

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

33 (370) 2018

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

Неврология и психиатрия

том № 4



- 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

Неврология и психиатрия. Том 4
Медицинский алфавит №33 (370) 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: 1129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 1129515, г. Москва,
ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1, оф. 804 А

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

Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амходова 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.
Плавун 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 МА обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 25 декабря 2018 года.

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



Содержание

- 5 Применение препаратов офф-лейбл в реальной клинической практике**
Б. В. Агафонов, В. А. Круглов, Н. Н. Шевцова
- 9 Дорсалгия: клиническая характеристика и эффективность стационарного лечения**
Б. А. Абусева, К. Б. Манышева, П. М. Абдусаламова, А. М. Гасанова
- 13 Лечение предменструального синдрома и предменструальных дисфорических расстройств комбинированными оральными контрацептивами**
К. Б. Логинова, Г. М. Дюкова, Ю. Э. Доброхотова
- 17 Физические и психические механизмы электроакупунктуры при хронической мигрени**
В. Г. Зиллов, М. И. Сафонов, М. В. Наприенко, Л. В. Смекалкина
- 20 Возможности антиоксидантной терапии в комплексной терапии дорсопатии с синдромом позвоночной артерии у пациентов молодого возраста**
М. В. Путилина, Н. В. Теплова, Д. В. Гришин
- 29 Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете**
П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов, М. А. Евзельман
- 34 Боль при болезни Паркинсона**
А. А. Пилипович
- 40 Подписка**

Contents

- 5 Use of off-label drugs in real clinical practice**
B. V. Agafonov, V. A. Kruglov, N. N. Shevtsova
- 9 Dorsalgia: clinical characteristics and effectiveness of inpatient treatment**
B. A. Abusueva, K. B. Manyшева, P. M. Abdusalamova, A. M. Khasanova
- 13 Treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorders with combined oral contraceptives**
K. B. Loginova, G. M. Dyukova, Yu. E. Dobrokhotova
- 17 Physical and psychic electroacupuncture mechanisms for chronic migraine**
V. G. Zilov, M. I. Safonov, M. V. Naprienko, L. V. Smekalkina
- 20 Possibilities of antioxidant therapy in treatment of dorsopathy with vertebral artery syndrome in young patients**
M. V. Putilina, N. V. Teplova, D. V. Grishin
- 29 Damage to peripheral nervous system in diabetes mellitus**
P. R. Kamchatnov, A. V. Chugunov, M. A. Evzelman
- 34 Pain in Parkinson's disease**
A. A. Pilipovich
- 40 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)»

Баринов 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 последипломного 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 ФГБОУ 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»; 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 «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

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

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

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

Филатова Елена Глебовна (г. Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней факультета последипломного 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 приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

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

Применение препаратов офф-лейбл в реальной клинической практике

Б. В. Агафонов, к.м.н., проф., проф. кафедры
В. А. Круглов, д.м.н., проф., проф. кафедры
Н. Н. Шевцова, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра общей врачебной практики (семейной медицины) ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Use of off-label drugs in real clinical practice

B. V. Agafonov, V. A. Kruglov, N. N. Shevtsova

Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Резюме

Нарушения сна, инсомния — клинический синдром, для которого характерно нарушение сна и дневного бодрствования. Диагноз устанавливается на основании жалоб, физикального обследования, сбора анамнеза. Лечение инсомнии включает в себя соблюдение гигиены сна, назначение медикаментозной терапии, психотерапии. Многие пациенты не считают проблемы со сном, особенно эпизодического характера, болезнью и не всегда жалуются на расстройство сна доктору, в связи с чем не получают адекватной помощи, а занимаются самолечением, которое приводит к неблагоприятным последствиям.

Ключевые слова: нарушения сна, инсомния, снотворные, гипнотики, Калмирекс.

Summary

Sleep disorders, insomnia is a clinical syndrome characterized by sleep and daytime wakefulness disorders. The diagnosis is established on the basis of complaints, physical examination, history taking. Treatment of insomnia includes sleep hygiene, the appointment of drug therapy, psychotherapy. Many patients do not consider problems with sleep, especially of an episodic nature, a disease, and do not always complain of a sleep disorder to the doctor, and therefore do not receive adequate help, and engaged in self-treatment, which leads to adverse effects.

Key words: sleep disorders, insomnia, hypnotics, hypnotics, Kalmirex.

Сон — естественный физиологический процесс, во время которого деятельность мозга и реакция на внешние факторы снижаются. Продолжительность сна у человека составляет от 4–5 до 7–8 часов. Если сна недостаточно, то развивается астения и снижаются иммунитет, активность, трудоспособность, качество жизни, психоэмоциональное состояние, в отдельных случаях могут развиваться различные заболевания.

Эпидемиология

Высокая распространенность в популяции инсомнии, нарушения ночного сна и дневного бодрствования определяют медицинскую и социальную значимость данной проблемы. Согласно российским и зарубежным данным проблемы со сном резко возросли в последние пять лет с 8–15 до 20 %, а в отдельных регионах и выше. Многие исследователи связывают это с тяжелым социально-экономическим положением, психоэмоциональным напряжением, стрессовой ситуацией в мире [1].

Факторы риска и патофизиологический механизм

Выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития инсомнии. К немодифицируемым факторам риска относят генетическую предрасположенность, женский пол (женщины болеют в 1,5–2,0 раза чаще), возраст. К модифицируемым — острый стресс, длительные психоэмоциональные перегрузки, характер работы (скользящий график с ночными сменами и напряженным ритмом). Серьезную проблему представляют некоторые лекарственные средства, такие как антибиотики, гормональные, антиаритмические, гипотензивные, антидепрессанты, диуретики, ноотропные препараты, которые могут нарушить сон. Известно, что острые и хронические соматические и неврологические заболевания провоцируют развитие инсомнии, с другой стороны, расстройства сна коморбидны этим патологическим состояниям. Смена часового пояса может привести к нарушению сна и даже к десинхрозу, рассогласованию внутренних биоло-

гических часов с часами геофизическими. Нарушение сна практически всегда является одним из симптомов тревожных и депрессивных реакций.

Пациенты с инсомнией находятся постоянно, особенно во второй половине дня, в возбужденном состоянии, что обусловлено увеличением секреции кортизола, который способствует гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы, повышению частоты сердечных сокращений, температуры. Это может привести к почечной, эндотелиальной дисфункции, развитию атеросклероза и артериальной гипертензии [1, 2].

Классификация и клиническая картина

Расстройства сна считаются истинными, если они наблюдаются чаще трех раз в неделю в течение месяца. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра расстройства сна относятся к классу VI «Болезни нервной системы», блоку G40–G47 «Эпизодические и пароксизмальные расстройства» и кодируются под шифрами: G47.0 — идиопатиче-

ская инсомния, нарушения засыпания и поддержания сна (бессонница); G47.1 — нарушения в виде повышенной сонливости, гиперсомния; G47.2 — нарушения цикличности сна и бодрствования, G47.9 — неуточненное нарушение сна. Сочетание нарушения сна с повышенной сонливостью определяется как диссомния.

По происхождению выделяют первичные и вторичные инсомнии. Первичные инсомнии обусловлены личностными психофизиологическими особенностями. Вторичные инсомнии развиваются на фоне психиатрических, неврологических или соматических заболеваний, при приеме каких-либо медикаментозных препаратов или в результате внешних неблагоприятных условий. По Международной классификации расстройств сна (МКРС-3) выделяют острую инсомнию продолжительностью менее трех месяцев, причиной которой являются стрессовая, конфликтная ситуации, хроническую — свыше шести месяцев и неуточненные расстройства, если окончательный диагноз неясен и требует дообследования. Согласно статистическим данным у 15–20% пациентов с острой инсомнией велика вероятность ее хронизации, что обусловлено многими причинами: несвоевременным обращением за медицинской помощью, низким комплаенсом, в отдельных случаях ошибочными или неадекватными действиями врача [1, 2].

Клиническая картина инсомнии может быть различна. Проявлениями этого клинического синдрома могут быть любые нарушения процесса сна: его инициации (пресомнические), поддержания (интрасомнические) или завершения (постсомнические) расстройства нарушений. При пресомнических расстройствах сон нарушается в самом начале. В норме сон должен наступить в течение 30 минут. Пресомническое расстройство проявляется трудностями засыпания в течение длительного времени. Тревожные мысли, вечерняя гиперактивность, вызванная различными причинами, в том числе страхом бессонницы, приемом алкоголя, возбуждающими напитками, удлиняют период засыпания до 3–4 часов. Утром человек чувствует себя уставшим, разбитым, раздражительным, нарушается концен-

трация внимания. Интрасомнические расстройства проявляются частыми ночными пробуждениями, трудностями засыпания после таких пробуждений, ощущением поверхностного сна. Причин для этого вида нарушений много, в том числе соматические заболевания. В течение дня человек постоянно чувствует себя усталым. Для постсомнических расстройств характерно раннее, преждевременное на 1–2 часа пробуждение, после чего уже не получается заснуть. Как правило, этот вид нарушений характерен для тревожных и депрессивных расстройств.

Диагностика

Сложный механизм развития инсомнии, бездоказательное установление причинно-следственной связи, использование схем лечения независимо от типа инсомнии, недооценка коморбидной патологии затрудняют диагностику. Выбор правильной тактики лечения сложен, поскольку нередко доктора, да и пациенты не воспринимают расстройство сна как значимую и серьезную проблему, требующую обследования и обоснованного лечения.

Алгоритм диагностики инсомнии включает сбор жалоб, анамнеза заболевания, семейный анамнез (прослеживается наследственная предрасположенность, особенно по женской линии), физикальный осмотр при вторичной инсомнии, тестирование с использованием анкет и шкал (Питтсбургский индекс качества сна, Эпвортская шкала сонливости и другие) [3, 4].

Лечение

Как правило, лечение инсомнии начинают с немедикаментозной терапии или с сочетания медикаментозного лечения с немедикаментозным. Большое значение имеют поведенческие и психологические методы коррекции, гигиена и режим сна, ведение дневника сна для анализа причин нарушения сна. Лечение препаратами на растительной основе, например, валерианы (уровень рекомендаций IIА), или гормона шишковидной железы мелатонина хорошо помогают при несложных расстройствах сна, не связанных с сопутствующими заболеваниями (уровень рекомендаций IIБ).

Снотворные средства или гипнотики

Первое поколение — барбитураты, практически не назначаются в настоящее время в связи с токсичностью и выраженными побочными симптомами. Допускается их применение в отдельных случаях коротким курсом. Однако пациенты часто самостоятельно приобретают их и принимают повышенные дозы длительное время, поскольку они вызывают анксиолитический эффект.

Второе поколение — производные бензодиазепинов (нитразепам, флуразепам, темазепам, мидазолам (уровень рекомендаций IIА), бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (уровень рекомендаций IIВ), диазепам, клоназепам (уровень рекомендаций IIБ). Эту группу препаратов назначают в качестве анксиолитиков на 1–2, в отдельных случаях до четырех недель. Поскольку препараты имеют еще и снотворный эффект, пациенты нередко принимают их в качестве снотворного, что допускается, но только коротким курсом. Очень часто рекомендации доктора нарушаются.

Клинический случай 1

К врачу общей практики поступила женщина 36 лет с жалобами на слабость, снижение активности, головную боль, головокружение, пошатывание при ходьбе, расстройство речи. О себе сообщила, что в течение шести месяцев после смерти матери живет одна, не работает, ощущает постоянную тревогу, не может заснуть. На приеме сообщила, что подруга-провизор порекомендовала для сна 20 капель корвалола, которые вначале улучшили состояние, через некоторое время дозы стало не хватать, постепенно пациентка увеличила дозу до половины флакона на ночь. Не помнит, как постепенно стала плохо себя чувствовать, отмечала низкое артериальное давление, иногда 80/40 мм рт. ст., развились апатия, депрессия, зависимость от препарата. При осмотре астенизирована, эмоционально лабильна, речь дизартрична, нистагмод при крайних отведениях. Сухожильные рефлексы оживлены. Из-за нарушений координации самостоятельно не может ходить, стоять

в позе Ромберга. Мимопопадание и интенционное дрожание в пальцевой и коленно-пяточной пробах.

Заключение: состояние пациентки обусловлено токсическим действием фенобарбитала и брома, входящих в состав корвалола в результате передозировки препарата и недопустимого срока приема.

Клинический случай 2

Мужчина 52 лет после стрессовой ситуации обратился к неврологу с жалобами на панические атаки и нарушение сна: он просыпался несколько раз среди ночи, после чего не мог долго заснуть. Для купирования панических атак был рекомендован бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и курсом антидепрессант. Однако пациент решил принимать вместо антидепрессанта только бромдигидрохлорфенилбензодиазепин ежедневно. После года приема бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина, в течение которого к доктору не обращался, появились нарушения концентрации, рассеянность, стал отмечать плохое настроение. Когда пациент самостоятельно решил прекратить прием препарата, у него опять появились панические атаки и нарушения сна. Ему пришлось обратиться к психиатру и долго лечиться от лекарственной зависимости.

Методами доказательной медицины подтверждена эффективность Z-препаратов — снотворных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, которые имеют преимущество перед бензодиазепинами в связи с более низкой вероятностью развития привыкания, зависимости, синдрома отмены, развития когнитивных и депрессивных расстройств [3, 4]. К этим препаратам относятся зопиклон, золпидем, залеплон (уровень рекомендаций IA). Зопиклон связывается преимущественно с $\alpha 1$ -субъединицей ГАМКА-рецепторного комплекса, что и объясняет снотворный эффект препарата. Залеплонум обладает таким же механизмом действия, имеет самый короткий период полувыведения (1 час). Золпидем является агонистом ГАМКА-рецепторов с периодом полувыведения 2½ часа, показанием к назначению препарата являются кратковремен-

ные и хронические инсомнические нарушения. Z-препараты являются симптоматической, но эффективной терапией при инсомнии. Они выписываются на специальном рецепте и нередко отсутствуют в аптеке, что затрудняет их приобретение, поэтому пациенты сами себе назначают лекарственные препараты, которые не сложно купить, к их числу относятся, например, антигистаминные. Только два блокатора гистаминовых рецепторов разрешено недлительно использовать в качестве снотворных при эпизодической инсомнии — это дифенилгидрамин и доксиламин. Они блокируют H1-гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе, понижают активность одной из главных активирующих систем — гистаминергической [5, 6].

Клинический случай 3

Женщина 43 лет обратилась к врачу общей практики с жалобами на резкое ухудшение зрения, снижение артериального давления, затрудненное мочеиспускание, запоры, которые стали ее беспокоить в последние три месяца. Из анамнеза известно, что она уже длительно работает в ночную смену, что привело к нарушению сна: сон стал прерывистым, неглубоким с яркими сновидениями. Весной впервые в жизни появилась аллергия на цветение, был рекомендован хлоропирамин. Пациентка обратила внимание, что на фоне приема препарата стала лучше спать. Аллергия быстро прошла, но еще год больная продолжала прием препарата, постепенно повышая дозу до пяти таблеток перед сном. Вскоре появились вышеперечисленные жалобы, с которыми обратилась к доктору. При осмотре были выявлены тахикардия, аритмия. Вся клиническая картина была расценена как побочные симптомы, которые развились на фоне передозировки антигистаминного препарата.

Многие медикаментозные средства вызывают сонливость и одновременно с этим способствуют развитию головокружения, расстройству координации, расслаблению мышц, значительно нарушают концентрацию внимания, замедляют реакции.

Во всех инструкциях к этим препаратам имеются предупреждения о побочных симптомах. Рекомендовано в период лечения соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Лекарственные средства, у которых сонливость является побочным симптомом в качестве снотворного, принимать противопоказано. Известно, что к таким препаратам относятся препараты из группы миорелаксантов. Поскольку миорелаксанты снижают повышенный мышечный тонус, то в отдельных случаях некоторые из них, например, тизанидин, могут вызывать расслабление всего тела, сонливость и чувство легкого опьянения. По инструкции во время приема тизанидина следует избегать деятельности, требующей высокой концентрации внимания, быстрых психомоторных реакций. Седативный эффект препарата усиливается при совместном приеме с алкоголем [7, 8]. Большой интерес представляет исследование, проведенное D.A. Gelber и соавт., в котором были описаны побочные эффекты различной степени выраженности у постинсультных больных с мышечной спастичностью при приеме тизанидина (сирдалуда), которые возникали более чем у 60 % больных в виде слабости, головокружения, сонливости, сухости во рту, ортостатической гипотензии [9].

Клинический случай 4

Мужчина 75 лет пониженного питания был госпитализирован в травматологическое отделение с переломом шейки бедра. Из анамнеза известно, что 10 месяцев назад обращался к врачу общей практики с жалобами на боль в спине. После обследования были рекомендованы к приему в течение пяти дней нестероидный противовоспалительный препарат мелоксикам 15 мг в сутки и миорелаксант тизанидин по определенной схеме — при хорошей переносимости допускалось постепенное увеличение дозы с 2 до 4 мг три раза

в день. Пациент был предупрежден о возможных побочных симптомах тизанидина, таких как сонливость, слабость, снижение активности, сухость во рту, снижение артериального давления, урежение пульса. Кроме боли в спине в течение последнего года у пациента отмечалось нарушение сна — вечером долго не мог заснуть ввиду сложности раннего пробуждения с невозможностью после этого заснуть, в течение ночи часто просыпался, сон был поверхностным, из-за чего отмечались в течение дня вялость, снижение активности, разбитость. О проблемах со сном пациент доктору не рассказал, поскольку не считал это серьезным заболеванием. Когда пациент начал принимать тизанидин, то заметил, что лучше стал спать. После отмены миорелаксанта сон нарушился опять. Пациент решил продолжить прием препарата самостоятельно, однако со временем снотворный эффект тизанидина уменьшался и для нормализации сна требовалась все большая доза. В конечном итоге он стал принимать 18 мг тизанидина в сутки на ночь, несмотря на головноекружение, нарушение координации и мышечное расслабление, которые появились в дневное время, что и привело его к травме.

Таким образом, все лекарственные препараты имеют строгие показания и противопоказания, нарушение которых может привести к нежелательным последствиям.

Из всех имеющихся миорелаксантов центрального действия препарат толперизон в целом хорошо переносится, что позволяет его назначать при мышечно-тоническом и спастическом синдромах. Важным преимуществом толперизона перед другими миорелаксантами является отсутствие седативного эффекта и мышечной слабости при его приеме. Многочисленные исследования показали высокий профиль безопасности и эффективности толперизона. Фармакокинетика препарата не меняется с возрастом, что очень важно при назначении его пациентам разных возрастных групп. Кроме того, не выявлено его взаимодействие с другими лекарственными средствами [10]. Все большее интерес привлекает возможность применения в клинической практике Калмирекса, отечественного толперизона, который может быть препаратом выбора благодаря эффективности, безопасности, хорошей переносимости и ценовой доступности. В настоящее время Калмирекс широко применяется в клинической практике врачей разных специальностей.

Таким образом, принимая лекарственный препарат офф-лейбл, то есть без учета показаний официальной инструкции, пациент подвергает себя риску развития различных побочных симптомов, которые могут привести к осложнениям, в том числе к нежелательным серьезным явлениям.

Список литературы

1. Полуэктов М. Г., Бузунов Р. В., Авербух В. М., Вербицкий Е. В. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // *Consilium Medicum «Неврология и ревматология»*. — 2016. — № 2. С. 41–51.
2. Полуэктов М. Г. Клинический алгоритм диагностического и лечебного выбора при инсомнии // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. Спец. (12)* / 2013. С. 20–22.
3. Левин Я. И., Елигулашвили Т. С., Посохов С. И. и др. Фармакотерапия инсомний: роль имована // *Расстройства сна* / под ред. Ю. А. Александровского, А. М. Вейна. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. С. 56–61.
4. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D. et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia // *Sep. Hop. Paris*. 1996. Vol. 72. № 13–14. P. 428–439.
5. Левин Я. И. Клинический опыт применения зопиклона (Релаксон) при инсомнии // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2011. № 1. С. 14–20.
6. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Донормил в терапии инсомнии // *Лечение нервных болезней*. 2005. Т. 6. № 2 (16). С. 18–21.
7. Gracies J. M. Pathophysiology of spastic paresis. Emergence of muscle overactivity // *Muscle and Nerve*. 2005. Vol. 31. P. 552–578.
8. Hutchinson D. R. Modified release tizanidine: a review // *J. Int. Med. Res*. 1989. Vol. 17. P. 565–573.
9. Gelber D. A., Good D. C., Dromerick A. et al. Open-label dose-titration safety and efficacy study of Tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 1841–1846.
10. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM; Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine*. 2003. Sep. 1, 28 (17): 1978–92.

Российские ученые исследуют препарат для лечения шизофрении, не вызывающий привыкания

Российские фармакологи обнаружили препарат, который сможет быть использован в разработке новых подходов к лечению психических расстройств у людей — шизофрении и обсессивно-компульсивного расстройства, для которого характерны навязчивые состояния. О результатах лабораторных исследований с животными рассказал соавтор исследования Илья Суханов, заведующий лабораторией фармакологии поведения Института фармакологии имени А. В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) имени академика И. П. Павлова.

«Наш препарат влияет на дофаминергическую нейротрансмиссию. Вещества из этой группы сейчас проходят доклинические испытания в качестве новых препаратов для лечения шизофрении. Есть надежда, что наши доклинические данные позволят представителям фармкомпаний в будущем расширить спектр показаний на обсессивно-компульсивное расстройство», — пояснил собеседник агентства.

При навязчивом состоянии, характерном для обсессивно-компульсивного расстройства, у человека формируются навязчивые мысли, от которых он пытается избавиться, повторяя одни и те же действия. У голодной крысы при условии получения корма каждую минуту формируется навязчивое потребление жидкости — за час животное может выпить до 80 мл воды, что значительно превышает суточную норму.

В ходе эксперимента фармакологи вводили в организм крысы гетероциклическое соединение, активизирующее TAAR1-рецепторы центральной нервной системы, которые принимают участие в регуляции передачи сигнала между нейронами в головном мозге. В результате у животных снижалось навязчивое (компульсивное) потребление воды. Препарат не вызывал привыкания при повторном применении.

«Если в среднем крысы пили порядка 35 мл в час, то на фоне препарата в не самой высокой дозе они потребляли около 10 мл. Обнаруженный эффект напрямую зависел от дозы препарата», — сказал представитель ПСПбГМУ. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда. По данным ВОЗ, более 300 млн человек в мире страдают от депрессии, 21 млн — от шизофрении.

ИСТОЧНИК: ТАСС

Дорсалгия: клиническая характеристика и эффективность стационарного лечения

Б. А. Абусуева, к.м.н., доцент, зав. кафедрой
К. Б. Манышева, ассистент
П. М. Абдусаламова, студентка
А. М. Гасанова, студентка

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

Dorsalgia: clinical characteristics and effectiveness of inpatient treatment

B. A. Abusueva, K. B. Manysheva, P. M. Abdusalamova, A. M. Khasanova
Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia



Б. А. Абусуева



К. Б. Манышева

Резюме

Статья посвящена клинике и терапии дорсалгии как одних из важных медицинских и социальных проблем. На основе современных научных данных авторы обобщают некоторые сведения о хронической боли в спине как одной из частых причин инвалидизации. На основе собственных наблюдений авторы делают выводы об эффективности различных методов терапии дорсалгии. Рассматривается применение НПВП в сочетании с другими лекарственными препаратами для терапии дорсалгии.

Ключевые слова: боль в спине, терапия боли, дорсалгия, НПВП, эффективность лечения.

Summary

The article is devoted to the clinic and therapy of dorsalgia, as one of the important medical and social problems. Based on modern scientific data, the authors summarize some information about chronic back pain as one of the common causes of disability. Based on their own observations, the authors draw conclusions about the effectiveness of various methods of dorsalgia therapy. The use of NSAIDs in combination with other drugs for the treatment of dorsalgia.

Key words: back pain, pain therapy, dorsalgia, NSAIDs, treatment effectiveness.

Почти у каждого человека в жизни случался эпизод дорсалгии той или иной локализации, выраженности и продолжительности. Многие пациенты испытывают острую боль в спине, другие выздоравливают в течение года, но у части больных развивается длительно существующий хронический болевой синдром, характеризующийся периодической или постоянной болью низкой или средней интенсивности, чередующийся с периодами отсутствия боли или ее обострения. Хроническая боль в спине может ограничивать способность к труду и самообслуживанию вплоть до инвалидизации, тем самым снижая качество жизни.

Боль в спине является серьезной проблемой как для пациентов, так и для общества в целом. В исследовании Global Burden Disease 2016 года было выяснено, что дорсалгия поясничной локализации — главная причина инвалидности, входящая

в список 10 основных нозологий, приводящих к стойкой потере трудоспособности во всех 188 анализируемых странах.

Социальные и экономические затраты на пациентов с болью в спине крайне высоки, а косвенные в связи с временной или стойкой утратой трудоспособности обычно выше, чем прямые медицинские расходы.

Наибольшая распространенность болей в пояснице отмечена в странах с высоким уровнем дохода (32,9%), хотя в некоторых исследованиях этот показатель ниже, чем в странах со средним (25,4%) и низким уровнем дохода (16,7%) [12].

Хроническая первичная боль — это боль в одной или нескольких анатомических областях, которая сохраняется или повторяется в течение более чем трех месяцев и связана с выраженным нарушением функций или эмоциональным расстройством, отсутствием какого-либо другого

объяснения этого болевого синдрома. Страдающих хронической болью в спине в качестве симптома другого заболевания, например, эндометриоза, панкреатита, почечной колики, энтероколита и т.п., относят к категории пациентов с хронической вторичной мышечно-скелетной болью.

Боль в спине, длящаяся более трех месяцев, должна рассматриваться не как симптом, а как отдельное заболевание, которое поддерживается рядом факторов. Боль множественной локализации может свидетельствовать о тревожных или депрессивных расстройствах у пациента.

Боли в спине, начинаясь в раннем детстве, продолжают во взрослом возрасте и сохраняются у пожилых людей [2, 12].

Максимальная распространенность болей в спине наблюдается у людей в возрасте от 40 до 69 лет.

В настоящее время ведущей признана биопсихосоциальная модель

Таблица 1
Распределение обследованных больных по полу и возрасту*

Возрастная группа, лет	Женщины	Мужчины	Оба пола
18–44	28 (43,8%)	19 (44,2%)	47 (43,9%)
45–59	21 (32,8%)	15 (34,9%)	36 (33,7%)
60–75	15 (23,4%)	9 (20,9%)	24 (22,4%)
Всего	64	43	107

Примечание: * — в соответствии с возрастной классификацией ВОЗ.

Таблица 2
Место проживания обследованных пациентов

Место проживания	Женщины	Мужчины	Оба пола
Сельская местность	56 (87,5%)	34 (79%)	90 (84,7%)
Город	8 (12,5%)	9 (21%)	17 (15,9%)

боли в спине. Согласно ей факторы, имеющие на первый взгляд незначительное влияние на возникновение болевого синдрома, взаимодействуя с другими факторами риска, могут способствовать развитию хронической боли в спине. К таким незначительным факторам риска относятся негативные ожидания в отношении боли и ее лечения, эмоциональные реакции, болевое поведение, представления о взаимосвязи между болью, здоровьем, работой и общественной жизнью [3].

Основной жалобой многих пациентов с дорсопатией поясничной локализации является боль в положении сидя. В настоящее время проведено незначительное число исследований, посвященных влиянию позиционирования при сидении на позвоночник. Возможно, дальнейшие клинические исследования сформируют более полные представления о различной нагрузке на позвоночник при сидении в зависимости от принятой позы и конфигурации мебели, что позволит снизить провоцирование болевого синдрома [8].

Целью нашего исследования являлось определение эффективности терапии дорсопатий. Исследование проводилось у больных, находившихся на стационарном лечении. Применялись методы наблюдения и клинко-инструментального обследования.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе специализированных неврологических отделений многопрофильного стационара. Основным критерием включения в исследование было наличие у пациента регионарного болевого синдрома. В исследование были включены 107 человек, из них 64 женщины (60%) и 43 мужчины (40%). Средний возраст пациентов для женщин составил $46,0 \pm 1,6$ года, для мужчин — $44,0 \pm 2,1$ года.

Каждому пациенту был выполнен комплекс клинко-инструментальных методов обследования, результаты которого заносили в специально разработанную индивидуальную карту пациента.

Клиническая часть включала оценку соматического профиля пациентов и неврологического статуса с определением глубоких и поверхностных рефлексов, симптомов натяжения нервных стволов, оценки состояния тонуса паравертебральных мышц, нарушения поверхностной чувствительности с определением их границ, пальпации паравертебральных точек и перкуссии остистых отростков позвонков для определения локализации болевого синдрома. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале боли.

Инструментальная часть включала также проведение нейровизуализационного исследования — магнит-

норезонансной, реже рентгеновской компьютерной томографии, которое по показаниям дополняли электро-нейромиографическим исследованием.

При анализе места жительства пациентов было установлено, что дорсопатии встречались чаще у больных, проживающих в сельской местности.

Результаты

У 83,7% мужчин (36 больных) и 85,9% женщин (55 пациенток) дорсопатия локализовалась в пояснично-крестцовой области, у остальных пациентов имела место дорсопатия шейной локализации.

Во время опроса и при осмотре наиболее частыми жалобами при поражении шейного отдела были головные боли и шум в ушах, а при поражении поясничного отдела — иррадиация боли по задне-наружной поверхности нижней конечности (обеих или одной без статистических различий в отношении стороны латерализации) и функциональный блок.

При неврологическом обследовании наиболее часто у пациентов выявлялись: ограничение подвижности в соответствующем отделе позвоночника; напряжение прямых мышц спины и длинных мышц шеи; локальная болезненность при пальпации паравертебральных точек и перкуссии остистых отростков позвонков, зачастую соответствующая зоне регионарного болевого синдрома, отмечаемая пациентами

Таблица 3
Результаты нейровизуализационного исследования отделов позвоночника

	Шейный отдел	Грудной отдел	Поясничный отдел	Итого
Изолированная протрузия МПД	3	–	17	20
Изолированная грыжа МПД	9	–	63	72
Протрузия МПД + грыжа МПД	13	–	12	25
Грыжа Шморля	–	8	5	13

субъективно; гипестезия (крайне редко гиперестезия) в зоне иннервации корешков спинного мозга, а также парестезии. Функциональный блок присутствовал у 22 мужчин и 17 женщин, парез мышц нижней (редко верхней) конечности разной степени выраженности — у 6 пациентов каждого пола.

Клинический диагноз дорсопатии был подтвержден инструментально: у 42,1 % (45) больных были выявлены протрузии межпозвоночных дисков (МПД), из них у 55,6 % (25) они сочетались с одной или несколькими грыжами. У 12,1 % (13) пациентов диагностическими находками явились грыжи Шморля, локализация которых не совпадала с зоной, характерной для болевого синдрома.

Из 50 обследованных в 86 % (92) случаев дорсопатия имела хроническое течение. Из них лечение в анамнезе получали 37 % (34) пациентов. В 62 % (57) случаев пациенты с хроническим болевым синдромом никогда не получали стационарного лечения, зачастую вовсе не обращались ранее за медицинской помощью, прибегая к лечению методами народной медицины. Причиной столь позднего обращения за специализированной помощью, по словам пациентов, явилось недоверие к проводимой терапии.

Обсуждение

Лечение дорсопатий остается на сегодняшний день актуальной проблемой. Использование наркотических анальгетиков для снятия боли стало весьма популярным в начале XXI века, но в последних руководствах рекомендовано отказаться от них в связи с возникающей зависимостью и другими неблагоприятными последствиями. В последних

исследованиях не обнаружено убедительных доказательств в пользу применения опиоидов при боли в спине. В связи с этим медицинское сообщество продолжает поиск эффективных препаратов для консервативного лечения, чтобы обеспечить лучшие результаты для пациентов, которые не подходят под критерии хирургического лечения или назначения наркотических анальгетиков [9].

Альтернативные методы лечения, такие как йога и поведенческие установки, не демонстрируют явную положительную динамику в сравнении с другими формами терапии и лечением нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) обеспечивая лишь небольшое улучшение состояния, почти такое же, как и при отсутствии лечения [11].

Другими вариантами лечения при дорсалгиях являются мануальная терапия и физиолечение. При этом мануальная терапия дает худшие результаты в сравнении с физиотерапией [14].

Среди наших пациентов в результате проведенного комплексного лечения, сочетавшего в себе применение медикаментозных и немедикаментозных методов, было отмечено значительное уменьшение болевого синдрома и восстановление двигательной активности у 38,3 % (41), уменьшение боли в состоянии покоя у 36,4 % (39), без эффекта в результате лечения остались 25,3 % (27) больных.

Наиболее часто используемыми группами препаратов были (по убыванию): НПВП, витамины группы В (как чередование инъекций отдельных витаминов, так и применение мультивитаминных комплексов), антихолинэстеразные препараты, миорелаксанты, трициклические антидепрессанты,

глюкокортикоиды (ГК), анальгетики, спазмолитики, антиагрегантные препараты, хондропротекторы.

Максимальную эффективность продемонстрировало комплексное лечение сочетанием препаратов групп НПВП, витаминов группы В, трициклических антидепрессантов.

При анализе результатов применения в схемах стационарного лечения дорсалгии противовоспалительных препаратов нами установлено, что применение НПВП дало положительный эффект в виде снижения болевого синдрома в 80,8 % из 101 случая, ГК — в 60,3 % из 68 случаев, причем эти пациенты получали в большинстве случаев комбинированную терапию ГК + НПВП.

Применение НПВП является стандартом лечения острой боли, а также входит в схему терапии хронической дорсалгии. Несмотря на длительную историю их применения, они по-прежнему остаются одним из наиболее часто используемых классов обезболивающих препаратов [1, 6, 10].

Клинический опыт применения НПВП и коксибов обширен. НПВП более эффективны, чем многие другие широко используемые анальгетики [7].

Кроме того, анестезиологическая лестница ВОЗ, которая поддерживает поэтапный подход к применению обезболивающих средств из различных анальгетических групп нарастающим образом, включает парацетамол и другие НПВП.

НПВП представляют собой вещества, обладающие противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием. Основным механизмом действия НПВП заключается в селективном и неселективном ингибировании фермента циклооксигеназы

(ЦОГ) и последующем снижении продукции простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Ингибирование ЦОГ-изофермента у некоторых НПВП дополняется заметным подавлением продукции интерлейкина-6 (ИЛ-6) и индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) [4, 5].

При назначении НПВП следует учитывать характер болевого синдрома. Например, их не следует назначать пациентам с нейропатической болью, на которых препараты данной группы не окажут ожидаемого анальгезирующего эффекта.

Выводы

В целом терапия дорсалгий остается трудно решаемой проблемой. Наше исследование подтверждает необходимость комплексного индивидуализированного подхода к лечению боли в спине и доказывает обоснованность включения в схемы лечения нестероидных противовоспалительных препаратов, которые по-прежнему демонстрируют высокую эффективность.

Список литературы

1. Алексеев В. В. Современные возможности терапии острых болевых синдромов // *Нервные болезни*. — 2012. № 4. — С. 21–25.
2. Ахмадов Т. З., Абусева Б. А., Манышева К. Б. Современные аспекты диагностики и лечения поясничных болей у подростков и юношей в регионе Северо-Восточного Кавказа // *Медицинский алфавит*. — Т. 2. № 17. — С. 29–32.
3. Данилов А. Б., Данилов А. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. — М., 2012.
4. Ковальчук В. В. Возможности повышения эффективности терапии пациентов с дорсалгиями // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2012. Т. 114. № 6. — С. 26–30.
5. Ковальчук В. В., Ефимов М. А. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости кратких курсов терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении пациентов с дорсалгиями // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2010. Т. 110. № 1. — С. 55–58.
6. Перегонцева Н. В., Дехнич С. Н., Хамцова Е. И. Значение стандартов диагностики и лечения для оптимизации качества медицинской помощи пациентам с дорсопатиями // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2011. № 2. — С. 169–172.
7. Шостак Н. А., Правдюк Н. Г. Дорсопатии — новый взгляд на проблему диагностики и лечения // *Современная ревматология*. — 2010. Т. 4. № 1. — С. 28–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2010-583.
8. Alamin T. F., Agarwal V., Zagel A., Qeli A. The effect of standing vs. variants of the seated position on lumbar intersegmental angulation and spacing: a radiographic study of 20 asymptomatic subjects // *Journal of Spine Surgery*. — 2018. Vol. 4 (3). — P. 509–515. DOI: 10.21037/jss.2018.08.03.
9. Bernet B. A., Peskura E. T., Meyer S. T. et al. The effects of hip-targeted physical therapy interventions on low back pain: A systematic review and meta-analysis // *Musculoskeletal Science and Practice*. — 2019. Vol. 39. — P. 91–100. DOI: 10.1016/j.msksp.2018.11.016.
10. Bushnell M. C., Case L. K., Ceko M. et al. Effect of environment on the long-term consequences of chronic pain // *Pain*. — 2015. Vol. 156. Suppl. 1. — P. 42–49. DOI: 0.1097/01.j.pain.0000460347.77341.bd.
11. Herrmann W. A., Geertsen M. S. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbo-sciatica: an analysis from a randomised, double-blind, multicenter, parallel-group study // *International Journal of Clinical Practice*. — 2009. Vol. 63 (11). — P. 1613–1621. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02187.
12. Vlayen J. W. S., Maher C. G., Wiech K. et al. Low back pain // *Nature reviews. Disease primers*. — 2018. Vol. 4 (1): 52. Published online 13.12.18. DOI: 10.1038/s41572-018-0052-1.

Дерматологи и ревматологи считают необходимым обеспечить непрерывность терапии и внесение дополнительных критериев инвалидности для пациентов с аутоиммунными заболеваниями

В рамках IX Всероссийского конгресса пациентов, прошедшего 4 декабря 2018 года., состоялся Круглый стол «Как изменить систему», посвященный ключевым проблемам лекарственного обеспечения людей с хроническими иммуноопосредованными заболеваниями. Медицинские эксперты и представители пациентских организаций обращают внимание органов государственной власти, широкой общественности и средств массовой информации на необходимость непрерывности терапии для этой группы пациентов.

Для достижения лучших результатов контроля над заболеванием терапия должна быть начата как можно раньше после постановки диагноза. Однако пациенты, страдающие воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и псориазом (без артрита), даже на поздних стадиях болезни часто не признаются инвалидами и не относятся к льготным категориям населения, имеющим приоритетное право на получение дорогостоящих лекарственных препаратов. Для решения данной ситуации необходимо провести анализ текущих критериев нетрудоспособности, установленных приказом Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н для пациентов с ВЗК и пациентов с псориазом (без артрита) при присвоении им статуса инвалида. Участники круглого стола считают, что необходимы экспертное обсуждение и внесение дополнительных критериев установления инвалидности у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями.

Второй аспект непрерывного доступа к лекарственным препаратам касается медико-социального переосвидетельствования пациентов с ВЗК и псориазом. У пациентов, получающих льготное лекарственное обеспечение, ожидаемо наблюдается

улучшение клинко-функционального статуса. Это приводит к тому, что при проведении очередной медико-социальной экспертизы им снимают статус инвалидности, и в результате они теряют доступ к необходимой им терапии, что приводит к возвращению болезни и ухудшению состояния здоровья. Участники круглого стола считают необходимым внести дополнения в порядок переосвидетельствования инвалидности у пациентов, получающих терапию, в целях непрерывности обеспечения стабильных пациентов препаратами и повышения качества оказания медицинской помощи. Также следует уделить особое внимание вопросам перехода пациентов из детского во взрослый возраст, чтобы обеспечить преемственность лечения и непрерывность получаемой лекарственной терапии.

«Необходимость внесения дополнительных критериев в медико-социальное освидетельствование пациентов с псориазом и ВЗК — один из наиболее актуальных вопросов, которые мы планируем адресовать медицинскому сообществу и ключевым ведомствам. От их решения зависит реализация прав пациентов на получение эффективного лечения и снижение инвалидизации пациентов детского и трудоспособного возраста», — отмечает Олеся Мишина, президент Межрегиональной благотворительной общественной организации «Кожные и аллергические болезни».

¹Исключение составляют пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, имеющие статус «ребенок-инвалид» и пациенты с тяжелыми формами псориаза со значительно выраженными нарушениями функций организма, не контролируемые иммуносупрессивными препаратами.

Лечение предменструального синдрома и предменструальных дисфорических расстройств комбинированными оральными контрацептивами

К. Б. Логинова, к. м. н.¹

Г. М. Дюкова, д. м. н., проф.²

Ю. Э. Доброхотова, д. м. н., проф.¹



К. Б. Логинова



Г. М. Дюкова



Ю. Э. Доброхотова

¹Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

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

Treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorders with combined oral contraceptives

K. B. Loginova, G. M. Dyukova, Yu. E. Dobrokhotova

Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность комбинированного ораль­ного контрацептива (КОК), содержащего дроспиренон, в лечении пред­менструального синдрома (ПМС) и предменструальных дисфорических расстройств (ПМДР). Материалы и методы: 78 женщинам репродуктив­ного периода проведены комплексное обследование и лечение ПМС и ПМДР КОК, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Результаты исследования: анализ дневников регистрации ежедневных проблем (ДРЕП) за два месяца до лечения выявил наличие ПМС средней степени тяжести у 40 пациенток (I группа) и ПМС тяжелой степени — ПМДР у 38 женщин (II группа). Пациентки из II группы были достоверно старше женщин I группы. После трех месяцев терапии КОК в обеих группах отмечено статистически значимое уменьшение болевых син­дромов, улучшение сна, увеличение продуктивности на работе, дома, учебе и уменьшение проблем с окружающими. Через шесть месяцев терапии КОК значимые улучшения произошли в психоэмоциональных проявлениях ПМС (трудности концентрации, эмоциональной лабильно­сти, гнев, раздражение, депрессия), а также в отношении физических симптомов (нагрубание и отечность молочных желез). Заключение: гормональные контрацептивы, содержащие дроспиренон, обладают не только хорошим контрацептивным эффектом, но и могут исполь­зоваться для лечения ПМС и наиболее тяжелой его формы — ПМДР.

Ключевые слова: предменструальный синдром (ПМС), предменстру­альные дисфорические расстройства (ПМДР), дневник регистрации ежедневных проблем (ДРЕП), лечение, комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Summary

The aim of the study is to evaluate effec­ tiveness of the OC containing drospirenone for PMS and PMDD treatment. Materials and methods. 78 women of reproductive period underwent a complex examination and PMS and PMDD treatment with OC containing 20 mcg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. Results of the study. Analysis of the daily record of severity of problems (DRSP) for 2 months prior treatment showed the presence of moderate PMS in 40 patients (Group I) and severe PMS — PMDD in 38 women (Group II). Group II patients were credibly older than those in Group I. After three months of OC therapy both groups showed a statisti­ cally significant reduction in pain syndromes, improved sleep, increased productivity at work, at home, at school and reduced constraints with others. After 6 months of therapy, significant improvements occurred in the psycho-emotional manifestations of PMS (difficulty in concentration, emo­ tional lability, anger, irritation, depression), as well as in physical symptoms (breast tenderness, swelling). Conclusion. Hormonal contraceptives con­ taining drospirenone introduce not only a good contraceptive effect, but can also be used for treatment of both PMS and its most severe form PMDD.

Key words: premenstrual syndrome (PMS), premenstrual dysphoric disorder (PMDD), daily record of severity of problems (DRSP), treatment, oral contraceptive (OC).

Существование клинически значимых симптомов ПМС известно с древности. Еще в 1847 году врач Ernst F. von Feuchtersleben писал: «Менструации у чувствительных жен­щин почти всегда сопровождаются душевным беспокойством, раздражительностью и унынием». В 1931 году Frank R. пред­ложил термин «предменструальное напряжение», а в 1953 году Green и Dalton — «предменструальный синдром».

В настоящее время согласно Монреальскому консенсу­су (2011) ПМС — изменения, происходящие в организме женщин в лютеиновую фазу как в соматической, так и пси­хической сферах. Таким образом, ПМС — это циклический

симптомокомплекс, который может влиять на эмоциональное и физическое благополучие женщин, снижать работоспо­собность и нарушать качество жизни [1, 2].

В 2007 году коллегия акушеров-гинекологов Велико­британии выделила три степени тяжести ПМС (RCOG):

- *легкая степень* — не нарушает качества жизни;
- *средняя степень* — изменения могут вмешиваться в лич­ную, социальную и профессиональную жизнь, но жен­щина может самостоятельно контролировать состояние;
- *тяжелая* — с выраженными эмоционально-аффек­тивными расстройствами, нарушающими качество

жизни, — предменструально-дисфорические расстройства (ПМДР) [3].

Распространенность ПМС среди женщин репродуктивного периода достигает 90%, а тяжелая форма ПМС, то есть ПМДР, встречается от 3–8 до 20% случаев [4, 5, 6].

Основа диагноза — циклический характер появления патологических симптомов. Установлению диагноза помогает ведение дневника-опросника в течение менструального цикла, в котором ежедневно отмечаются основные патологические симптомы. Следует учитывать, что в предменструальные дни ухудшается течение большинства имеющихся хронических заболеваний, что нередко ошибочно расценивается как ПМС или ПМДР.

В основе развития ПМС лежит индивидуальная чувствительность нейропептидов и нейромедиаторов к колебаниям уровней половых стероидных гормонов овуляторного менструального цикла, поэтому для терапии ПМС используются препараты, блокирующие овуляцию и нивелирующие колебание уровня гормонов — комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Одним из представителей КОК, зарегистрированным FDA в 2006 году для лечения ПМС, является препарат, содержащий 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола в режиме 24/4. Дроспиренон — это первый синтетический прогестин, являющийся аналогом спиронолактона, обладающий антиминералокортикоидными, антиандрогенными свойствами, за счет которых эффективно снижается выраженность не только симптомов ПМС, но и акне, гирсутизма, себореи [7]. Pearlstein T. B. в контролируемом рандомизированном исследовании показал клиническую эффективность КОК, содержащих дроспиренон, при лечении эмоциональных и физических симптомов, ассоциированных с ПМДР [8].

Цель исследования: оценить эффективность препарата, содержащего дроспиренон, в лечении ПМС и ПМДР.

Материалы и методы

На базе кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова и кафедры неврологии Сеченовского университета 78 женщинам репродуктивного периода, пришедшим на прием к гинекологу-эндокринологу по различным вопросам, проведены комплексное обследование и лечение ПМС и ПМДР КОК, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона.

Критерии включения: регулярный менструальный цикл, наличие ПМС, отсутствие соматических заболеваний, необходимость в контрацепции.

Критерии исключения: наличие нервно-психических заболеваний, курение (для женщин старше 35 лет), наличие тромбозов в анамнезе или в момент обследования, прием КОК или психотропных препаратов за шесть месяцев до включения в группу.

Дизайн исследования

- *I этап* (78 пациенток): заполнение анкеты, содержащей вопросы о наличии ПМС и ПМДР; объяснение техники ведения дневника регистрации ежедневных проблем (ДРЕП); регистрация социodemографических данных и данных анамнеза; анализ двухмесячных ДРЕП; разделение на группы ПМС средней степени тяжести (40 человек) и ПМДР (38 человек).
- *II этап:* клинико-лабораторные и инструментальные исследования женщин, включающие общеклинические и биохимические исследования (определение функции печени, поджелудочной железы, почек, липидограммы, микроэлементов); гемостазиограмма; определение гормонов (пролактин, ЛГ, ФСГ, ТТГ, E₂) и катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин и серотонин) в сыворотке крови; исследование онкоцитологии шейки матки; УЗИ ЩЖ, МЖ, органов МТ, маммография (при необходимости).
- *III этап:* назначение КОК, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (дроспиренон), в циклическом режиме 24/4.

- *IV этап* (через три месяца приема КОК): анализ ДРЕП; осмотр общеклинический; при необходимости УЗИ органов малого таза.
- *V этап* (через шесть месяцев приема КОК): анализ ДРЕП; общеклинический осмотр; дальнейшие рекомендации.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования

Анализ ДРЕП за два месяца до лечения выявил наличие ПМС средней степени тяжести у 40 пациенток (I группа) и ПМС тяжелой степени — ПМДР у 38 женщин (II группа).

Социodemографические данные представлены в табл. 1. Как следует из таблицы, возраст исследованных женщин был от 23 до 36 лет, средний возраст составил 31,2 года. Пациентки из группы с ПМДР были достоверно старше женщин из группы с ПМС. 73% женщин были замужем, 96% жили регулярной половой жизнью и нуждались в контрацепции, 92% имели высшее образование, менархе наступило у всех своевременно с 11–14 лет, менструальный цикл регулярный, с умеренной кровопотерей (табл. 1).

При анализе ДРЕП средний балл проявлений признаков ПМС в предменструальный период во всей группе составлял $50,6 \pm 15,7$ балла; у пациенток I группы — $44,2 \pm 13,9$ балла, у пациенток II группы (ПМДР) — $57,6 \pm 14,7$ балла (разница достоверна) (табл. 2).

Наиболее беспокоящими симптомами ПМС в рассматриваемых группах были ощущения эмоциональной лабильности, гнева и раздражения, депрессии, трудности с концентрацией, наличие проблем с окружающими, нарушение эффективности и продуктивности на работе, дома, в учебе, изменения аппетита, а также наличие физических симптомов в виде отеков молочных желез, общей отечности, более различной локализации.

После трех месяцев лечения отмечалось статистически значимое уменьшение более различных локализаций,

Таблица 1
Характеристика обследованных женщин

Признаки	Всего (N = 78)		I группа (N = 40)	II группа (N = 38)	p
Возраст	Средний возраст	31,2 ± 5,3	29,4 ± 5,2*	33,7 ± 4,1*	0,0001
	15–24	8 (10,3%)	8 (20%)*	0	0,0008
	25–34	47 (60,3%)	26 (65%)*	21 (55,3%)*	
	Старше 35	23 (29,5%)	6 (15%)*	17 (44,7%)*	
Образование (%)	Незаконченное высшее	6 (7,6%)	6 (15%)		0,0154
	Высшее	72 (92,3%)	34 (85%)*	38 (100%)*	
Семейное положение (%)	Замужем	57 (73%)	33 (82,5%)	37 (97,3%)	0,2974
	Не замужем	21 (27%)	7 (17,5%)	2,7 (1)	
Половая жизнь	Да	75 (96%)	39 (97,5%)	36 (95%)	0,4963
	Нет	3 (4%)	1 (2,5%)	2 (5%)	
ИМТ	22,1 ± 2,0		22,4 ± 2,7	21,8 ± 2,8	0,3390
Возраст менархе	12,9 ± 0,9		12,8 ± 1,7	13 ± 1,5	0,6583
Менструальный цикл	26,8 ± 2,3		25,9 ± 1,9	24,7 ± 3,2	0,0426
Длительность кровотечения	5,2 ± 1,7		5,6 ± 2,1	4,9 ± 1,5	0,0730

Таблица 2
Количество баллов ДРЕП во всех группах больных и в выделенных подгруппах

Всего	Всего (N = 78)	I группа (N = 40)	II группа (N = 38)	P (Стьюдент)	P (Манн-Уитни)
Баллы 1 фазы	14,6 ± 3	14,0 ± 2,4	15,3 ± 3,5	0,0543	0,1209
Баллы 2 фазы	50,6 ± 15,7	44,2 ± 13,9*	57,6 ± 14,7*	0,0001	0,0002

изменений в аппетите, количества проблем с окружающими, нарушений сна, увеличение продуктивности на работе, дома, и в учебе.

Через шесть месяцев терапии КОК психоэмоциональные симптомы регрессировали, эффективность лечения достигла 50 %, а физические симптомы ПМС, такие как масталгия, купировались на 76 % (табл. 3).

Многочисленными исследованиями показана высокая степень распространенности ПМС среди женщин репродуктивного периода (до 95 %), а от ПМС средней степени тяжести и ПМДР, по данным Halbreich U., страдают до 20 % женщин репродуктивного периода [4]. ПМС характеризуется комплексом психоэмоциональных и физических симптомов, которые ежемесячно повторяются, и тяжесть которых при отсутствии терапии со временем усугубляется, что несет за собой значительные эмоциональные потрясения и финансовые потери. Так, например, L. F. Heinemann (2010) по-

казал, что наличие ПМДР снижает эффективность и продуктивность профессиональной деятельности, более восьми часов прогулов ежемесячно связаны с симптомами ПМС [10].

Высокая частота встречаемости ПМС у женщин репродуктивного периода, ежемесячно повторяющиеся симптомы ПМС и ПМДР, снижающие качество жизни женщин, определяют необходимость своевременной коррекции данного состояния. Цель терапии ПМС — облегчить предменструальные аффективные и соматические симптомы. Факторы, которые необходимо учитывать при назначении терапии, включают тяжесть симптомов, наличие или отсутствие необходимости в контрацепции, сопутствующие заболевания, предпочтения в лечении. Наиболее изучаемыми методами лечения ПМС являются коррекция нейромедиаторной или нейростероидной дисрегуляции с помощью антидепрессантов или устранение гормональных коле-

баний путем подавления овуляции. В исследовании для лечения ПМС и ПМДР мы назначали КОК, содержащий дроспиренон в циклическом режиме для оценки эффективности препарата.

Статистический анализ социодемографических показателей женщин, обратившихся на прием к гинекологу по поводу различных вопросов с ПМС средней степени и ПМДР, показал, что женщины с ПМДР — более старшего возраста, все имеют высшее образование. Через три месяца терапии КОК в обеих группах отмечено статистически значимое уменьшение болевых синдромов, улучшение сна, увеличение продуктивности на работе, дома, в учебе, а также уменьшение проблем с окружающими. Наибольший эффект терапии отразился в уменьшении проблем с окружающими, очевидно, обусловленном улучшением общефизического состояния. После шести месяцев терапии КОК значимые улучшения произошли в психоэмоциональных

Таблица 3
Наиболее часто встречающиеся признаки ПМС (%) до и после 3 и 6 месяцев лечения

Признаки	До лечения (100%)	3 месяца КОК (эффект, %)	6 месяцев КОК (эффект, %)	Р после 3 месяцев	Р после 6 месяцев
Депрессия	38	33 (86,8)	19 (50,0)*	0,2430	0,0002
Гнев, раздражение	42	36 (85,7)	20 (53,0)*	0,1720	< 0,0001
Эмоциональная лабильность	45	38 (84,4)	21 (52,0)*	0,1190	< 0,0001
Тревога, напряжение	32	30 (93,8)	18 (44,0)*	0,6120	< 0,0001
Трудности концентрации	35	33 (94,3)	17 (52,0)*	0,6140	< 0,0001
Снижение интереса	8	6 (75,0)	4 (50,0)	0,5780	0,2829
Усталость, недостаток энергии	23	18 (78,3)	13 (56,4)	0,2323	0,0258
Изменения сна (сонливость, бессонница)	27	14 (51,9)*	8 (29,6)*	0,0054	0,0001
Отечность молочных желез	73	68 (93,2)	25 (34,2) *	0,2510	< 0,0001
Боль различной локализации	65	42 (84,0)*	18 (27,7)*	0,0417	< 0,0001
Изменение аппетита	50	36 (72,0)*	25 (50,0)*	0,0052	< 0,0001
Потеря контроля	4	3 (75,0)	2 (50,0)*	0,7490	0,0001
Наличие проблем с окружающими	44	31 (70,5)*	14 (31,8)*	0,0081	< 0,0001
Проблемы с социализацией	8	7 (13,0)	4 (50,0)	0,7744	0,2829
Нарушение эффективности и продуктивности на работе, дома, в учебе	45	32 (71,1)*	22 (48,9)*	0,0082	< 0,0001

Примечание: * — достоверность различий на фоне лечения считалась от фоновых показателей.

проявлениях ПМС (трудности концентрации, эмоциональная лабильность, гнев, раздражение, депрессия), а также в отношении физических симптомов (нагрубание и отечность молочных желез).

Полученные данные сочетаются с данными Кохрановского обзора по эффективности использования КОК, содержащим дроспиренон, по сравнению с плацебо в течение трех месяцев терапии: были показаны улучшения в производительности на работе и дома, а также в социализации [11]. Кроме того, наше исследование показало дальнейшую эффективность терапии КОК, содержащим дроспиренон, в течение шести месяцев, улучшение психоэмоциональных проявлений ПМС и ПМДР, выражающееся в снижении проявлений психоэмоциональных и физических симптомов ПМС до 70 % по сравнению с результатом терапии после трех месяцев лечения (25 %), что подтверждает терапевтические возможности КОК, содержащего дроспиренон, в отношении лечения наиболее тяжелой формы ПМС — ПМДР для купирования психоэмоциональных

симптомов. В литературе имеется работа, сравнивающая в терапии ПМС КОК, содержащий дроспиренон, и дезогестрел, в которой показано, что содержащий КОК дроспиренон более эффективен в лечении симптомов тревоги при ПМС, чем дезогестрел [12].

Гормональные контрацептивы, содержащие дроспиренон, обладают не только хорошим контрацептивным эффектом, надежно предохраняющим от нежелательной беременности, а также могут использоваться для лечения ПМС и наиболее тяжелой его формы — ПМДР.

Список литературы

1. O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPM Montreal consensus. Arch Womens Ment Health 2011; 14: 13–21.
2. ACOG practice bulletin No. 15: Premenstrual syndrome. Int J Gynecol Obstet 2000: 1–9.
3. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Premenstrual Syndrome. Management. Green-Top Guidelines 48. RCOG Press, 2007. See www.rcog.org.uk/guidelines (last accessed 1 April 2012).
4. Halbreich U. The diagnosis of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric

disorder — clinical procedures and research perspectives. Gynecol Endocrinol. 2004 Dec; 19 (6): 320–34.

5. Ледина А. В., Прилепская В. Н., Акимкин В. Г. предменструальный синдром: распространенность и основные проявления (результаты эпидемиологического исследования). Журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика». № 2. 2014.
6. Доброхотова Ю. Э., Дюкова Г. М., Логинова К. Б. Распространенность предменструального синдрома в популяции женщин России. Эпидемиологическое исследование // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2011. — (2); 182.
7. Krattenmacher R. Drospirenon; pharmacology and pharmacokinetics of unique progestagen. Contraception 2000; 62 (1); 29–38.
8. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenon — containing oral contraceptive formulation. Contraception 2005; 72 (6); 414–21. DOI:10.1016/j.contraception.2005.08.021.
9. A. J. Heinemann, Thai Do Minh, Anna Filonenko et al. Explorative evaluation of the impact of severe premenstrual disorders on work absenteeism and productivity // Women's Health Issues 20 (2010) 58–65.
10. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 2: CD 006586. doi: 10.1002/14651858.CD 006586.pub4.
11. Wichianpitaya J, Taneeapanichskul S. A comparative efficacy of low dose combined oral contraceptives containing desogestrel and drospirenone in premenstrual symptoms. Obstet Gynecol Int 2013; 2013: 487143. doi: 10.1155/2013/487143.



Физические и психические механизмы электроакупунктуры при хронической мигрени

В. Г. Зилов, д.м.н., проф.²
М. И. Сафонов, к.м.н., ассистент²
М. В. Наприенко, д.м.н., проф.^{1,2}
Л. В. Смекалкина, д.м.н., проф.²

¹ООО «ЦЕФАЛГОЛОГ» — Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика А. Вейна, г. Москва

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

Physical and psychic electroacupuncture mechanisms for chronic migraine

V. G. Zilov, M. I. Safonov, M. V. Naprienko, L. V. Smekalkina

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

Резюме

Целью данного исследования являлись изучение патофизиологических особенностей развития хронической мигрени с позиции современной рефлексотерапии и оценка эффективности электроакупунктуры в лечении хронической мигрени с учетом данных рефлексодиагностики. Для изучения механизмов действия электротерапии проведено рандомизированное исследование влияния электроакупунктуры на психофизиологическое состояние 40 пациентов в возрасте от 18 до 63 лет с диагнозом «хроническая мигрень». Исследования показали, что через четыре недели терапии в основной группе пациентов с сочетанным применением электроакупунктуры и Топирамата регресс частоты головной боли достоверно отличался от показателей пациентов контрольной группы со стандартным лечением. Преимущества сочетанного воздействия электроакупунктуры с традиционным лечением обусловлены взаимным потенцированием эффектов действия данных методов на различные звенья патогенеза хронической мигрени, в основе которых лежит сложный нейрогуморальный механизм. Стимуляция продукции эндогенных опиоподобных веществ при электроакупунктурном воздействии способствовала усилению анальгезирующего и седативного эффекта, что оптимизировало механизмы психического реагирования пациента с хронической головной болью. Результаты исследования показали, что электроакупунктура является эффективным рефлексотерапевтическим методом, дополняющим фармакотерапию, который целесообразно назначить для комплексного лечения пациентов с хронической мигренью.

Ключевые слова: хроническая мигрень, рефлексотерапия, электроакупунктура.

Summary

Pathophysiological peculiarities of chronic migraine from viewpoint of contemporary reflexotherapy and effectiveness of electroacupuncture in the complex treatment of chronic migraine were the goal of present investigation. The randomized control study where electroacupuncture effects on psychophysiological state of 40 chronic migraine patients aged 18 to 63 years was performed. The regression of the frequency of the headache was found to be less, in the main group where electroacupuncture was combined with Topiramate in comparison with group of standard therapy. Intensification of analgesic and sedative effects due to production of endogenous opioid substances after electroacupuncture stimulation let to optimize psychic mechanisms of reaction patients suffering from chronic migraine. Data obtained let to suggest that electroacupuncture as a method of reflexotherapy can be effective supplement to pharmacotherapy in complex treatment patients with chronic migraine.

Key words: chronic migraine, reflexotherapy, electroacupuncture.



М. И. Сафонов



М. В. Наприенко



Л. В. Смекалкина

За более чем пятидесятилетнее применение электротерапии в медицинской практике накоплено множество данных о ее эффективности при различных видах острых и хронических болевых синдромах [1]. В рамках немедикаментозного обезболивания широкое распространение получили методы пенетрирующей электроакупунктуры (ЭАП), чрезкожной электронейростимуляции и динамической электронейростимуляции. Большой опыт в ис-

пользовании данных методик имеется не только в терапии хронической боли, но и в коррекции сопутствующих данной патологии расстройств [2]. Доказано, что применение ЭАП способно оказывать тормозящее влияние на центры ноцицепции и снижать общую корковую возбудимость [3].

Эффективность электростимуляции в терапии первичных форм эпизодической мигрени была продемонстрирована Б. И. Бруком [4, 5].

Актуальность лечения хронической мигрени (ХМ) данного заболевания обусловлена его широкой распространенностью. По данным эпидемиологических исследований, в России от хронической мигрени страдают порядка 7% населения [6, 7]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХМ находится на 19-м месте среди самых инвалидизирующих заболеваний. Особенно часто ХМ сопровождается лекарственным

злоупотреблением, что еще больше осложняет течение заболевания, приводит к выраженной дезадаптации пациентов, длительной потере трудоспособности и снижению качества жизни [8]. Общепринятым лечением пациентов с ХМ является фармакотерапия: назначают антидепрессанты, антиконвульсанты, неселективные β -блокаторы на период 5–6 месяцев [9]. Однако при катamnестических наблюдениях у 40–60% пациентов происходит рецидив ХМ [10].

Патогенез ХМ продолжает активно изучаться. Одно из центральных мест в современных исследованиях принадлежит изучению дисфункции центров антиноцицептивной системы, системы задних рогов спинного мозга, ретикулярной формации, зрительного бугра, лимбической системы, околоводопроводного серого вещества (ОСВ) [11, 12]. Существенное значение в патогенезе ХМ имеют нейрофизиологические феномены. Изучено влияние пароксизмальной активности головного мозга. По мнению исследователей, данный феномен способствует развитию гиперчувствительности тригемино-вазкулярной системы (ТВС). Снижение порога возбудимости сенсорных нейронов тройничного комплекса повышает их чувствительность к ноцицептивному раздражению, опосредованно влияя на мозговой кровоток [13]. Активно обсуждается роль генетических факторов в развитии ХМ [14].

Учитывая сложность и распространенность данного заболевания, ХМ нуждается не только в модернизации не только фармакотерапии, но и в разработке нового нелекарственного подхода, в частности, рефлексотерапевтического. Однако лечебные механизмы РТ при ХМ недостаточно изучены.

Методика исследования

В исследование включены 40 пациентов в возрасте от 18 до 63 лет с диагнозом ХМ, установленным на основании критериев диагностики Международной классификации головной боли третьего пересмотра (МКГБ-III [бета]). Из них 29 женщин (72,5%) и 11 мужчин (27,5%). В группу ЭАП включены 20 пациентов, в группу контроля — также 20.

Единая форма для клинической оценки состояния каждого больного включала: дневник головной боли (частота ХМ); визуально-аналоговую шкалу (интенсивность головной боли); опросник НИТ-6 (степень психофизической дезадаптации на фоне ХМ); вегетативный опросник А. М. Вейна (выраженность вегетативной дисфункции).

Рефлексодиагностика с целью выявления характерных черт ХМ проводилась перед рандомизацией пациентов. По результатам рефлексодиагностики составлен рефлексотерапевтический рецепт, стандартизированный для всех пациентов исследуемой группы, который не менялся на протяжении всего исследования.

Таким образом, с позиций рефлексодиагностики установлено, что в патогенез ХМ вовлечены биологически активные точки (БАТ) следующих систем: перикарда, печени, желудка, толстой кишки и мочевого пузыря. На основании данных рефлексодиагностики в рецептуру рефлексотерапии пациентов группы ЭАП включены БАТ, относящиеся к системам мочевого пузыря, желудка, перикарда и печени.

Проводилось иглоукалывание БАТ стерильными одноразовыми иглами производства компании Dong Bang Needle Inc. размером $0,3 \times 5,0$ мм, затем к игле подключался электрод. Электростимуляция проводилась при помощи шестиканального аппарата динамической электропунктуры «МнДЭП» производства ООО «ТРИМА».

Результаты и их обсуждение

Исследованиями установлено, что методом, достоверно ($p < 0,05$) и наиболее эффективно снижающим частоту ХМ, являлась ЭАП. Частота ХМ у пациентов данной группы была достоверно ($p < 0,05$) меньше в сравнении с контрольной группой на протяжении всего периода исследования. Достоверно ($p < 0,05$) снизилось количество употребляемых анальгетиков. Влияние ХМ на умственную и физическую активность пациентов данной группы было достоверно ($p < 0,05$) меньшим после курса ЭАП и в периоде катamnестических наблюдений. ЭАП достоверно ($p < 0,05$) повысила болевой порог пациентов. Однако не зафиксировано

достоверного влияния данного метода на интенсивность головной боли при ХМ. Степень вегетативной дисфункции была достоверно ($p < 0,05$) меньше после курса лечения, при катamnестических наблюдениях показатели потеряли достоверные различия до и после лечения в сравнении с контролем (табл. 1).

Анальгезирующий эффект рефлексотерапии позволяет связать его с блокированием ноцицептивной афферентации на уровне спинного мозга через эндогенную опиатную систему и высвобождение эндогенных опиатов (эндорфин, энкефалин и т.д.), ингибирование субстанции Р путем активации проекционных триггерных зон, то есть с ноцицептивной системой. Результаты исследования позволяют предполагать о воздействии ЭАП не только на уровне периферических антиноцицептивных систем, но и на уровне центров данной системы в головном мозге, что обуславливает продолжительный анальгезирующий эффект от курсовой ЭАП и подтверждается объективным повышением болевого порога у пациентов группы. ЭАП позволила снизить степень дезадаптирующего влияния ХМ на пациентов: показатели по опроснику НИТ-6 были достоверно ниже в группе ЭАП на протяжении всего срока наблюдений. Таким образом, в значительной степени регрессировали вегетативные проявления, сопровождающие ХМ. Синдром вегетативной дисфункции как и другие пароксизмальные состояния головного мозга, такие как тревожные, депрессивные расстройства и др., способен повышать возбудимость коры головного мозга, вызывая нейрофизиологические феномены. В свою очередь они являются дополнительным триггером дисфункции ТВС вследствие дополнительной активации сенсорных нейронов тройничного комплекса [13]. ЭАП, оказав в том числе модулирующее влияние на вегетативные центры, ликвидирует один из важнейших триггеров дисфункции ТВС, что достоверно снижает частоту ХМ.

Таким образом, доказано влияние ЭАП на ключевые звенья патогенеза ХМ: ЭАП устраняет дисфункцию НС и АНС, снижает степень центральной сенситизации и способствует регрессу коморбидных соматоформных расстройств и психической дезадаптации [15].

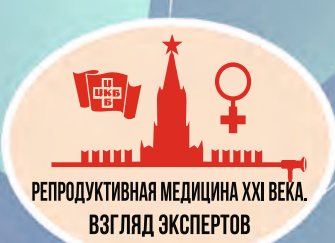
Таблица 1
Оценка основных результатов в группе ЭАП (n = 20) и группе контроля (n = 20)

Показатель	До лечения		4 недели		16 недель	
	ЭАП	Контроль	ЭАП	Контроль	ЭАП	Контроль
Частота ХМ (дн./мес.)	20,25 ± 1,97	20,800 ± 1,581	*Λ5,750 ± 0,633	*14,40 ± 1,254	*Λ6,250 ± 0,665	*9,00 ± 1,17
Интенсивность головной боли (баллы)	7,370 ± 0,291	7,000 ± 0,224	6,770 ± 0,389	6,780 ± 0,205	6,800 ± 0,308	6,700 ± 0,164
Количество анальгетиков (тб./мес.)	9,50 ± 0,64	9,90 ± 0,91	*Λ4,25 ± 0,75	*7,50 ± 1,05	*Λ4,25 ± 0,66	*5,000 ± 0,714
НПТ-6 (баллы)	63,00 ± 2,18	59,200 ± 2,482	*Λ50,750 ± 2,725	55,800 ± 2,349	*51,000 ± 2,988	*52,300 ± 2,292
Вегетативный опросник (баллы)	45,750 ± 2,579	47,500 ± 2,561	43,50 ± 1,20	46,000 ± 2,036	46,250 ± 1,297	*44,300 ± 1,947
Порог рефлекса НФР (мА)	5,100 ± 0,726	5,050 ± 0,771	—	—	*Λ6,640 ± 0,473	5,330 ± 0,777

Примечание: * — различия до и после лечения ($p < 0,05$); Λ — различия между группами ($p < 0,05$).

Список литературы

- Василенко А. М., Рявкин, С. Ю. ДЭНАС-Вертебра, очередной шаг чрескожной электростимуляции в поле доказательной медицины. Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК, 2012: 6, 3–8.
- Черныш И. М. и др. Влияние динамической электростимуляции на гомеостаз при лечении болевых синдромов // Рефлексотерапия № 1 (19).— 2007.— С. 64.
- Jiang Y. et al. Manipulation of and sustained effects on the human brain induced by different modalities of acupuncture: an fMRI study // PloS one.— 2013.— V. 8.— N 6.
- Василенко А. М. Концепция интегрального регуляторного континуума — основа современной теории рефлексотерапии. Рефлексотерапия. 2007, № 2 (20), с. 5–8.
- Брук Б. И. Оптимизация восстановительной коррекции функционального состояния пациентов с хроническими формами головной боли на основе результатов электропунктурной диагностики. Авт. дисс...к.м.н. Москва, 2008.— 25 с.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). (2013). Cephalalgia, 33 (9), pp. 629–808.
- Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G. and Steiner T. (2014). Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. Eur J Neurol, 21 (5), pp. 758–765.
- Есин О. Р., Наприенко М. В., Есин Р. Г. Мигрень: основные принципы лечения и профилактики // Научно-практический рецензируемый журнал «Клиницист», N 4, 2011: 10–16.
- Сафонов М. И., Наприенко М. В. Оценка эффективности нелекарственных методов в комплексном лечении хронической мигрени // Журнал «Лечение заболеваний нервной системы» 2016, № 1 (18): 45–50.
- Осипова В. В., Табеева Г. Р. Хроническая мигрень: клиническая характеристика, принципы диагностики и терапии // Врач.— 2007 (5): 24–26.
- Wang W. S., Tu W. Z., Cheng R. D., He R., Ruan L. H., Zhang L. & Lai Y. P. (2014). Electroacupuncture and A-317491 depress the transmission of pain on primary afferent mediated by the P2X3 receptor in rats with chronic neuropathic pain states. Journal of neuroscience research, 92 (12), 1703–1713.
- Kruit M. C., Launer L. J., Overbosch J., Van Buchem M. A. & Ferrari M. D. (2009) Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. Cephalalgia, 29 (3), 351–359.
- Bolay H., Reuter U., Dunn A. K., Huang Z., Boas D. A. & Moskowitz M. A. (2002). Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nature medicine, 8 (2), 136–142.
- L. G. Vijayaalakshmi. Genetics of Migraine-Review. J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 6 (12), 2014, 420–422.
- Зилов В. Г. Система традиционных немедикаментозных методов и средств поддержания здоровья человека. Нелекарственная медицина. 2003 № 1. С. 8–9.



**РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА.
ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТОВ**

Научно-практическая конференция «РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА. ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТОВ»

18 января 2019

**Место проведения: г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15,
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ**

Конференция проводится совместно с ведущими учеными, признанными авторитетами современной гинекологии при участии ведущих гинекологов-эндоскопистов, которые выступят с докладами по актуальным вопросам современной гинекологии и смежных разделов медицины и представят новейшие диагностические и лечебные технологии.

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО. Регистрация на сайте обязательна www.expodata.info

Оргкомитет: Тел.: (495) 617-36-43; (495) 617-36-44; Факс: (495) 617-36-79;
E-mail: expokomitet@gmail.com; Сайт: www.expodata.info



эксподата.инфо
образовательный портал



МедПроф
стандарт



Возможности антиоксидантной терапии в комплексной терапии дорсопатии с синдромом позвоночной артерии у пациентов молодого возраста

М. В. Путилина, д.м.н., проф.¹

Н. В. Теплова, д.м.н., зав. кафедрой¹

Д. В. Гришин, врач-невролог²

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

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Possibilities of antioxidant therapy in treatment of dorsopathy with vertebral artery syndrome in young patients

M. V. Putilina, N. V. Teplova, D. V. Grishin

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, City Clinical Hospital No. 15 n.a. O. M. Filatov; Moscow, Russia

Резюме

В настоящее время стратегию дифференцированного подхода к фармакотерапии боли целесообразно рассмотреть с учетом патогенетической роли оксидантного стресса. Возможность включения антиоксидантных препаратов в комплексную терапию позволяет улучшить качество жизни пациентов, уменьшить выраженность болевого синдрома и количество рецидивов острых приступов. Проведя анализ выбора и способов введения лекарственных препаратов этой группы, можно сделать вывод о высокой эффективности Мексидола.

Ключевые слова: дорсопатия, синдром позвоночной артерии, антиоксиданты, мексидол.

Summary

Currently, the strategy of a differentiated approach to the pharmacotherapy of pain should be considered taking into account the pathogenetic role of oxidative stress. The possibility of including antioxidant drugs in complex therapy can improve the quality of life of patients, reduce the severity of pain and the number of acute attacks. After analyzing the choice and methods of administration of drugs in this group, we can conclude that Mexidol is highly effective.

Key words: dorsopathy, vertebral artery syndrome, antioxidants, mexidol.

В настоящее время традиционная терапия дорсопатии с синдромом позвоночной артерии (ВСПА) представляет собой сборное представление врача о лекарственных средствах и методах немедикаментозного лечения (массаж, мануальная терапия, акупунктура, чрескожная электронейростимуляция, лазеротерапия и др.) без учета индивидуальных особенностей пациента. Эффективность некоторых методик, особенно лекарственных блокад, включающих глюкокортикоиды, местные анестетики, в большинстве случаев сомнительна с позиций доказательной медицины [1, 2]. Антиоксидантная терапия, как правило, проводится без установления причинно-следственных связей тяжести дорсопатии, развития у пациентов синдрома ПА и наличия у них объективной картины окислительного стресса [3, 4]. В то же время применение антиоксидантов при развитии ВСПА потенциально является одним из оптимальных методов пато-

генетической терапии. Целью данной работы явилось изучение влияния препарата Мексидол® (этилметилгидроксипироксидин сукцинат, ЭМГПС) на клинко-биохимические корреляции у пациентов молодого возраста с ВСПА.

Материалы и методы

Методом свободной выборки на базе неврологических отделений городской клинической больницы № 15 имени О. М. Филатова обследовано 90 человек в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст $47,1 \pm 2,6$ года), среди них мужчин 40% ($n = 36$, средний возраст $45,7 \pm 1,6$ года) и 60% женщин ($n = 54$, средний возраст $50,7 \pm 1,1$ года) с диагнозом «дорсопатия шейного отдела позвоночника с синдромом позвоночной артерии», хроническим рецидивирующим или персистирующим течением (давность обострения не более месяца). Выраженность болевого синдрома варьировала от умеренной (60%) до выраженной (40%), методом простой под-

борки пациенты были поделены на две группы: первая группа (основная, $n = 45$) принимала стандартную терапию, включающую в себя НПВС, анальгетики, миорелаксанты + лечение антиоксидантом Мексидол® 500 мг внутривенно капельно в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетки по 375 мг в сутки (по 1 таблетке 125 мг три раза в сутки) в течение 20 дней; пациенты второй группы ($n = 45$, группа сравнения) принимали стандартную терапию для лечения дорсопатии (анальгетики, НПВС, миорелаксанты). Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем пациентам проводилось клиническое неврологическое обследование, включавшееся в сборе жалоб, оценке анамнеза заболевания, исследовании неврологического статуса по стандартной методике. Исследовались функции черепных нервов, сухожильные и кожные рефлексы, мышечная сила и тонус, болевая чувствительность, общепринятые координа-

торные пробы, наличие или отсутствие симптомов раздражения мозговых оболочек. В исследование не включались больные с клинически значимыми заболеваниями почек, сердечно-сосудистой системы, печени, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астмой, стенозом позвоночного канала, болями в спине, обусловленными патологией органов брюшной полости и малого таза, онкологическими процессами.

Для верификации диагноза проводилось рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночного столба. Рентгенологические изменения шейного отдела позвоночника обнаружены у 90 (100%) пациентов, среди них унковертебральный артроз у 37 (41,1%), спондилоартроз у 42 (37,8%), спондилолистез у 15 (13,5%), подвывих по Ковачу у 6 (5,4%), аномалия Киммерли у 10 (9%), аномалия Арнольда-Киари у 4 (4,4%). Магнитнорезонансная томография шейного отдела позвоночного столба проводилась 50 пациентам (55,5%): у 100% зарегистрированы протрузии межпозвонковых дисков, у 36 пациентов (72%) имелись грыжи дисков на уровне CIV–CVII, в 18% случаев выявлено полисегментарное поражение позвоночного столба. Диагноз верифицирован по данным анамнеза, клиники и рентгенографии. Для оценки эффективности лечения использовались следующие шкалы: общего клинического впечатления, цервикобрахиалгии, вертебрального и плечелопаточного синдромов, качества жизни EUROQOL.

Для оценки окислительного стресса у пациентов при поступлении и в динамике проводились исследования свободно-радикальных процессов методом хемилюминесценции (ХЛ) при комнатной температуре на хемилюминометре SMARTLUM 5773 (Interoptika-S, Россия): определение антиперекисной активности плазмы (АПА), фагоцитарной активности исходных нейтрофилов, малонового диальдегида (МДА) в плазме крови.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica версии 6, (StatSoft, США). Для анализа различий количественных признаков в трех и более несвязанных группах использовался статистический критерий

Краскелла-Уоллиса ANOVA, в двух несвязанных группах применялся критерий Манна-Уитни. В качестве критерия достоверности использовался критерий χ^2 по Пирсону для сравнения частот качественного бинарного признака в двух несвязанных (независимых) группах наблюдений. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Самым частым субъективным проявлением синдрома ВСПА была головная боль, носившая четкий приступообразный характер, как правило, интенсивная, чаще распирающая, почти всегда пульсирующая. Другим ведущим симптомом было головокружение, чаще несистемного характера, обычно сопровождавшееся тошнотой, иногда рвотой, вегетативными расстройствами. Зрительные нарушения носили приступообразный характер, проявлялись фотопсиями (в виде сетки, пелены, тумана перед глазами). Кохлеарные симптомы выражались в периодическом шуме, звоне, ощущении заложенности в одном или обоих ушах. Синкопальные состояния наблюдались у 18 (20%) обследованных. Общую слабость, снижение трудоспособности, пониженный фон настроения, эмоциональную неустойчивость отмечали 81 пациент (90%). Другую группу жалоб составили вертебральные и периферические вертеброгенные симптомы: боли в разных отделах позвоночника, боли и парестезии в конечностях. 100% пациентов отмечали непостоянные боли в шейном отделе позвоночника. Болевой синдром характеризовался как хронический с периодическими обострениями. Все обследованные прослеживали связь болей в шее со статическими или динамическими нагрузками на шейный отдел позвоночника. Выявлена корреляция между цервикалгией и головными болями, несколько меньшая — с головокружениями. Во всех случаях головокружения, как правило, возникали приступообразно и обнаруживали отчетливую зависимость от движений в шейном отделе позвоночника. 25 пациентов (27,7%) предъявляли жалобы на приступообразно возникающие боли в области верхушки сердца, реже в III–IV межреберьях, иррадиирующие в левую руку или плечо. Некоторые боль-

ные ощущали сжатие, тяжесть, жжение, иногда нечеткое онемение за грудиной или слева по направлению к плечевому суставу. Боль, как правило, не была связана с физическим напряжением, но часто провоцировалась и усиливалась при психофизиологических нагрузках, изменении барометрического давления, температурного режима и др.

Неврологическое исследование, проведенное у всех больных, позволило выявить особенности клинической картины дорсопатии с синдромом позвоночной артерии: выявлена скудость или даже полное отсутствие объективной неврологической симптоматики. Горизонтальный нистагм в одну или обе стороны выявлен у 10 (22,2%) пациентов основной группы и у 8 (17,7%) пациентов в группе сравнения, элементы синдрома Горнера — у 3 (6,67%) пациентов в группе сравнения и у 2 (2,22%) пациентов основной группы. Оживление рефлексов с рук и ног наблюдалось у 12 (26,7%) пациентов основной группы и у 13 (28,9%) в группе сравнения, умеренное снижение рефлексов с рук — у 6 пациентов основной группы, анзорефлексия — у 5 пациентов основной группы и у 4 в группе сравнения. Оживление рефлексов с ног выявлено у 15 пациентов основной группы и у 10 в группе сравнения. Неустойчивость в позе Ромберга отмечалась у 100% пациентов в обеих группах. Клиника ВСПА укладывалась в общепринятую клиническую схему [5, 6]: I стадия — ангиодистоническая ($n = 20$ в основной группе и $n = 25$ в контрольной), II — ангиодистонически-ишемическая ($n = 20$ в контрольной и $n = 25$ — основная группа), III — ишемическая ($n = 0$). Среди мышечно-тонических синдромов преобладал синдром нижней косой мышцы у всех пациентов, синдром передней лестничной мышцы — у 45 пациентов основной группы и у 44 в группе сравнения, а также дистонические изменения трапецевидных и других мышц шеи и плечевого пояса. Болезненность при пальпации паравертебральных точек в шейном отделе позвоночника выявлена у всех пациентов. Болезненность при пальпации паравертебральных точек в грудном отделе позвоночника выявлена у 20 пациентов основной группы и у 23 группы сравнения. Частота проявлений синдрома

Таблица 1
Основные показатели клинических шкал до лечения

Показатели шкал	Группы	
	Основная	Сравнения
Шкала оценки цервикобрахиалгии	Me = 345,6 [LQ = 333,25; UQ = 357,95]	Me = 343,9 [LQ = 330,9; UQ = 362,9]
Шкала оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов	Me = 18,7 [LQ = 16,4; UQ = 21]	Me = 19,1 [LQ = 16,5; UQ = 21,7]
Тест Спилберга (реактивная тревожность)	Me = 39,2 [LQ = 37; UQ = 41,4]	Me = 39,24 [LQ = 36,54; UQ = 41,94]
Тест Спилберга (личностная тревожность)	Me = 49,5 [LQ = 47,2; UQ = 51,8]	Me = 48,6 [LQ = 46,1; UQ = 51,1]
Шкала нарушений сна	Me = 12,5 [LQ = 10,6; UQ = 14,4]	Me = 12,9 [LQ = 11,8; UQ = 14]
Шкала EUROQOL	Me = 7,4 [LQ = 7,2; UQ = 7,7]	Me = 7,6 [LQ = 7,4; UQ = 7,8]

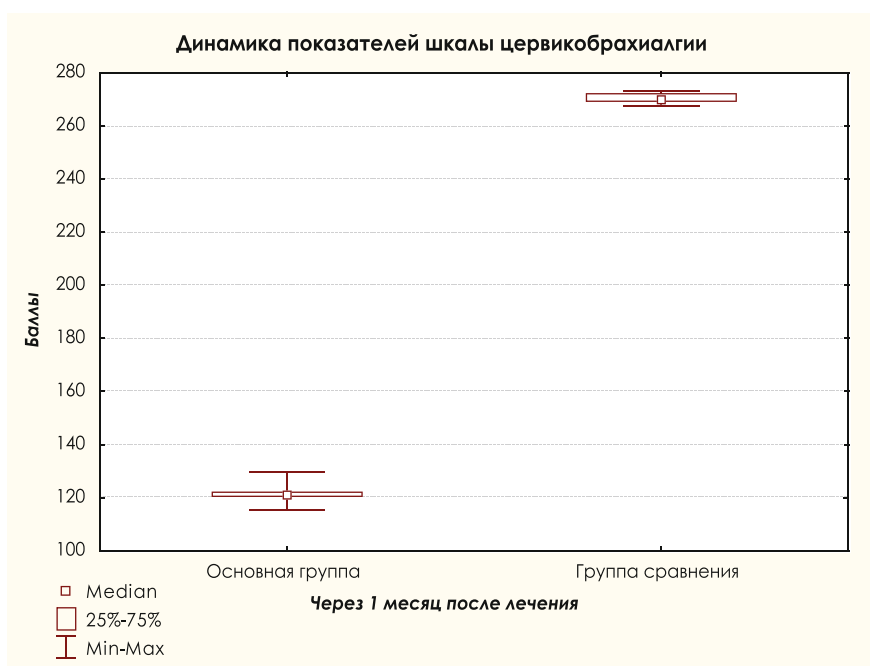


Рисунок 1. Динамика показателей шкалы цервикобрахиалгии через 1 месяц терапии.

ПА зависела от пола. Выявлено, что симптомы вертебробазиллярной недостаточности, признаки астенизации и различные вегетативные нарушения характернее для женщин. У женщин чаще встречались системные головокружения (в 1,9 раза), кохлеарные нарушения (в 2,4 раза), глазные симптомы (в 2,9 раза), общая слабость и сердцебиения (в 1,4 раза), боли в области сердца

(в 4,0 раза), нарушения сна (в 3,7 раза), нарушения аппетита (в 1,8 раза). Динамика показателей клинических шкал представлена в табл. 1, 2.

На фоне проводимой терапии через месяц общее количество больных в основной группе с головной болью уменьшилось, 5 пациентов продолжали жаловаться на головную боль, легкой степени выраженности. Через три ме-

сяца частота жалоб изменилась: у 10 пациентов появилась головная боль легкой степени выраженности. Через шесть месяцев 15 пациентов жаловались на головную боль легкой степени выраженности. В группе сравнения на фоне применения общеизвестных схем лечения количество жалоб пациентов через месяц после первого осмотра уменьшилось, но через более длительное время отмечалось ухудшения состояния пациентов в виде увеличения частоты предъявляемых жалоб на сильную или умеренную головную боль.

Анализ шкалы самооценки состояния при боли выявил тенденцию к более значительному уменьшению боли по сравнению с исходным уровнем. Через месяц такие показатели были выше, чем у пациентов группы сравнения (рис. 1). У больных с клиническими признаками рефлекторно-мышечного синдрома положительная динамика была более отчетлива, в то же время у пациентов с протрузией дисков клинический эффект антиоксидантной терапии появлялся позже, но сохранялся значительно дольше и был несколько выше. В то же время все объективные показатели были выше, чем в контрольной группе.

Таким образом, через 3 и 6 месяцев после первого осмотра у пациентов основной группы фиксировалась положительная динамика клинической симптоматики, что проявилось в уменьшении количества пациентов с характерными неврологическими синдромами и изменениями показателей основных клинических шкал (рис. 2, 3).

Общее количество больных, жаловавшихся на головокружение, как и в группе сравнения, уменьшилось через месяц после первого осмотра, произошло изменение акцентов в субъективной оценке тяжести этого симптома. Если до лечения основное количество пациентов расценивало головокружение как умеренное (40),

Таблица 2
Динамика показателей основных клинических шкал пациентов основной группы до и после лечения

Показатели шкал	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Шкала оценки цервикобрахиалгии	Me = 345,6 [LQ = 333,3; UQ = 357,9]	Me = 120,7* [LQ = 114,7; UQ = 126,7]	Me = 136,8* [LQ = 125,7; UQ = 147,9]	Me = 169,4* [LQ = 155,4; UQ = 178,4]
Шкала оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов	Me = 18,7 [LQ = 16,4; UQ = 21]	Me = 12,8* [LQ = 10,8; UQ = 14,8]	Me = 13,2* [LQ = 11,3; UQ = 15,1]	Me = 15,1* [LQ = 13,5; UQ = 16,7]

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями до лечения.

а остальные как тяжелое (5), то после курса терапии только 5 пациентов отмечали легкое несистемное головокружение и 6 — легкое системное головокружение (рис. 4). Через 3 и 6 месяцев частота жалоб не изменилась. Кохлеарные нарушения после лечения регрессировали у 15 пациентов, при этом шум в ушах сохранялся у 5 пациентов. Через три месяца частота жалоб не изменилась, через шесть месяцев жалобы на постоянный шум в ушах стали предъявлять 10 пациентов. Зрительные нарушения через месяц после первого осмотра регрессировали у всех пациентов, через три месяца у 5 пациентов появились жалобы на пелену перед глазами, через шесть месяцев данные жалобы у этих пациентов сохранились. После проведенного лечения через три месяца после первого осмотра не зарегистрировано ни одного пациента с синкопальными состояниями. В то же время через шесть месяцев такие состояния фиксировались у 5 пациентов.

Боли в различных отделах позвоночного столба и парестезии в конечностях исчезли почти у всех пациентов по сравнению с первичным осмотром, через три месяца боли в шейном отделе позвоночника фиксировались у 10 пациентов, через шесть — у 15.

Парестезии и боли в верхних конечностях исчезли у всех пациентов, но через шесть месяцев они вернулись к прежним характеристикам у 10 и 5 пациентов соответственно. Парестезии и боли в нижних конечностях также регрессировали почти у всех пациентов, через шесть месяцев у всех пациентов вернулись к исходному уровню (рис. 5).

В то же время необходимо отметить, что боли данной локализации не появились у тех пациентов, которые не жаловались на них до начала лечения, что можно расценить как профилактический эффект проведенной терапии. Особенно выраженная положительная динамика отмечалась в психоэмоциональной сфере: общая слабость и учащенное сердцебиение исчезли, нарушение сна в виде трудного засыпания отмечали только 10 пациентов через шесть месяцев после первого осмотра, до лечения 30 пациентов этой группы жаловались на бессонницу. Частое изменение настроения (дисфорию) фиксировали через 3 и 6 месяцев у 10 пациентов.



Рисунок 2. Динамика показателей шкалы цервикобрахиалгии через три месяца терапии.

У пациентов основной группы регистрировалась выраженная положительная динамика основных клинических показателей до и после лечения. Общемозговая симптоматика (головная боль, головокружение) до лечения регистрировалась у всех пациентов. Через месяц после первого осмотра головная боль регистрирова-

лась у 5 пациентов, головокружение — у 5, через три месяца — у 10, через шесть месяцев 15 пациентов имели данные симптомы, все отмечали меньшую выраженность их проявлений, чем до лечения (рис. 5).

Для оценки эмоциональных нарушений в исследованных группах пациентов использовались шкалы личностной



Рисунок 3. Динамика показателей шкалы цервикобрахиалгии через шесть месяцев терапии.

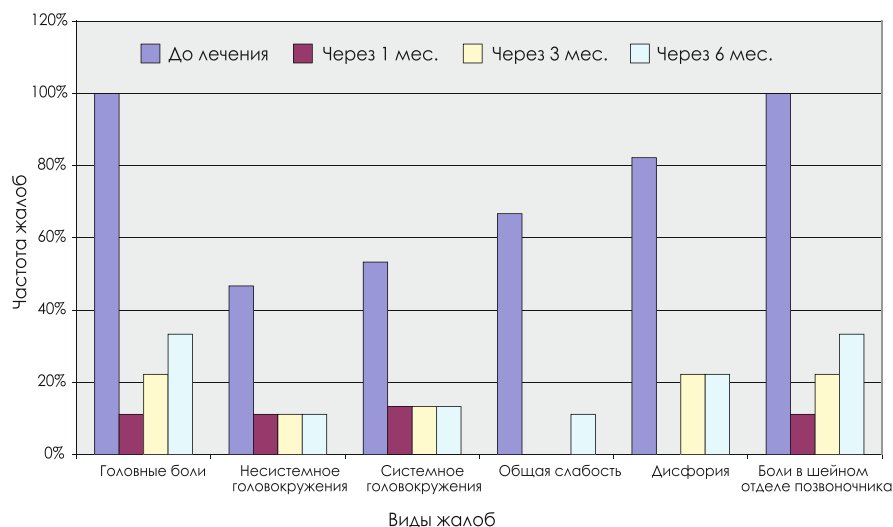


Рисунок 4. Динамика частоты предъявляемых жалоб у пациентов основной группы.

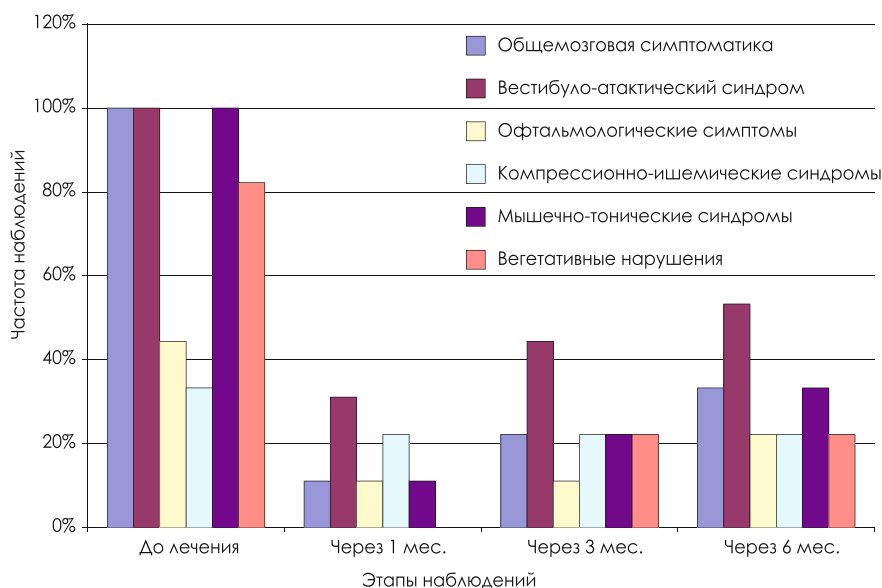


Рисунок 5. Динамика частоты проявлений клинических синдромов у пациентов основной группы до и после лечения.

и реактивной тревожности (Спилбергера) и качества сна (Вейна). У пациентов отмечался высокий удельный вес личностной тревоги, выразившийся во внутреннем волнении, тревоге и постоянном чувстве напряжения, беспокойства, отсутствия доверия к проводимому лечению. У пациентов с ВСПА

обнаруживалась тесная зависимость проявлений от основного заболевания. Все пациенты после терапии отмечали значительное улучшение, через три месяца 5 пациентов (11,1 %) отмечали незначительное ухудшение, через шесть месяцев прослеживалась та же закономерность. Тревожность в обеих

группах до лечения характеризовалась как умеренная (количество баллов от 39 до 49). Через месяц после первого осмотра в основной группе показатель личностной тревоги снизился до 24,6 балла, через три месяца остался неизменным, несколько возрос через шесть месяцев до 30,1 балла. После проведенного лечения с использованием Мексидола наблюдалась выраженная положительная динамика показателей по шкале Спилбергера. Важным компонентом лечения стало активное участие пациента, он становился партнером терапевтического процесса. Это послужило пусковым моментом для устранения психоэмоционального компонента болевого синдрома. Регресс симптомов тревоги отмечался сразу после окончания курса терапии. Эту закономерность можно проследить по значениям шкалам оценки качества жизни и общего клинического впечатления (табл. 3).

Сравнительная характеристика показателей эмоциональных нарушений пациентов в обеих группах представлена на рис. 6.

Всем больным при поступлении и в динамике проводились исследования свободно-радикальных процессов в крови. Использовалась методика исследования хемилюминесцентных (ХЛ) показателей антиперекисной активности плазмы (АПА), фагоцитарной активности исходных нейтрофилов, малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. В ходе исследования выявлена взаимосвязь между изменением клинических параметров у пациентов обеих групп и изменениями показателей генераций активных форм кислорода лейкоцитами, перекисного окисления липидов и антиперекисной активности.

Все исследованные показатели у пациентов группы сравнения после лечения увеличились, что свидетельствова-

Таблица 3
Динамика показателей эмоциональных нарушений пациентов основной группы до и после лечения

Показатели шкал	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Тест Спилбергера (реактивная тревожность)	39,2 ± 2,2	25,82 ± 5,9*	26,0 ± 2,3**	29,4 ± 1,2**
Тест Спилбергера (личностная тревожность)	49,5 ± 2,3	24,6 ± 6,1*	24,9 ± 3,8**	30,1 ± 3,6**
Шкала нарушений сна	12,9 ± 1,1	7,1 ± 0,9*	7,4 ± 0,7*	9,5 ± 1,1*
Шкала EUROQOL	7,4 ± 0,2	4,9 ± 0,3**	5,1 ± 0,1**	6,3 ± 0,2**
Шкала общего клинического впечатления	-1,0 ± 0,1	3,0 ± 0,5**	2,9 ± 0,4**	2,8 ± 0,3**

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями до лечения, ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями до лечения.

ло о прогрессировании ишемических процессов в головном мозге. У пациентов основной группы выявлена противоположная динамика. После проведенного курса терапии все показатели снизились. Увеличение стимулированной хемилюминесценции нейтрофилов и малонового диальдегида до лечения уменьшились до более низких показателей даже в сравнении со здоровыми людьми ($p < 0,05$) (рис. 7–9).

Показатель «спонтанная хемилюминесценция нейтрофилов» отражает исходное состояние метаболических процессов. Показатель «индуцированная хемилюминесценция нейтрофилов» отражает присутствие активных форм кислорода в биосистеме. Чем выше показатель, тем активнее протекают свободнорадикальные процессы. Следовательно, у пациентов группы сравнения своднорадикальные процессы протекают активнее, что свидетельствует о нарастании дисметаболических процессов, связанных с гипоксическим повреждением. В то же время у пациентов основной группы после лечения Мексидолом эти процессы стабилизировались и приблизились к нормальным показателям.

Длительная ишемия способствует истощению антиоксидантных систем и накоплению продуктов СПОЛ [8]. Активация СПОЛ стимулирует агрегацию и адгезию тромбоцитов посредством влияния на синтез тромбоксана и простагличина, ухудшая реологию крови. Поэтому степень активности СПОЛ у пациентов с ВСПА часто коррелирует с объемом и тяжестью поражения ишемизированной нервной ткани [9]. Это дает право рассматривать МДА плазмы как биохимический маркер неблагоприятного течения вертеброгенного поражения с последующим развитием хронической ишемии головного мозга [10]. По мере усугубления выраженности ишемии мозга происходит усиление активации ПОЛ, в то время как уровень антиоксидантной защиты снижается. Через три месяца на фоне резкого повышения окислительной активности уровень общей антиокислительной активности был незначительно снижен у пациентов группы сравнения. В дальнейшем прослеживаются более выраженные изменения: усугубление патологических и снижение компенсаторно-защитных

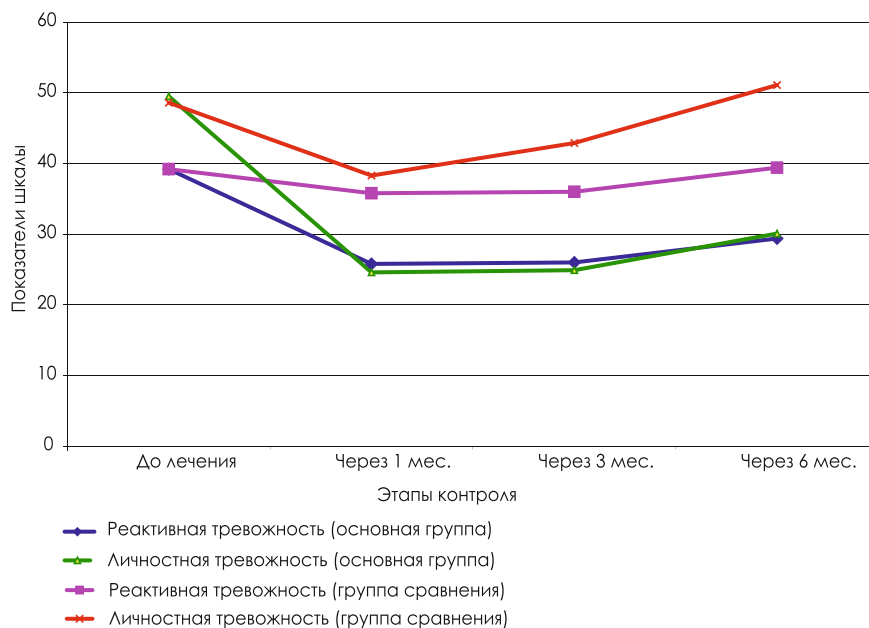


Рисунок 6. Сравнительная характеристика показателей теста Спилберга.



Рисунок 7. Показатели спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов у пациентов с дорсопатией с синдромом позвоночной артерии.

Примечание: $p < 0,05$.

процессов. Это свидетельствует о компенсаторных возможностях антиперекисной и антирадикальной систем организма в начальной стадии заболевания, при которой уровень других антиокислительных ферментов оказывается достаточным, в то время как по мере прогрессирования процесса происходят более выраженные нарушения мета-

болизма. Исследование кислородных и липидных свободно-радикальных процессов у больных с ВСПА выявило их связь с выраженностью клинической картины, что проявлялось в достоверных различиях показателей шкал оценки цервикобрахиалгии и оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов. Если до лечения показате-

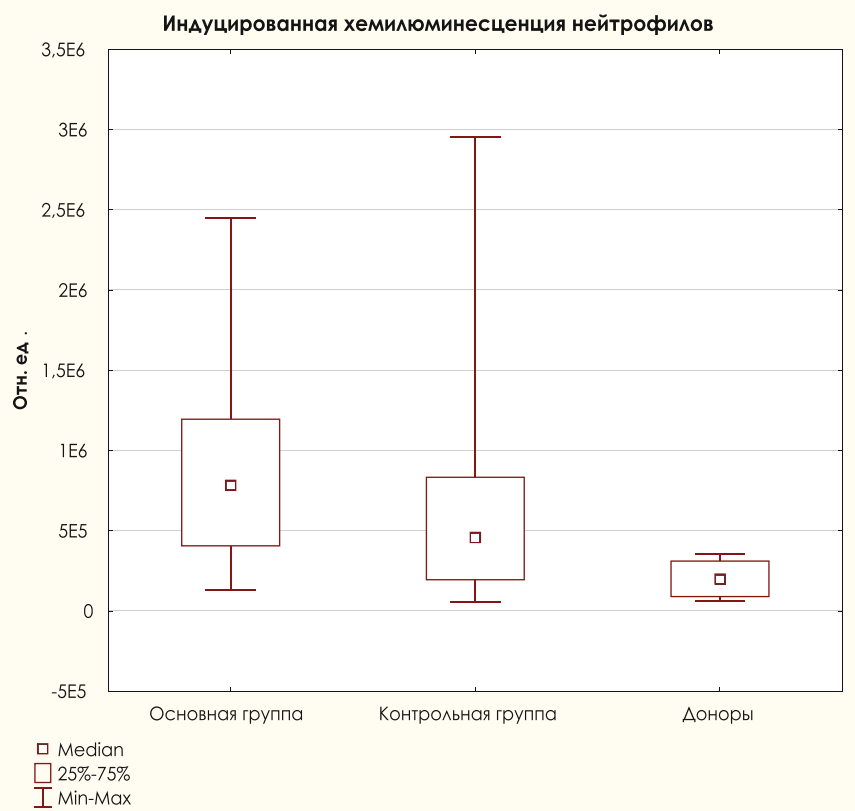


Рисунок 8. Показатели индуцированной хемилюминесценции нейтрофилов у пациентов с дорсопатией с синдромом позвоночной артерии.

Примечание: $p < 0,05$.

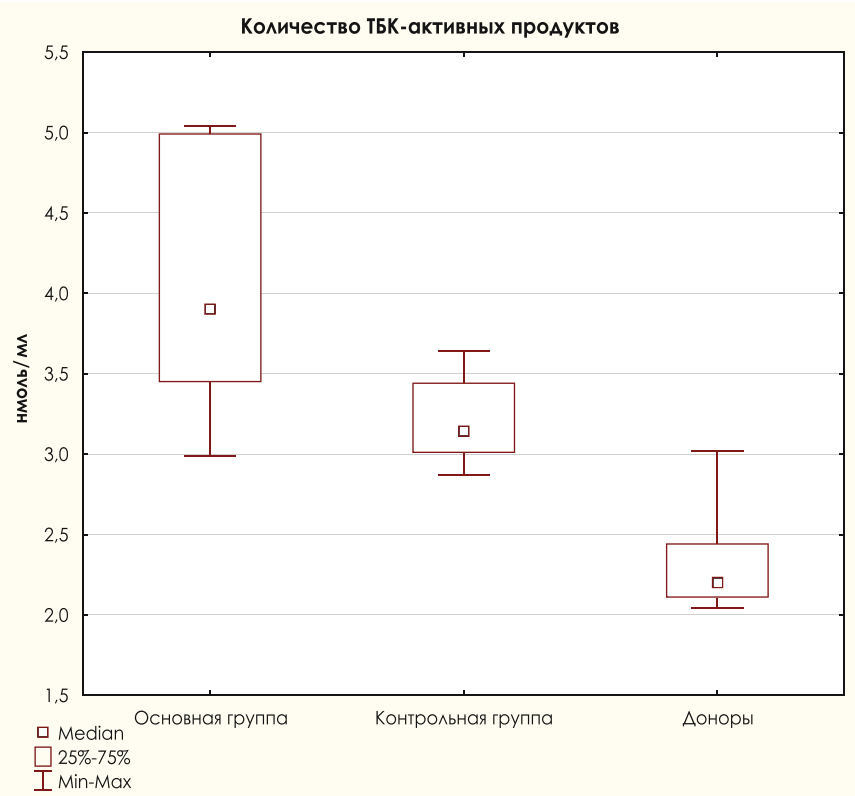


Рисунок 9. Количество ТБК-активных продуктов у пациентов с дорсопатией с синдромом позвоночной артерии.

Примечание: $p < 0,05$.

ли шкал у пациентов двух групп были приблизительно одинаковыми, то после лечения в основной группе через месяц степень выраженности цервикобрахиалгии уменьшилась в 2,8 раза, через три месяца — в 2,5 и через шесть месяцев — в 2,0 раза, у пациентов группы сравнения через шесть месяцев этот показатель был достоверно выше, чем до лечения (рис. 10–11).

Выводы

Полученные результаты исследования явились обоснованием для применения у больных с ВСПА антиоксидантной терапии. Мексидол® обладает способностью ингибировать перекисное окисление липидов, оказывать модулирующее действие на мембраносвязанные ферменты и антигипоксическое действие с повышением активности антиоксидантных ферментов, нормализует психосоматические изменения, улучшает качество жизни пациентов. В каком-то смысле является профилактическим средством для дальнейшего распространения дегенеративного процесса в позвоночнике. Помимо более выраженного снижения интенсивности болевого синдрома у пациентов основной группы отмечался отчетливый регресс неврологической симптоматики. Использование антиоксидантов при развитии ВСПА является одним из оптимальных методов патогенетической терапии.

Заключение

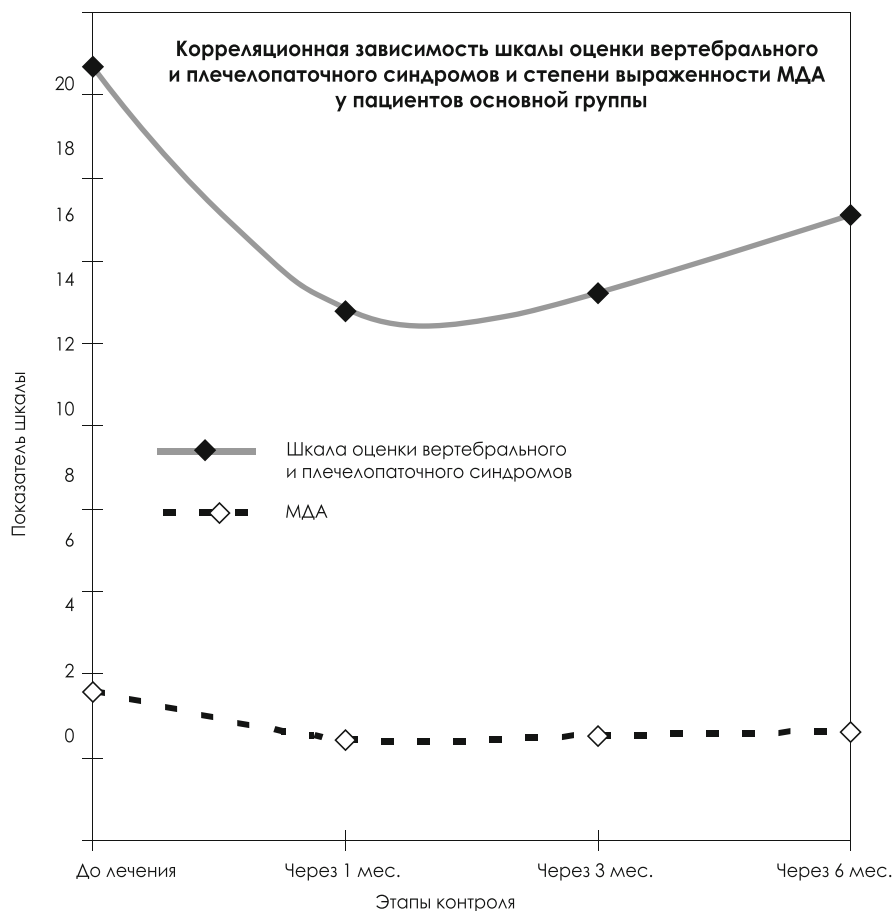
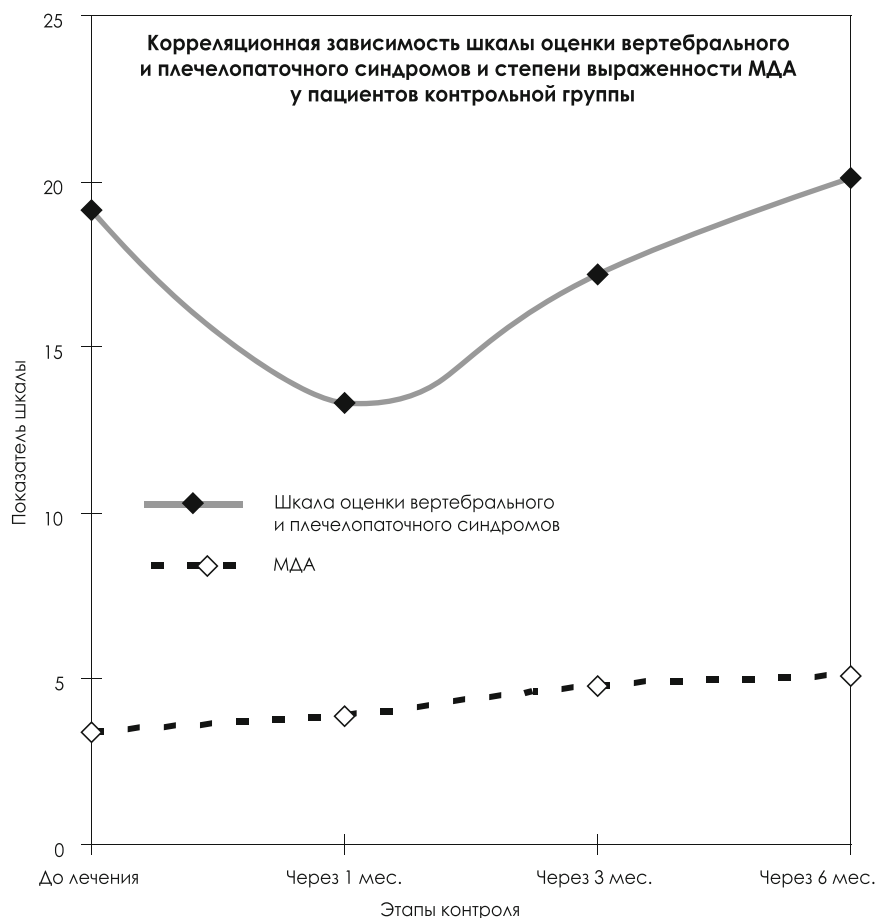
Препараты — производные янтарной кислоты (ЭМГПС) имеют широкий спектр фармакологической активности, обладают способностью стабилизировать мембраны. В отличие от препаратов экзогенной янтарной кислоты облегчают проникновение молекулы в клетку, имеют минимальное количество побочных эффектов, безопасны и удобны в применении, производятся в России [11]. Ярким представителем данной группы препаратов является референтный (оригинальный) отечественный препарат Мексидол®. Результаты исследований, в том числе хемотректомоного анализа, свидетельствуют о том, что Мексидол® обладает многообразием фармакологических эффектов.

Препарат оказывает антиоксидантное, антигипоксическое, мембранопр-

Рисунок 10. Корреляционная зависимость показателя шкалы оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов и степени выраженности МДА у пациентов группы сравнения.

текторное, ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действия. Мексидол® стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному шунту, повышает уровень пула восстановленных нуклеотидов (НАДФН), тем самым усиливая антиоксидантную защиту клетки, стабилизируя уровень эндогенных антиоксидантов, происходит активация сукцинатоксидазного пути окисления, которая в условиях ограничения НАД-зависимого окисления на ранних стадиях гипоксии позволяет сохранить в митохондриях определенный уровень окислительного фосфорилирования. Активация сукцинатоксигеназного пути окисления при гипоксии способствует повышению резистентности клеток мозга, миокарда, печени к дефициту кислорода и определяет механизм антигипоксического действия сукцинатсодержащих производных оксипиридина [12]. Мексидол® ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксидоксидазы и соотношение липидов и белка, уменьшает вязкость мембраны, увеличивая ее текучесть. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол® повышает содержание в головном мозге дофамина, вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Рисунок 11. Корреляционная зависимость показателя шкалы оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов и степени выраженности МДА у пациентов основной группы.



Свои фармакологические эффекты препарат реализует на трех уровнях: нейрональном, сосудистом и метаболическом. За счет сочетания в структуре пиридинового основания и янтарной кислоты обладает высокой способностью прохождения ГЭБ и биодоступностью [13]. При совместном использовании усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противоэпилептических, противопаркинсонических (леводопа) лекарственных средств, нитратов, не влияет на состояние системной гемодинамики [14]. Изучение побочных эффектов препарата Мексидол® показало отсутствие угнетающего или стимулирующего действия на спонтанную двигательную активность, изменения координации движений, ориентировочно-исследовательское поведение, ректальную температуру, корнеальный и пиннеальный рефлекс. При использовании не вызывает сонливости, не нарушаются простые рефлексы даже в верхнем диапазоне терапевтических доз. Препарат Мексидол®, первый представитель ЭМГПС в РФ, обладает выраженным стрессопротекторным действием, которое проявляется в нормализации постстрессового поведения, способности устранять тревогу, страх, напряжение, беспокойство [15]. При парентеральном введении имеет сходный с диазепамом (седуксен) и алпрозоламом (ксанакс) противотревожный эффект. По спектру действия препарат можно отнести к дневным транквилизаторам, эффективным как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике [16]. При длительном введении и (или) прекращении применения не возникает синдром отмены, характерный для бензодиазепиновых транквилизаторов [17–20]. Лучший клинический эффект был продемонстрирован при длительной непрерывной терапии Мексидолом — в начале лечения внутримышечные или внутривенные инъекции с последующим переходом на таблетированную форму. Соблюдение такой схемы назначения позволяет полностью раскрыть терапевтический потенциал препарата и значительно повысить эффективность терапии [21].

Учитывая дозозависимый эффект препарата Мексидол® [15, 22], пациентам с хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией),

в том числе и в сочетании с синдромом позвоночной артерии, может быть рекомендована следующая схема применения: от 500 мг в сутки внутривенно капельно в течение 14 дней с последующим пероральным приемом по 500 мг (по две таблетки Мексидол® два раза в сутки) в течение 60 дней [23].

В настоящее время стратегию дифференцированного подхода к фармакотерапии боли целесообразно рассмотреть с учетом патогенетической роли оксидантного стресса. Возможность включения антиоксидантных препаратов в комплексную терапию позволит улучшить качество жизни пациентов, уменьшить выраженность болевого синдрома и количество рецидивов острых приступов. Проведя анализ выбора и способов введения лекарственных препаратов этой группы, можно сделать вывод о высокой эффективности Мексидола в комплексной терапии пациентов с дорсопатиями.

Список литературы

1. Европейские рекомендации по лечению неспецифической боли в пояснично-крестцовой области в условиях первичной медицинской помощи: реферат / Под ред. Н.Н. Яхно, Е.В. Подчуфаровой. — М.: Практическая медицина, 2010. — 24 с.
2. Путилина М. В. Неврологические проявления боли в спине. Проблемы и решения. // *Consilium medicum.*, 2011, № 1, Т. 12, С. 48–51.
3. Путилина М. В. Стратегия терапии у пациентов с болью в спине. // *Неврологический журнал*, 2010, № 2.
4. Лихачева Е. Б. Мексидол в консервативном лечении пояснично-крестцовых радикулопатий // *Фарматека*, № 6. — 2012. — С. 72–79.
5. Путилина М. В., Федин А. И. Дорсопатия. Диагностика. Терапия. / Руководство для врачей. — М, МАИ-ПРИНТ, 2012, 92 с.
6. Путилина М. В., Гришин Д. В. Синдром позвоночной артерии: диагностика и терапия. // *Фарматека*. — 2010. — № 20, С. 39–44.
7. Путилина М. В. Вертеброгенные боли в спине: современные возможности терапии // *Фарматека*, 2012, № 4 (247). — С. 14–19.
8. Путилина М. В. Хроническая ишемия мозга. Возможности патогенетической терапии // *Справочник поликлинического врача*. 2014; 8: 71–76.
9. Путилина М. В. Факторы риска, особенности клинического течения и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2011. — Т. 110. — № 5. — С. 34–43.
10. Остроумова О. Д., Батутина А. М., Зыкова А. А. Лекарственное взаимодействие: существуют ли «идеальные» лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии? // *Рус. мед. журн.* — 2003. — Т. 11, № 21. — С. 11–21.
11. Бурчинский С. Г. Комбинированные нейротропные средства и проблема оптимизации комплексной фармакотерапии в неврологии // *Международный журнал*. — 2006. — № 2 (60).
12. Turnbull F., Neal B., Ninomiya T. et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials // *BMJ*. — 2008. — Vol. 336. — P. 1121–23.
13. Путилина М. В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2016. — № 5. — С. 113.
14. Румянцева С. А., Афанасьев В. В., Силина Е. В. Патофизиология комплексной цитопротекции при ишемии мозга // *Неврол. и псих.*, 2009, № 3, С. 64–68.
15. Воронина Т. А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* — 2012. — № 12. — С. 86–90.
16. Путилина М. В. Комбинированная нейротропная терапия с учетом векторных взаимодействий в лечении cerebrovasкулярных заболеваний // *Врач* 2012. — № 4, с. 34–41.
17. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XIII выпуск. М. 2012; С. 303.
18. Абраменко Ю. В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2011. — 111 (11). — С. 35–41.
19. Дума С. Н., Рагин Ю. И. Роль антиоксидантов в коррекции психоэмоциональных, астенических и когнитивных нарушений // *Трудный пациент*. — 2011. — № 4, Т. 9. — С. 26–30.
20. Пизова Н. В. Производные янтарной кислоты в терапии cerebrovasкулярных заболеваний // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* — 2010. — № 1. — С. 67–69.
21. Стаховская Л. В., Шамалов Н. А., Хасанова Д. Р., Мельникова Е. В., Агафьина А. С., Голиков К. В., Богданов Э. И., Якупова А. А., Рошкowska Л. В., Лукиных Л. В., Локштанова Т. М., Повереннова И. Е., Щепаневич Л. А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИ-КА) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, № 3, 2017, Выпуск 2 «Инсульт», стр. 55–65.
22. Шулькин А. В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro* // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, № 2, 2012.
23. Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова, Х. И. Мамаева. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, № 2, 2015, стр. 71–74.



Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете



П. Р. Камчатнов

П. Р. Камчатнов, д.м.н., проф. кафедры¹

А. В. Чугунов, к.м.н., доцент кафедры¹

М. А. Евзельман, д.м.н., проф.²

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²Кафедра психиатрии и неврологии, Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел

Damage to peripheral nervous system in diabetes mellitus

P. R. Kamchatnov, A. V. Chugunov, M. A. Evzelman

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel; Russia

Резюме

Поражение периферической нервной системы — одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета. Наиболее тяжелая форма — вегетативная диабетическая полинейропатия (ВДПН), ассоциированная с риском стойкой инвалидизации и наступления летального исхода, значительным снижением качества жизни пациентов. Рассматриваются возможности диагностики ВДПН в условиях клинической практики. Анализируются современные подходы к лечению пациентов с ВДПН, включая препараты, нормализующие обмен веществ в нервной ткани, а также устраняющие основные симптомы заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, вегетативная диабетическая полинейропатия, лечение.

Summary

The defeat of the peripheral nervous system is one of the most frequent complications of diabetes. The most severe form is vegetative diabetic polyneuropathy (VDPN), associated with the risk of persistent disability and the onset of death, a significant reduction in the quality of life of patients. The possibilities of diagnosing VDPN in clinical practice are considered. Modern approaches to the treatment of patients with VDPN, including drugs that normalize the metabolism in the nervous tissue, as well as eliminating the main symptoms of the disease are analyzed.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, autonomic diabetic polyneuropathy, treatment.

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, ассоциированных с высоким риском поражения центральной и периферической нервной системы (ПНС), высокой инвалидизацией и летальностью. Частым и хорошо изученным осложнением СД является поражение ПНС с развитием диабетической мононейропатии или полинейропатии (ДПН). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что на сегодняшний день СД является одной из наиболее частых причин полинейропатий в странах Евросоюза и Северной Америки [29]. Характерно, что в других регионах основными причинами поражения периферической нервной системы являются дефицит витаминов группы В и избыточное потребление алкоголя. В этой связи показательными являются данные проведенного в Нидерландах исследования, в которое была

включена популяция численностью в 1 млн 220 тыс. человек [25]. Оказалось, что заболеваемость различными полинейропатиями составила 97 случаев на 100 тыс. человек в год, при этом каждый третий случай оказался непосредственно обусловлен СД.

Установлено, что длительность течения СД, а также эффективность контроля гликемии в значительной степени определяют риск развития ДПН и темпы ее прогрессирования [23]. Указанная связь в большей степени прослеживается среди больных с СД I типа, тогда как не все исследования смогли подтвердить связь адекватного контроля гликемии у пациентов с СД II типа со снижением риска развития ДПН. Продemonстрировано, что признаки ДПН выявляются у 5–10 % пациентов с впервые выявленным СД II типа, по мере прогрессирования заболевания частота ее достигает 30–60 % [24]. Применение инструментальных методов диагностики, включая определе-

ние скорости проведения импульса по нервным волокнам, позволяет выявить признаки поражения ПНС у 90 % пациентов с СД. Серьезной методологической проблемой исследований, посвященных изучению вопросов эпидемиологии поражения ПНС при СД, является то, что многие пациенты оказались включенными в них уже после установления диагноза СД. При этом предшествующий период заболевания часто остается вне поля зрения наблюдателя и, соответственно, затруднительно определить сроки возникновения ДПН. В определенной степени решению данной проблемы может помочь использование ретроспективного анализа и обширных популяционных исследований с включением изначально здоровых наблюдаемых. В то же время имеющиеся данные о развитии ДПН у здоровых лиц, а также у пациентов с преходящей гипергликемией, метаболическим синдромом, предшествующим выявлению

СД, позволяют говорить о существовании преддиабетической ПНП [19]. Данное предположение подтверждено результатами проспективного исследования, в которое были включены 1256 человек (средний возраст 70 лет, 54 % женщин) [13]. Было установлено, что с риском развития полинейропатии оказались достоверно связаны метаболический синдром, а также такие его компоненты, как абдоминальный тип ожирения, повышение концентрации в крови триглицеридов, переходящая гипергликемия.

Установлено, что прогноз течения СД, качество жизни пациентов, а также риск наступления летального исхода в значительной степени определяются наличием ДПН, особенно теми имеющейся неврологической симптоматики, темпами прогрессирования заболевания. Диабетическая ПНП значительно осложняет течение СД, приводит к инвалидизации пациентов и снижению качества их жизни, ухудшает прогноз течения заболевания.

Основные механизмы развития ДПН

В патогенезе формирования поражения ПНС при СД принимают участие многочисленные факторы. Ведущую роль в поражении ПНС у больных СД играют нарушение углеводного обмена и инсулинорезистентность. Следует, однако, отметить, что сама по себе гипергликемия не всегда является основной причиной ДПН, в частности, при СД I типа, при этом эффективный контроль гликемии не является залогом ее предупреждения. Так, продемонстрировано, что у пациентов с СД I типа адекватный контроль гликемии способен предупредить или отложить во времени развитие ДПН [1, 4]. Также установлено, что строгий контроль гликемии в меньшей степени ассоциирован со снижением риска развития ДПН у больных СД II типа, однако и у таких пациентов достижение нормогликемии обеспечивает увеличение скорости проведения импульса по нервам и улучшает показатели вибрационной чувствительности.

К поражению периферических нервов при СД приводит активация

полиольного пути метаболизма глюкозы, следствиями которого являются накопление в нейронах сорбитола и формирование дефицита миоинозитола. К тяжелому поражению нейронов периферических нервов приводит накопление в них конечных продуктов гликирования [9]. Последние представляют собой стойкие нерастворимые соединения, наличие которых ведет к грубому нарушению обмена веществ в клетке.

В развитии ДПН существенную роль играют также снижение образования оксида азота, эндотелиальная дисфункция, повышение интенсивности перекисного окисления липидов, воспаление. К поражению нервной системы при СД приводит поражение артерий мелкого калибра, расстройства микроциркуляции. Важным механизмом поражения периферических нервов при СД (как, впрочем, и при многих других патологических состояниях) является нарушение проходимости артерий, кровоснабжающих нервные стволы — *vasa nervorum*, с развитием ишемии нервных образований. Ишемическое поражение различных отделов ПНС может явиться причиной диабетических мононейропатий, в том числе множественных, а также играет существенную роль в развитии ДПН [6]. Роль диабетической микроангиопатии в развитии поражений периферической нервной системы убедительно продемонстрирована, в том числе и *in vitro*, с применением ультразвуковых методов диагностики с высоким разрешением.

К развитию поражения ПНС у больных СД II типа предрасполагают такие факторы сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия, курение, абдоминальный тип ожирения, избыточное потребление алкоголя. Своевременная и адекватная коррекция способна в значительной степени предупредить или отсрочить развитие поражения периферических нервов, у части больных сделать их течение более мягким и доброкачественным. Необходимо также учитывать, что у пациентов с СД имеются и другие факторы риска развития поражения ПНС, в частности, заболевания по-

чек (диабетическая нефропатия), гипертриглицеридемия, иммунные нарушения (моноклональная гаммапатия).

Большое значение имеет тот факт, что у большинства пациентов с СД наблюдается дефицит витаминов группы В. Причины этого состояния разнообразны и включают нарушение всасывания кобаламина и тиамина в кишечнике вследствие нарушения синтеза фактора Касла, расстройств вегетативной иннервации кишечника, недостаточное поступление витаминов с пищей у пациентов, придерживающихся строгой вегетарианской диеты и пр. Кроме того, с гиповитаминозом может быть связан прием некоторых лекарственных препаратов, в частности, дефицит витаминов группы В наблюдается у больных, получающих метформин [17].

Интересно, что несмотря на существование совершенно идентичных механизмов развития ДПН, характер поражения, выраженность и особенности клинических проявлений могут в значительной степени отличаться у различных пациентов. Это обусловлено тем, что важным фактором развития ДПН является генетическая предрасположенность индивидуума [3]. Установлено, что полиморфизмы целого ряда генов способны облегчить и ускорить поражение периферической нервной системы у больных с СД, причем особенности генотипа могут в значительной степени определять чувствительность к различным факторам риска развития ДПН и обуславливать возникновение тех или клинических форм заболевания [27]. Взаимодействием генетически детерминированной предрасположенности к развитию ДПН, а также индивидуальными особенностями формирования заболевания можно объяснить разнообразие клинических форм ДПН, особенности течения и исхода заболевания [23].

Морфологически поражение ПНС при СД проявляется аксональной дегенерацией с возможной вторичной демиелинизацией, относительно реже наблюдается первичное разрушение миелиновой оболочки, обусловленное поражением шваннов-

ских клеток. На определенном этапе развития заболевания возможна активация репаративных процессов в виде ремиелинизации, формирования новых клеточных отростков и синапсов. Развивающийся спрутинг может носить аберантный характер, являясь одним из механизмов возникновения нейропатического болевого синдрома.

Клинические проявления и диагностика ДПН

Клинические проявления поражения ПНС при СД разнообразны и включают поражение двигательных, чувствительных и вегетативных волокон. В зависимости от распространенности вовлечения в патологический процесс периферических нервов возможно выделение непосредственно ДПН, мононейропатий, множественной мононейропатии. На сегодняшний день подробно изучены патогенез и клинические проявления ДПН. В частности, детально разработаны диагностические критерии болевой ДПН, направленные, в том числе на раннее ее выявление.

Частой формой ДПН является дистальная сенсомоторная полинейропатия, характеризующаяся прогрессирующим поражением аксонов периферических нервов, распространяющимся от дистальных отделов конечностей к проксимальным. Типичным клиническим проявлением является раннее снижение чувствительности в стопах и кистях (нижние конечности страдают в большей степени, различие сохраняется и в развернутых стадиях заболевания) по типу «носков» и «перчаток». Одновременно со снижением чувствительности развивается болевой полинейропатический синдром с гипералгезией (снижение порога болевой восприимчивости, при котором нанесение слабого болевого раздражителя вызывает интенсивные болевые ощущения), аллодинией (возникновение болевых ощущений при нанесении раздражения иной модальности — прикосновение мягкой ваты, полы халата, больной может испытывать боль при надевании носков, укрывании одеялом, мытье ног).

Возможно нарушение вибрационной и глубокой чувствительности, в тяжелых случаях приводящее к сенсорной атаксии. Нарушения двигательных функций представлены вялыми парезами мускулатуры дистальных отделов конечностей, при этом снижение ахилловых рефлексов и умеренно выраженные мышечные гипотрофии опережают развитие мышечной слабости [23]. Двигательные нарушения обычно сопровождаются расстройствами глубокой чувствительности и обусловлены поражением быстропроводящих богато миелинизированных нервных волокон [16].

Одновременно могут наблюдаться трофические расстройства, в первую очередь в пальцах стоп. Причиной их является снижение чувствительности, приводящее к тому, что мелкие ранения и потертости протекают незамеченными пациентом [1]. Имеющиеся нарушения трофической иннервации тканей и локальные нарушения микроциркуляции не обеспечивают своевременного заживления ранки. Возникают высокий риск ее инфицирования и дальнейшего распространения инфекции.

Относительно реже наблюдаются диабетическая радикулопатия (диабетическая проксимальная амиотрофия) с преимущественно проксимальным поражением мускулатуры нижних конечностей и тазового пояса, острая сенсорная ДПН, возникающая на фоне неадекватного контроля гликемии и проявляющаяся нейропатическим болевым синдромом, некоторые другие варианты поражения периферической нервной системы.

Очевидно, вследствие того, что рано возникающий болевой синдром при многих ДПН заставляет пациента обратиться за медицинской помощью, чувствительные нарушения при СД детально изучены, и у специалистов имеется настороженность в отношении их выявления и своевременного начала лечения. Относительно меньше внимания в клинической практике уделяется вегетативной (автономной) ДПН (ВДПН). Вместе с тем ВДПН представляет собой одно из тяжелых осложнений СД, которое характеризуется полиморфностью клинических проя-

влений, трудностями диагностики и, как правило, неблагоприятным отдаленным прогнозом.

Клинические проявления ВДПН, в частности, преобладание симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), в значительной степени определяются типом СД [10]. При СД I типа как симпатический, так и парасимпатический отделы ВНС страдают практически в равной степени, тогда как при СД II типа наблюдается более грубое поражение парасимпатической иннервации. На ранних стадиях заболевания на счет преобладания поражения парасимпатических нервов имеются признаки частичного преобладания симпатической иннервации. По мере прогрессирования патологического процесса развивается выраженная дисфункция парасимпатической иннервации отдельных органов, что позволяет говорить об их своего рода парасимпатической денервации [19].

Различия темпов поражения разных отделов ВНС могут быть объяснены неоднородностью их морфологической структуры, описание которой получило название концепции Эвинга [21]. Известно, что парасимпатическая ВНС обладает длинными богато миелинизированными преганглионарными волокнами, тогда как симпатическая — длинными и слабо миелинизированными постганглионарными волокнами [14]. При СД II типа развивается процесс демиелинизации, вовлекающий в первую очередь парасимпатические волокна, что подтверждается ранним поражением толстых чувствительных волокон при СД II типа с развитием сенсорной ДПН [26].

Наиболее тяжелым проявлением ВДПН является кардиальная (кардиоваскулярная) ВДПН. Яркими проявлениями являются тахикардия, возникающая в покое, ортостатическая гипотензия, снижение variability сердечного ритма, плохая переносимость физических нагрузок [12]. Вследствие нарушения болевой чувствительности миокарда при СД кардиальная полинейропатия может сочетаться с безболевой ишемией миокарда. Опасность данной

формы поражения нервной системы состоит в высоком риске развития фатальных аритмий, остановки сердца и внезапной смерти, развития ишемического инсульта вследствие кардиоэмболии и нарушения ауто-регуляции мозгового кровообращения [7]. Непосредственно наличие ВДПН возможно рассматривать как прогностический признак развития церебрального инсульта [8].

В рамках ВДПН наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта с нарушением моторики желудка, пищевода, желчного пузыря и кишечника, расстройствами стула, угнетением секреции слизистой желудка и, соответственно, нарушением пищеварения [11]. Такие нарушения нередко длительное время остаются нераспознанными, так же как нераспознанной остается их причинно-следственная связь с СД. Нарастание признаков гастропареза (ощущение переполнения желудка, тошнота, рвота) или нарушения функции кишечника (отсутствие или избыточная перистальтика, диарея) возможно при гипер- или гипогликемии [2].

Относительно реже наблюдаются расстройства мочеполовой системы, обусловленные ВДПН. Среди них наиболее частой является эректильная дисфункция, которая, как правило, сочетается с ортостатической артериальной гипотензией. Отличительной особенностью от психогенных нарушений потенции является отсутствие утренней эрекции. В тяжелых случаях может развиваться нейрогенный мочевого пузырь. Нередко это состояние остается нераспознанным, так как дизурические и эректильные расстройства рассматриваются специалистами как следствия возрастных изменений и заболеваний простаты.

Ранними признаками ВДПН являются изменения регуляции просвета периферических артерий, как правило, с преобладанием спастической реакции и побледнением кожных покровов кистей. Возможны нарушения потоотделения с возникновением гипо- или ангидроза. По мере прогрессирования ВДПН и ухудшения трофики тканей повышается риск возникновения плохо

заживающих ран стоп, нередко инфицированных, приводящих к диабетической стопе. К развитию их приводят также нарушения микроциркуляции и снижение болевой чувствительности. Возможно формирование нейроартропатии Шарко с прогрессирующей деформацией голеностопного сустава или мелких суставов стопы

Своевременная ранняя диагностика ВДПН нередко вызывает значительные сложности, что обусловлено объективными трудностями выявления и объективного подтверждения поражения ВНС. Вместе с тем чем выше диагностические возможности используемого инструментария, тем большей оказывается частота выявления ВДПН. Так, например, признаки вегетативной ПНП были обнаружены у 45,3 % пациентов с впервые выявленным СД II типа [15].

Объективными инструментальными методами изучения состояния ВНС и выявления ВДПН являются интервалокардиография, позволяющая объективизировать характер реакции частоты сердечных сокращений в покое на изменение внешних условий, электромиография, проведение которой обеспечивает возможность оценки скорости проведения импульса по чувствительным и двигательным волокнам и амплитуду ответа на электрический раздражитель. Учитывая, что в реальной практике доступность инструментального обследования может быть ограничена, необходимо проведение клинического обследования, включая оценку потоотделения, дермографизма, проведение орто- и клиностатической проб, тестов Вальсальвы, Ашнера-Даньини. На результаты выполнения проб могут влиять такие факторы, как прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на вегетативную нервную систему, исходный уровень артериального давления, эмоциональное состояние пациента во время осмотра.

Основные подходы к лечению пациентов с ДПН

Главными направлениями предупреждения развития и прогрессирования ДПН, в частности, ВДПН,

являются устранение гипергликемии и сопутствующих метаболических расстройств, предупреждение осложнений СД [5]. Результаты проспективных исследований позволяют констатировать, что строгий контроль гликемии способен отсрочить развитие нейропатии и сделать ее течение менее тяжелым. Вместе с тем сама по себе коррекция углеводного обмена не в состоянии предупредить развитие периферической нервной системы у большинства пациентов с СД II типа. Ее эффективность в особенности не высока при уже сформировавшейся ДПН, в связи с чем требуется выбор других путей для предупреждения и лечения СДСП.

Значительный интерес вызывает применение препаратов, нормализующих метаболизм нервной ткани, с целью предупреждения развития и облегчения течения неврологических осложнений СД. Установлено, что назначение препаратов, регулирующих синтез NO, восстановление адекватной тканевой перфузии и микроциркуляции, устранение избыточного образования продуктов перекисного окисления липидов, и некоторых других способно улучшить состояние таких пациентов. В результате рандомизированных клинических исследований ALADIN I и -II, SYDNEY, NATHAN была убедительно продемонстрирована эффективность альфа-липоевой кислоты у пациентов с ДПН [20, 28].

Исходя из сведений о роли витаминов группы В в патогенезе ДПН, проведены исследования их эффективности у таких пациентов. Накоплен многолетний опыт применения тиамин (витамин В₁) и других витаминов группы В для лечения пациентов с ДПН. Полученные убедительные результаты клинических исследований позволяют рассматривать его в качестве неотъемлемого компонента схемы лечения таких пациентов. Механизм действия тиамин связан с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и предупреждать накопление конечных продуктов гликирования, ослабляя токсический эффект гипергликемии. Ингибируя процессы гликирования

белков, тиамин и его активный метаболит тиаминпирофосфат способны блокировать развитие нейропатии у больных СД и способствовать регрессу уже развившегося поражения нервных волокон. За счет активации тиамином транскетолазы блокируются основные пути гипергликемического повреждения эндотелия, что приводит к улучшению микроциркуляции. Повышение биодоступности тиамина обеспечивает клиническое применение лекарственной формы бенфотиамина. Результаты исследований применения тиамина у больных СД оказались положительными и позволили рекомендовать эти препараты для лечения пациентов с ДПН [22]. Одновременно необходимо применение и других витаминов группы В, что значительно повышает эффективность проводимой терапии.

Наряду с назначением препаратов, воздействующих на обмен веществ в нервной ткани, у значительной части пациентов с ДПН необходимо проведение симптоматического лечения, включающего купирование болевого синдрома. На сегодняшний день для лечения пациентов с хроническими болевыми синдромами в качестве препаратов выбора рассматриваются некоторые противоэpileптические препараты (карбамазепин, габапентин, прегабалин) и антидепрессанты (трициклические и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина). Также возможно применение трансдермальных препаратов, в частности, пластыря капсаицина, лидокаина.

Таким образом, поражение ВНС при СД является распространенной клинической ситуацией, наличие которой связано с высоким риском тяжелой инвалидизации и наступления летального исхода. Развернутые клинические формы заболевания, как правило, являются труднокурабельными состояниями. В этой связи особенно важной является своевременная диагностика нарушений функций вегетативной нервной системы с применением методов клинической и инструментальной диагностики. Лечение таких пациентов, предупреждение поражения периферической нервной системы

и замедление его прогрессирования, помимо контроля гликемии, включает применение препаратов, способствующих нормализации обмена веществ в периферической нервной системе, а также устраняющих наиболее значимые для пациента симптомы заболевания.

Список литературы

1. Гурьева И. В., Левин О. С. Диабетическая полинейропатия // *Consilium medicum*. 2014. № 4. С. 12–16.
2. Левин О. С. Полиневропатия. М.: МИА, 2006. — 496 с.
3. Ahlqvist E., van Zuydam N., Groop L., McCarthy M. The genetics of diabetic complications // *Nat Rev Nephrol*. 2015. N 11 (5). P. 277–87.
4. Callaghan B., Hur J., Feldman E. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol*. 2012. N 25(5). P. 536–41.
5. Callaghan B., Little A., Feldman E., Hughes R. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13; 6: CD007543.
6. Carandang M., Takamatsu N., Nodera H. et al. Velocity of intraneural blood flow is increased in inflammatory neuropathies: sonographic observation // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016. N 54. P. 54–58.
7. Cha S.-A., Yun J.-S., Lim T.-S. et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Recurrent Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes // *PLOS ONE*. DOI:10.1371/journal.pone.0164807.
8. Cohen J., Estacio R., Lundgren R. et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes // *Autonomic Neuroscience*. 2003. N 108 (1–2). P. 73–78.
9. Duby J., Campbell K., Setter S. et al. Diabetic Neuropathy: An Intensive Review // *Am J Health-Syst Pharm*. 2004. N 61 (2). P. 160–176.
10. Freccero C., Svensson H., Bornmyr S., Wallmer P. et al. Sympathetic and parasympathetic neuropathy are frequent in both type 1 and type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2004. N 27 (12). P. 2936–41.
11. Gatopoulou A., Papanas N., Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice // *Eur J Intern Med*. 2012. N 23 (6). P. 499–505.
12. Hage F., Iskandrian A. Cardiac Autonomic Denervation in Diabetes Mellitus // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2011. N 4. P. 79–81.
13. Hanewinkel R., Drenthen J., Ligthart S. et al. Metabolic syndrome is related to polyneuropathy and impaired peripheral nerve function: a prospective population-based cohort study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016. N 87. P. 1336–1342.
14. Jin H. Y., Baek H. S., Park T. S. Morphologic Changes in Autonomic Nerves in Diabetic Autonomic Neuropathy // *Diabetes Metab J*. 2015. N 39 (6). P. 461–467.

15. Koo B. Screening of autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metab J*. 2014. 38. P. 346–348.
16. Loseth S., Stelberg E., Lindal S. Small and large fiber neuropathy in those with type 1 and type 2 diabetes: a 5-year follow-up study // *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2016. N 21. P. 15–21.
17. Mazokopakis E., Starakis I. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B 12 (Cbl) deficiency // *Diabetes Res Clin Pract*. 2012. N 97 (3). P. 359–67.
18. Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? // *Curr Diab Rep*. 2012. N 12 (4). P. 376–83.
19. Petrofsky J., Berk L., Al-Nakhli H. The Influence of Autonomic Dysfunction Associated with Aging and Type 2 Diabetes on Daily Life Activities // *Experimental Diabetes Research*. 2012. N 12. P. 34–39.
20. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. The ALADIN II Study Group: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two-year multicenter randomized double blind placebo controlled trial (ALADIN II) // *Free Radic Res*. 1999. N 31. P. 171–179.
21. Smith A., Ramachandran P., Tripp S., Singleton J. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy // *Neurology*. 2001. N 57. P. 1701–1704.
22. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a Randomised, Double Blind, Placebocontrolled Clinical Study // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008. N 116 (10). P. 600–5.
23. Vinik A. I., Mehrahyban A. Diabetic neuropathies // *Med Clin North Am*. 2004. N 88. P. 947–999.
24. Vincent A., Calabek B., Roberts L., Feldman E. Biology of diabetic neuropathy // *Handb Clin Neurol*. 2013. N 115. P. 591–606.
25. Visser N., Notermans N., Linssen R. et al. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands // *Neurology*. 2015. N 84 (3). P. 259–264.
26. Wu J., Yang Y., Lin T., Huang Y. et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. N 92. P. 3885–3889.
27. Witzel L.-I., Jelinek H., Khalaf K., Lee S. et al. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. *Front. Endocrinol.*, 28 May 2015. dx.doi.org/10.3389/fendo.2015.00088.
28. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy // *The SYDNEY2 trial. Diabetes Care*. 2006. N 29. P. 2365–2370.
29. Ziegler D. Diabetic Neuropathy. German Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014. N 122. P. 406–15.





А. А. Пилипович

Боль при болезни Паркинсона

А. А. Пилипович, к.м.н., доцент кафедры

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

Pain in Parkinson's disease

A. A. Pilipovich

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

Резюме

Болезнь Паркинсона — широко распространенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными симптомами и рядом немоторных проявлений, среди которых одним из наиболее частых и дезадаптирующих является боль. Боль испытывают около 40–80% пациентов с болезнью Паркинсона, что превышает частоту в общей популяции. Болевой синдром оказывает большое негативное влияние на общее состояние пациента, его качество жизни и требует отдельного подхода к диагностике и терапии. В статье описываются этиологические и патогенетические аспекты боли при болезни Паркинсона, ее классификация и принципы терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, боль, немоторные симптомы, терапия боли.

Summary

Parkinson's disease is a widespread neurodegenerative disease characterized by motor symptoms and a number of non-motor manifestations, among which pain is one of the most frequent and maladaptive. About 40–80% of patients with Parkinson's disease experience pain, which exceeds the incidence in the general population. Pain syndrome has a large negative impact on the patient's general condition, his quality of life, and requires a separate approach to diagnosis and therapy. The article describes the etiological and pathogenetic aspects of pain in Parkinson's disease, its classification and principles of therapy.

Key words: Parkinson's disease, pain, non-motor symptoms, pain therapy.

Боль является одним из наиболее дезадаптирующих немоторных симптомов болезни Паркинсона (БП). Ее распространенность при БП в несколько раз превышает частоту в общей популяции и затрагивает около 40–80% пациентов с БП на разных стадиях заболевания [1, 2]. Все болевые синдромы при БП можно разделить на две категории: боли, связанные с БП, и не связанные с БП. Последние имеют точно установленную причину, которая никак не связана с БП, на их развитие БП не имеет влияния (боль от ожога, травмы, мигренозные боли и т.д.). Боли, связанные с БП, могут быть обусловлены непосредственно БП (первичная боль при БП) или иметь иное происхождение, но усиливаться благодаря БП (вторичные, косвенно связанные с БП боли). Например, боль при ревматоидном артрите по этиологии не связана с БП, но может усугубляться моторными проявлениями паркинсонизма.

Логично предположить, что болевые синдромы, связанные с БП, должны возникать и прогрессировать по мере развития заболевания вместе с двигательными нарушениями. Однако это не совсем так. Боли характерны для всех стадий БП, включая самые ранние. Однажды появившись, они обычно принимают хронический характер. У трети пациентов двигательные и болевые расстройства начинаются одновременно, чаще боли бывают на пораженной стороне, в проксимальных отделах конечностей [3], ногах, нижней части спины. У 43% пациентов с БП боль возникает на ранних стадиях, когда моторные симптомы еще незначительны или отсутствуют [4, 5]. Уже на ранних стадиях (до шести лет от постановки диагноза БП) боль оценивается как один из наиболее проблемных симптомов. Примерно 10% пациентов испытывают боли в дебюте БП до начала моторной симптоматики. Заме-

чено, что боль в плече является первым проявлением БП у 2–8% пациентов [6]. В большом проспективном когортном исследовании было показано, что пациенты, страдающие болями, имеют достоверно более высокий риск развития БП по сравнению с людьми без боли [7]. Эти данные позволяют предположить наличие системной сенсорной дисфункции в периферических и (или) центральных отделах ноцицептивных путей уже на ранних стадиях БП.

В патогенезе хронического болевого синдрома при БП предполагаются два основных механизма:

- один непосредственно связан с двигательными симптомами паркинсонизма (ригидностью, дрожанием и т.п.), он еще называется псевдоревматическим и хорошо откликается на терапию леводопой;
- второй связан с нейродегенеративным поражением специфических структур, участвующих в болевом контроле, скорее всего, обусловлен дисбалансом дофамина и других моноаминов (норадреналин, 5-гидрокси-триптамин, серотонин и пр.) и развивается по мере прогрессирования дегенерации [8].

Существуют несколько основных дофаминергических путей, которые продуцируют большую часть дофамина в головном мозге (рис. 2):

- nigrostriарный путь непосредственно участвует в формировании двигательных расстройств при БП;
- мезолимбический путь связан с центральной модуляцией боли (соединяет вентральную область покрышки среднего мозга с подкорковыми структурами: прилежащим ядром, таламусом, миндалиной);

- мезокортикальный путь обеспечивает аффективные и мотивационные аспекты восприятия боли (позволяет вентральной области покрышки сообщаться с префронтальной корой и передней поясной извилиной, поражение вентральной области покрышки увеличивает чувствительность к боли, а электрическая стимуляция этой области оказывает обезболивающий эффект) [9].

Получается, что дофаминергические пути вовлечены в процесс обработки болевых стимулов. Базальные ганглии через связи с корковыми и стволовыми структурами участвуют в модуляции сенсорной афферентации, и их дисфункция соответственно влияет на центральную обработку болевого сигнала. В частности, гипофункция дофаминергической системы стриатума приводит к усилению сенсорных стимулов, что провоцирует возникновение спонтанных болевых ощущений при снижении уровня дофамина [11]. Так, у пациентов с БП определяется повышенная болевая чувствительность при субъективной оценке на фоне более низких болевых порогов к электрическим и тепловым стимулам [12], причем, как правило, болевой порог ниже при низком уровне леводопы и повышается после введения леводопы или после глубокой мозговой стимуляции (ДБС) даже без связи с улучшением двигательных функций.

Кроме гипофункции стриатума предполагаются и другие механизмы развития боли при БП [13]:

- потеря норадренергических и серотонинергических нейронов голубого пятна и ядер шва; эти образования вместе с гигантоклеточным ядром, околосредовым серым веществом и парабрахияльным ядром играют важную роль в модуляции спинальной ноцицептивной передачи (например, подавляют болевые стимулы, идущие от нейронов задних рогов), и нарушения в данных регионах могут приводить к увеличению интенсивности боли [14];
- потеря нервных волокон и механорецепторов — телец Мейснера в эпидермисе кожи (дегенерация периферических болевых рецепторов характерна для хронических болевых синдромов, к примеру, фибромиалгии) [15];
- периферическая деафферентация [16].

Итак, аномальная обработка ноцицептивных сигналов считается одним из наиболее вероятных механизмов развития боли при нейродегенерациях с синдромом паркинсонизма [17, 18]. Различные клинические характеристики, переменная взаимосвязь с двигательными симптомами и неоднозначный ответ на терапию дофаминергическими препаратами свидетельствуют о том, что боль при БП имеет сложный комплексный механизм развития, включающий поражение как центральной, так и периферической нервной системы, как влияние двигательных симптомов, так и нейродегенерацию областей мозга, ответственных за центральные механизмы боли.

Основными факторами риска развития боли при БП (рис. 2) считаются тяжесть моторных нарушений и наличие двигательных флуктуаций [19]. Очевидной зависимости боли от пола и возраста пациентов не выявлено [20, 21],



Рисунок 1. Дофаминергические и норадреналинергические восходящие пути головного мозга [10].



Рисунок 2. Факторы, влияющие на возникновение боли при БП [29].

в большинстве исследований не найдено корреляций между наличием и интенсивностью боли и длительностью и стадией БП [22, 23], то есть, как уже говорилось выше, боль характерна для всех стадий БП. Прослеживается связь болевого синдрома при БП с рядом других заболеваний: депрессией [24, 25], системными заболеваниями (диабет, остеопороз, ревматические болезни) [26], генетическими мутациями (мутации SCN9A — натриевый канал Nav 1.7 и FAАН-амидогидралаза жирных кислот связаны с более высокой чувствительностью к боли при БП) [27, 28].

Несмотря на очевидный вред, который хронический болевой синдром наносит пациенту, снижая его качество жизни, трудоспособность, общее самочувствие и доводя до депрессивных расстройств, на сегодняшний день имеется его явная недооценка при БП [30]. Во многом гиподиагностика обусловлена тем, что критерии и инструменты для оценки болевого синдрома при БП недостаточно стандартизированы. Большой разброс имеется даже в оценке распространенности боли при БП, которая варьирует от 30 до 80 %. Тем не менее в нашем арсенале есть целый ряд



Рисунок 3. Алгоритм оценки типа боли при БП [32].

одобренных для оценки боли при БП тестов и шкал: шкала краткой оценки боли (Brief Pain Inventory), визуально-аналоговая шкала боли (VAS), опросник по невропатической боли (DN 4), болевой опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire). Последний включает сенсорно-дискриминационные и аффективно-мотивационные домены и является предпочтительным для детального исследования [31].

Необходимо отметить, что для выбора оптимальной стратегии лечения боли необходимо понимание ее этиологии и дифференциальная диагностика болевого синдрома, непосредственно связанного с БП с болями другого происхождения, является первостепенной задачей. Один из алгоритмов упрощенной диагностики болей, связанных с БП, представлен на рис. 3.

Терапия боли при БП всегда должна носить комплексный подход и включать как лекарственные, так и немедикаментозные методы, обязательно учитывать вид боли и ее связь с приемом дофаминергических препаратов.

Рассмотрим терапевтические подходы к основным пяти группам болей при БП [33]: мышечно-скелетной, дистонической, невропатической, центральной и акатизии (табл. 1).

Мышечно-скелетная боль — наиболее распространенный вид боли при БП (40–90 % всех болей) [34]. Она связана с мышечной ригидностью, брадикинезией, сни-

женной подвижностью, постуральными расстройствами и нарушением походки. Наиболее частой жалобой является боль в пояснице, кроме того в шее, ногах. Из болей в суставах наиболее распространенная локализация — плечевой, бедренный, коленный и голеностопный суставы [35].

В случае болей, обусловленных скованностью и обездвиженностью, помогает коррекция дофаминергической терапии в сочетании с физиотерапией и ЛФК.

При ревматических и ортопедических проблемах применяются нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики. Учитывая пожилой возраст, множество сопутствующей патологии и принимаемых препаратов, выбор анальгетического средства должен основываться не только на эффективности, но и на безопасности применения. Поэтому предпочтение отдается препаратам с избирательным действием: селективным ингибиторам ЦОГ-2. Благодаря избирательному влиянию на ЦОГ-2 эти препараты имеют более низкий уровень возникновения нежелательных явлений, особенно это касается побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Дистонические боли возникают в момент дистонии мышц (постоянного или эпизодического их сокращения, приводящего к насильственным повторяющимся движениям или патологической позе), могут носить довольно интенсивный характер и обычно облегчаются при коррекции дофаминергической терапии. При подборе дофаминергической терапии необходимо понять, когда возникает или усиливается дистонический феномен: если рано утром или на фоне истощения дозы леводопы, это свидетельствует о дофаминергическом дефиците (боли в off-период), если на пике дозы — о временном избытке дофаминергического влияния (боли в on-период). В любом случае наличие флуктуаций и дискинезий свидетельствует о неравномерности стимуляции дофаминовых рецепторов и повышении их чувствительности [36]. Таким образом, необходимо уменьшить колебания концентрации леводопы и наладить более стабильную стимуляцию дофаминовых рецепторов, в чем могут помочь препараты леводопы пролонгированного действия и агонисты дофаминовых рецепторов. Больным с дистоническими феноменами в ряде случаев применяется введение ботулотоксина, при выраженных гиперкинетических феноменах

Таблица 1
Основные терапевтические подходы к терапии болевого синдрома при БП [10]

Вид боли	Принципы терапии
Мышечно-скелетная	Оптимизация дофаминергической терапии, НПВС и анальгетики, физиотерапия, ЛФК
Дистоническая	Оптимизация дофаминергической терапии, введение ботулотоксина, ГАМК-эргические препараты (клоназепам), миорелаксанты, атипичные нейролептики (клозапин), нейрохирургическое лечение с применением глубокой мозговой стимуляции
Невропатическая или радикулярная	Применение антидепрессантов и противосудорожных препаратов (дулоксетин, прегабалин)
Центральная или первичная	Оптимизация дофаминергической терапии, применение антидепрессантов, противосудорожных препаратов (дулоксетин, прегабалин), бензодиазепинов, атипичных нейролептиков (клозапин), опиатов
Акатизия	Оптимизация дофаминергической терапии, атипичные нейролептики (клозапин)

используется нейрохирургическое лечение с применением глубокой мозговой стимуляции субталамического ядра или внутреннего сегмента бледного шара [37].

Невропатическая периферическая боль обладает четкой локализацией, соответствующей зоне иннервации нерва или корешка и характерным портретом (жжение, удар тока и парестезии). Выявляется у 5–14 % пациентов с БП и болевым синдромом. В основном эта боль объясняется сдавлением нерва в результате дегенеративных заболеваний суставов. Для подтверждения диагноза используется электронейромиографическое исследование. Медикаментозная коррекция невропатической боли прежде всего включает применение антидепрессантов и противосудорожных препаратов (дулоксетин, прегабалин).

Полезным в плане терапии невропатических болей при БП может оказаться ипидакрин (Ипигрикс). Препарат обладает своеобразным двойным механизмом действия: блокирует калиевые каналы мембраны нейронов и мышечных клеток и обратимо ингибирует холинэстеразу (ацетилхолин- и бутирилхолинэстеразы) в синапсах. Таким образом, увеличивается содержание ацетилхолина в центральной и периферической нервной системе и нервно-мышечных синапсах. Кроме того, Ипидакрин имеет ряд полезных дополнительных свойств: влияет на натриевые каналы, с чем связывают его седативные и анальгезирующие свойства; оказывает модулирующее влияние на ГАМК-ергическую и катехоламинергическую системы; тормозит амилоидогенез в головном мозге и обладает M2-агонистической активностью, что в сумме обеспечивает нейропротективный эффект препарата. Таким образом, применение ипидакрина может служить сразу нескольким целям: уменьшению невропатических болей и улучшению проводимости по периферическим нервным волокнам, улучшению памяти и других когнитивных функций у пациентов с развивающейся деменцией, уменьшению выраженности нейропсихиатрических симптомов, таких как нарушения сна, галлюцинации, бред, а также возможно его положительное влияние при атонии кишечника [38, 39]. Все эти эффекты могут оказаться полезным при лечении БП.

Акатизия определяется как чувство внутреннего беспокойства и неспособность оставаться без движения, постоянная необходимость двигаться и менять положение тела. Несмотря на то что в описании часто фигурирует термин «болезненное ощущение», акатизию обычно не рассматривают как сенсорное нарушение. Предполагается, что в ее основе лежит дофаминовая дисфункция в мезокортиколимбическом пути [40], берущая свое начало в области покрышки. Синдром беспокойных ног также вызывается дофаминовой дисфункцией в этой области, и оба феномена отвечают на дофаминергическую терапию [41].

Центральные или первичные боли при БП обнаруживаются у 4–10 % пациентов. Боли носят хронический характер, ноющие, глубинные, довольно интенсивные, часто сочетающиеся с онемениями и парестезиями. В отличие от периферических невропатических болей, центральные

боли плохо локализованы и могут возникать в самых разных нетипичных участках тела, лице, голове, глотке, эпигастрии, животе, внутренних органах, гениталиях [42]. Такие боли не имеют очевидных причин, объясняющих их появление. Центральная боль при БП — это диагноз исключения, который ставится только при невозможности классифицировать боль как-то иначе. Центральные боли иногда уменьшаются при введении леводопы, считается, что в их патогенезе большую роль играет дофаминергический дефицит.

Данный тип боли может быть связан с вегетативными нарушениями. Например, абдоминальная боль, тяжелый и довольно редкий феномен, который может появляться в off-период. Иногда она сочетается с мучительным ощущением крампи в брюшной полости, при этом брюшные мышцы визуально не вовлечены в судорогу. Предположительно, такая боль связывается с дистонией [43]. Другой пример: так называемые респираторные дискинезии — боли за грудиной, сопровождающиеся одышкой и возникающие на короткое время после приема препаратов леводопы, то есть в on-период [44], могут возникать и в off-период [45]. Клинические характеристики и патогенез таких болей малоизучены. Показано, что пациенты с болями off-периода имеют более грубые аффективные и мотивационные нарушения, что подчеркивает связь с дофаминергической дисфункцией в мезокортиколимбическом пути. Безусловно, в развитии этих болей играют роль центральный патогенетические механизмы, характерные для первичных болей при БП, о значении дофаминергического дисбаланса свидетельствует связь с приемом леводопы, развитие преимущественно на развернутых стадиях БП. В то же время немало значат и те структурные нарушения, которые вызываются вегетативной дисфункцией, а также коморбидные соматические расстройства. Вероятно, формируется порочный круг между БП и соматической патологией. Данная проблема практически не изучалась, хотя, безусловно, важна для понимания прежде всего с точки зрения профилактики и терапии.

К сожалению, на сегодняшний день никаких специфических средств для лечения первичных болей, связанных с БП, не разработано и около 50 % пациентов не получают никакого лечения из-за неэффективности имеющихся в нашем арсенале анальгетиков [46]. Определенные надежды в этом плане возлагаются на новый препарат Сафинамид, который одобрен для применения в ряде стран Евросоюза. Способность Сафинамида уменьшать выраженность хронического болевого синдрома при БП продемонстрирована в нескольких исследованиях [47]. В частности, показано, что его добавление в дозе 100 мг в день к терапии ДОФАсодержащими препаратами дает уменьшение болевого синдрома (по ряду пунктов шкалы качества жизни PDQ-39) и ведет к снижению приема анальгетических препаратов на 26 %. Эти результаты могут быть объяснены как допаминергическим, так и недопаминергическими механизмами действия сафинамида, связанными с ингибированием MAO-B и модуляцией глутаматергической гиперактивности через торможение натриевых каналов [48]. Противоболевой эффект препарата при БП отчасти обусловлен уменьшением моторных флюктуаций и дискинезий, что само по себе также под-

разумеает влияние не только на дофаминергическую, но и другие нейромедиаторные системы (в том числе глутаматную). Известно также, что блокаторы натриевых каналов эффективны против невропатической боли [49], и препараты, которые модулируют выделение глутамата, включая антагонисты NMDA-рецепторов, уменьшают ноцицептивную передачу [50].

Нелекарственные методы лечения боли при БП, безусловно, необходимы при БП. Неоднократно показано, что физические упражнения повышают качество жизни пациентов, улучшают их общее физическое и эмоциональное состояние, сон, уменьшают риск развития когнитивных расстройств, положительно влияют на функционирование ЖКТ и других соматических систем. В том числе в ряде исследований продемонстрировано положительное влияние физической активности на болевой синдром. Физическая активность активирует регенерацию поврежденной нервной ткани и нейропластичность (анатомическую, физиологическую и функциональную реорганизацию мозга в ответ на изменения окружающей среды или поведения) посредством усиления синтеза нейротрофических факторов, синаптической активности и ангиогенеза, стимулирует нейрогенез, улучшает метаболизм и иммунный ответ. Все эти изменения способствуют улучшению центральной обработки болевых сигналов. Кроме того, физические упражнения активируют дофаминергические нейроны, которые выполняют антиноцицептивную функцию. Наконец, упражнения могут помочь уменьшить боль, активируя недофаминергические пути ингибирования боли (норадренергические, серотонинергические, холинергические и пептидергические), необходимые для обработки боли и нисходящего болевого торможения [51].

При назначении общеукрепляющих упражнений пациентам с БП полезно руководствоваться следующими принципами [52]:

- пациент должен быть сосредоточен на функциональном подходе: определить его цели и функциональные потребности;
- объяснить пациенту основы нейрофизиологии боли, уменьшить значимость угрозы физической активности, объяснить роль физических упражнений в управлении болью и улучшении физического состояния;
- определить базовый уровень физической активности пациента;
- избегать периодов гипер- и гипoaктивности;
- избегать по возможности движений, приводящих к обострению боли;
- разработать план физической активности на случай внезапного ухудшения состояния;
- координация с фармакологическими и другими методами лечения боли для достижения оптимального результата.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что боль присутствует на всех стадиях БП, может предшествовать ее моторным проявлениям и на любой стадии сильно снижает качество жизни пациентов. Большая часть болевых синдромов, связанных с БП, хотя бы частично откликается

на терапию дофаминергическими препаратами, однако ряд болевых синдромов являются дофаминрезистентными, они могут возникать по причине дисбаланса недофаминергической медиации при БП, все это необходимо учитывать при подборе терапии болевого синдрома. На сегодняшний день мы, к сожалению, не имеем полного понимания патогенеза боли при БП, общепринятой классификации и стандартов терапии. Тем не менее соблюдение имеющихся рекомендаций по диагностике и лечению боли может существенно помочь пациенту. В терапии болевого синдрома при БП важен индивидуальный подход с коррекцией дофаминергической терапии и применением при необходимости средств центрального и периферического анальгетического действия, а также сочетанием с нелекарственными методами лечения.

Список литературы

1. Buzas B., Max M. B. Pain in Parkinson disease. *Neurology*. 2004; 62: 2156–2157.
2. Lee M. A., Walker R. W., Hildreth T. G., et al. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J. Pain Symptom Manage*. 2006; 32: 462–469.
3. Махнеев С. О., Левин О. С. Хронические болевые синдромы при болезни Паркинсона. *Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013; 8.2.
4. Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J. Pain in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 407–418.
5. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008; 23: 101–106.
6. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease — many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol*. 2012; 5: 284–294.
7. Lin CH, Wu RM, Chang HY, Chiang YT, Lin HH. Preceding pain symptoms and Parkinson's disease: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1398–1404.
8. Letro G. H., Quagliato E. M. A. B., Viana M. A. Pain in Parkinson's Disease. 2009; 67: 585–590.
9. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*. 2005; 12: 1557–1563.
10. Young Blood MR, Ferro MM, Munhoz RP et al. Classification and Characteristics of Pain Associated with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2016; 6067132. Epub 2016 Oct 5.
11. Juri C, Rodríguez-Oroz M, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010; 289 (1–2): 60–65.
12. Mylius V, Engau I, Teepker M, et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 1: 24–28.
13. Conte A, Khan N, Defazio G, et al. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2013 Dec; 9 (12): 687–697.
14. Scherder E, Wolters E, Polman C, et al. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005; 7: 1047–56.
15. Nolano M, Provitera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain*. 2008; 131 (Pt 7): 1903–1911.
16. Бобков А. В. Особенности болевого синдрома и полиневропатии при болезни Паркинсона. Автореферат на соискание уч. степ. к.м.н. 2014. Санкт-Петербург, 24 с.
17. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 23: 2162–2169.
18. Tison F, Wenning GK, Volonte MA, Poewe WR, Henry P, Quinn NP. Pain in multiple system atrophy. *J Neurol*. 1996; 2: 153–156.
19. Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, et al. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord*. 2008; 10: 1361–1369.
20. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 5: 462–469.
21. Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol*. 2008; 9: 1191–1194.

22. Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*. 2009; 141 (1–2): 173–177.
23. Lin XJ, Yu N, Lin XG, et al. A clinical survey of pain in Parkinson's disease in Eastern China. *Int Psychogeriatr*. 2016; 2: 283–289.
24. Burke AL, Mathias JL, Denson LA. Psychological functioning of people living with chronic pain: a meta-analytic review. *Br J Clin Psychol*. 2015; 3: 345–360.
25. Fil A, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellín E, et al. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 3: 285–294.
26. Defazio G, Gigante A, Mancino P, Tinazzi M. The epidemiology of pain in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013; 4: 583–586.
27. Zhang LM, Chen YQ, Li WJ, et al. Association between mutations of SCN9A gene and pain related to Parkinsonism. 2013; 1: 17–20.
28. Greenbaum L, Tegeder I, Barhum Y, et al. Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease. *Eur J Pain*. 2012; 9: 1243–1250.
29. Ming-Tsung Tseng, Chin-Hsien Lin. Pain in early-stage Parkinson's disease: Implications from clinical features to pathophysiology mechanisms. *Journal of the Formosan Medical Association* (2017) 116, 571–581.
30. Пилипович А. Депрессия при болезни Паркинсона. *Врач* 2012; 9: 60–65.
31. de Sales Coriolano M.D. G.W., de Siqueira Balbino J. M., da Silva B. R.V., et al. Pain characterization in patients with Parkinson's disease. *Revista Dor*. 2014; 2: 78–82.
32. Mylius V., Ciampi de Andrade D., Gisbert Cury R., et al. Pain in Parkinson's Disease: Current Concepts and a New Diagnostic Algorithm. *Mov Disord*. 2015; 2 (Issue 4): 357–364.
33. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998; 2: 63–72.
34. Skogar O, Løkk J. Pain management in patients with Parkinson's disease: challenges and solutions. *J Multidiscip Healthc*. 2016; 9: 469–479.
35. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25 Suppl 1: 98–103.
36. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord*. 2015; 1: 80–89.
37. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2014; 16: 1403–1409.
38. Дамулин И. В. Использование Ипидакрина в неврологической практике. *Трудный пациент*. 2007; 11: 15–19.
39. Дамулин И. В., Живолупов С. А., Зайцев О. С. с соавт. Нейромидин в клинической практике. М: «МИА», 2016: 60 стр.
40. Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology*. 1980; 12: 1326–1330.
41. Rana AQ, Siddiqui I, Mosabbir A, et al. Association of pain, Parkinson's disease, and restless legs syndrome. *J Neurol Sci*. 2013; 327 (1–2): 32–34.
42. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1996; 4: 421–426.
43. Factor SA, Weiner WJ, editors. *Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management*. New York: Demos Medical Publishing; 2002.
44. Jancovic J, Nour F. Respiratory dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology* 1986; 36: 303–304.
45. Halliday G. H., Barker R. A., Rowe D. B. *Non-dopamine lesions in Parkinson's disease*. Oxford University Press 2011, 314 P.
46. Cattaneo C., Kulisevsky J., Tubazio V., Castellani P. Long-term Efficacy of Safinamide on Parkinson's Disease Chronic Pain. *Adv Ther*. 2018; 35: 515–522
47. Cattaneo C, Barone P, Bonizzi E, Sardina M. Effects of safinamide on pain in fluctuating Parkinson's disease patients: a post hoc analysis. *J Parkinsons Dis*. 2017; 7 (1): 95–101.
48. Salvati P, Maj R, Caccia C, Cervini MA, Fornaretto MG, et al. Biochemical and electrophysiological studies on the mechanism of action of PNU-151774E, a novel antiepileptic compound. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 288: 1151–1159.
49. Miladinovic T, Nashed MG, Sungh G. Overview of glutamatergic dysregulation in central pathologies. *Biomolecules*. 2015; 5: 3122–3141.
50. Bleakman D, Alt A, Nisenbaum ES. Glutamate receptors and pain. *Semin Cell Dev Biol*. 2006; 17 (5): 592–604.
51. Fayyaz M, Jaffery S S, Anwer F, Zil. E. Ali A., Anjum I. The Effect of Physical Activity in Parkinson's Disease: A Mini-Review. *Cureus* 10 (7): e2995.
52. Allen NE, Moloney N, van Vliet V, Canning CG. The rationale for exercise in the management of pain in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2015, 5: 229–239.



Хроническая боль — новая эпидемия среди населения России

По данным специалистов, более 22 млн россиян страдают от хронической боли¹. И если экономические потери от этой «эпидемии» никто не считал, то каждый, кто живет с постоянной болью, знает, как сильно она снижает трудоспособность, активность и общее качество жизни. Специалисты общества «Стресс под контролем» провели серию образовательных мероприятий по всей России, на которых рассказали о том, как помочь пациентам справиться с этой распространенной проблемой. В мероприятиях приняли участие почти 300 региональных врачей-терапевтов.

19 ноября 2018 года были подведены итоги образовательного проекта для врачей-терапевтов — серии научно-практических школ на тему лечения и реабилитации пациентов с болевыми синдромами. Проект был организован Международным обществом по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств. В образовательных мероприятиях проекта приняли участие почти 300 терапевтов из 7 регионов России.

По данным отчета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, до 70 % пациентов, страдающих от хронических болей, сталкиваются со скелетно-мышечными и суставными болями в спине и шее¹.

Большинство пациентов, в независимости от характера боли, сначала попадают на прием к терапевту. Именно поэтому обучение специалистов первичного звена современным эффективным методам борьбы с болью является ключевым критерием того, что болевой синдром не станет новой эпидемией среди россиян.

«Проблема боли, в частности, боли в спине, лишь на первый взгляд кажется легко решаемой. Многие пациенты считают, что справятся самостоятельно, и тем самым только усугубляют ситуацию. У подавляющего большинства пациентов (90 %) боли в спине являются неспецифическими. Но иногда хроническая боль является симптомом более серьезных патологий, требую-

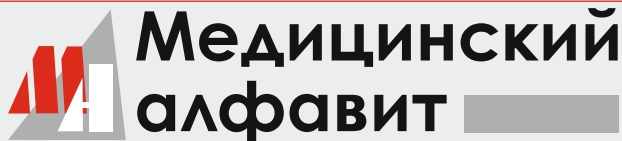
щих вмешательства профильных специалистов. Однако проблема борьбы с болевым синдромом у пациентов остается актуальной для большого числа врачей-терапевтов в их рутинной практике, — прокомментировал Алексей Иванович Исайкин, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ. — Радует то, что в последние годы боль уже рассматривается как отдельная область изучения и лечения во многих странах, в том числе и в России. И фармакология также активно работает в этом направлении, предлагая все новые эффективные методы борьбы с болевым синдромом. Важно, чтобы терапия боли не влияла на другие аспекты здоровья, поэтому терапевтам в первую очередь необходимо знать о последних тенденциях в данной области».

Чтобы боль не стала хронической, нужны усилия не только врача, но и пациента. Психологические факторы (стресс, проблемы в семье и на работе), катастрофизация боли, снижение показанной врачом физической активности, низкая приверженность лечению — эти факторы могут спровоцировать перерастание боли в хроническую форму и даже инвалидизацию.

¹vademec.ru/article/noet_kovcheg_kto_i_kak_pomogaet_rossiyanam_preodolevat_bol/



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 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 2019 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (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 2019 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (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.

XV

Вейновские Чтения

15-я ежегодная конференция,
посвященная памяти
академика А.М. Вейна

28 февраля 2019г. – **2** марта 2019г.



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



МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250 КОГДА НЕОБХОДИМА ГРОМКАЯ ПОБЕДА

- 🧠 Референтный (оригинальный) препарат³
- 🧠 Противоишемическое действие, антигипоксанта́ный и антиоксидантный эффекты^{4,5}
- 🧠 Максимальное количество показаний в инструкции по медицинскому применению (для соответствующих лекарственных форм препаратов с группировочным наименованием «этилметилгидроксипиридина сукцинат»)^{6,8,9}
- 🧠 Инъекционная и таблетированная лекарственные формы, возможность последовательной терапии^{7,8,9}
- 🧠 Возможность использования максимальной суточной дозировки при парентеральном введении и приеме *per os*^{6,8,9}



1. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 2. Премия «Молекула жизни» за достижения в области фармации в номинации Препараты года 2016 г. Учредить премию Российское научное медицинское общество терапевтов (РНОМТ). 3. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г., глава №7375 ФТС/ «НЦДСМ». Министерство здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. 4. Поварелый В.Е., Архип А.В., Гавей М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, том 62, №5, стр.15-17. 5. Нечипуренко М.И., Василевский Н.А. с соавт. Биолетель экспериментальной биологии и медицины. 2006, Приложение 1. 6. Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.com/index.htm, от 30.05.2017 г. 7. Степановский Л.В., Шоманов М.А., Хосанов Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Журнал неврологии и психиатрии, 2017, 3 (2):55-64. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переоформления 29.08.2017 г. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переоформления 08.12.2015 г.

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - ЛП-004331 от 26.04.2018 г.

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переоформления 08.12.2015 г.

Рег. №: раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переоформления 29.08.2017 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов дом 2, этаж 16, комната 31, тел.: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

