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



МИНИСТЕРСТВО ТРУДА
И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



МИНИСТЕРСТВО СПОРТА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



II КОНГРЕСС «ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА XXI ВЕКА»

5-7 ОКТЯБРЯ 2018

МОСКВА КОНГРЕСС-ЦЕНТР
ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ

ОРГАНИЗАТОРЫ



СОЮЗ ОХРАНЫ
ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ



РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ПСИХИАТРОВ



ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ
ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ
ЛИГА

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПАРТНЁРЫ



world council for
psychotherapy



ACTION
for Mental Health - power to Mental Health



GLE
INTERNATIONAL
International Society for Logotherapy and Existential Analysis



ПРИ СОТРУДНИЧЕСТВЕ



ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОБРАЗОВАНИЕ



СОЮЗ ОХРАНЫ
ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

www.mental-health-congress.ru

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2018 год



Медицинский алфавит

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

Диакарб®

ОН ТАКОЙ ОДИН



**Диакарб® –
снижает интенсивность и частоту головной боли
у пациентов с ликвородинамическими нарушениями¹**

- Единственный препарат, оказывающий прямое воздействие на ликворный объем²
- Блокирует избыточную продукцию ликвора в боковых желудочках головного мозга³
- Единственный ацетазоламид для перорального приема⁴



1. The course of headache in Idiopathic Intracranial hypertension: a 12- month prospective follow-up study/ Yri HM etc, Eur J Neurol.2014
2. Лекарство в вопросах и ответах. Федин А.И., Газета «Невроныус» №6 2016
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Диакарб® от 23.01.2017
4. Диакарб®- единственный препарат ацетазоламида для приема внутрь, реализуемый на территории РФ, по данным IMS ноябрь 2017

 **1-3 раза
в сутки³
длительно⁴**

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



Регистрационный номер: Ипигрикс®,
таблетки - ЛП- 003191 от 11.09.2015, раствор - ЛП- 003204 от 16.09.2015

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