

НЕВРОЛОГИЯ

СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

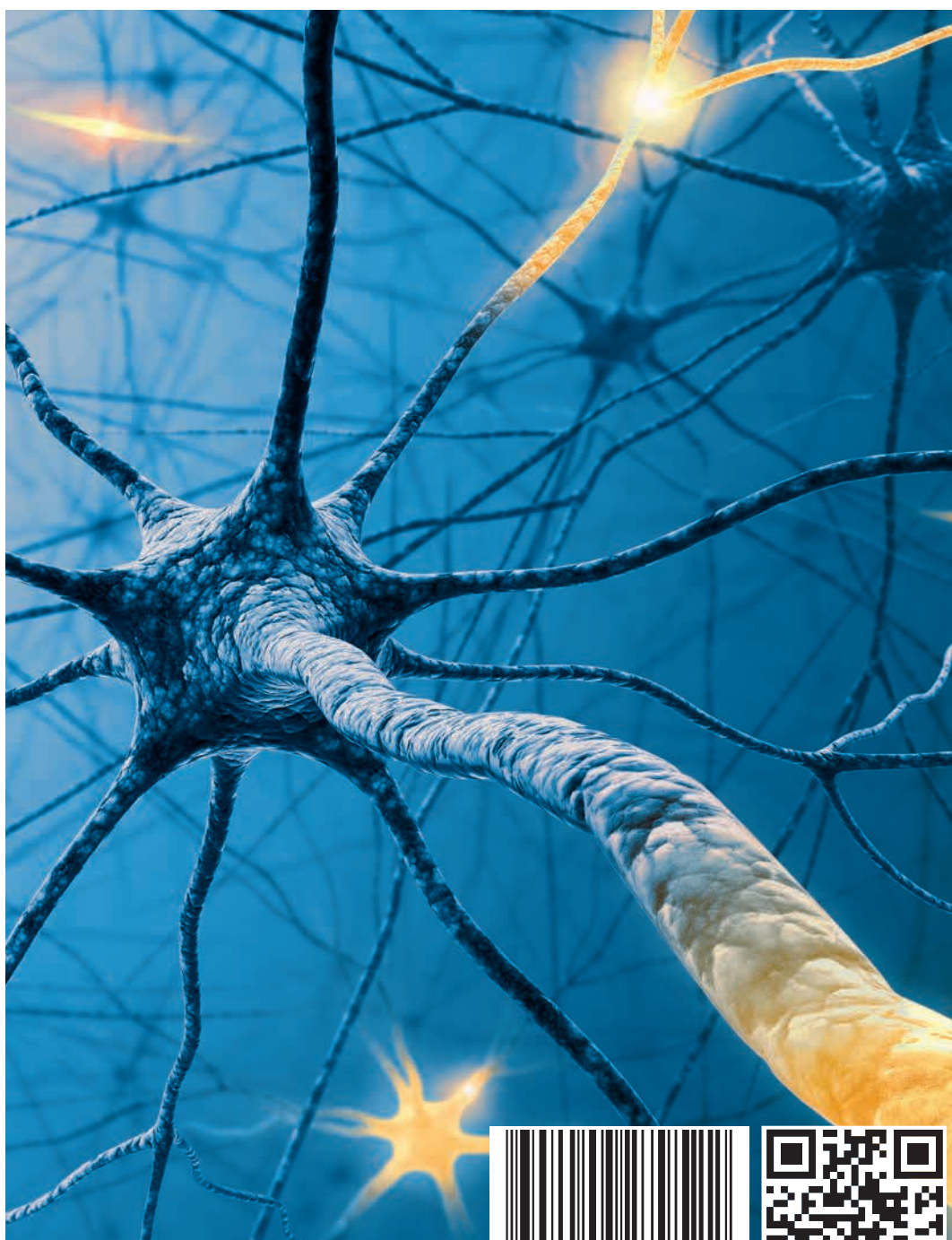
Синдром недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы и терапия когнитивных нарушений в общей врачебной практике; современные представления о синдроме Сусака

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью; нарушение сна при боли вследствие грыж межпозвоноковых дисков поясничного отдела позвоночника

ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

Классические принципы нейрофизиологии (применение проприоцептивного глубокого сухожильного рефлекса) как основа для прикладной кинезиологии и остеопатии



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириченко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чичасова Н.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

PMJ

№ 7, 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23–41
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор
А.М. Шутая

главный редактор
А.Д. Каприн

шеф-редактор
Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор
И.А. Королева

редактор-корректор
Т.В. Дека

коммерческий директор
О.В. Филатова

отдел рекламы
Е.А. Соснина
С.А. Борткевича

дизайн
Д.Б. Баранов
В.В. Рочев

отдел распространения
М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка
и версия в Интернет**
К.В. Богомазов

Адрес редакции:
105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»
Адрес: 107023, Москва,
ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 241245

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,476

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

23.07.2018

Содержание

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

**Заключение совета экспертов
по эпилептологии «Пролонгированные формы
противоэпилептических препаратов
как фактор достижения ремиссии»** 2

СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Синдром недостаточности кровотока в артериях
вертебробазилярной системы** 4
М.Ю. Максимова, М.А. Пирадов

**Современные представления
о патогенезе, диагностике и лечении
синдрома Сусака** 10
М.Л. Чухловина, И.А. Вознюк, А.Ю. Полушин

**Терапия когнитивных нарушений
при хронической ишемии головного мозга
в общей врачебной практике** 15
*Н.С. Сметнева, И.В. Голобородова, А.М. Попкова,
Н.В. Самойлова, Н.П. Игоница, Г.В. Шатрова, Т.С. Паневин*

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

**Анализ болевого синдрома
у больных ревматоидным артритом
и остеоартритом коленных суставов** 23
Е.С. Филатова

**Мультидисциплинарный подход
к пациенту с хронической болью** 28
*Л.Р. Кадырова, Е.С. Акарачкова, К.С. Керимова, О.В. Котова,
Д.И. Лебедева, А.С. Орлова, А.М. Ткачев, Е.В. Травникова, Е.В. Царева*

**Нарушение сна и болевой синдром
при грыжах межпозвонковых дисков
поясничного отдела позвоночника:
возможности терапии** 33
А.М. Ткачев, Е.С. Акарачкова, А.В. Смирнова, А.В. Илюшин, Д.С. Арчаков

ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

**Перспективы практического применения
методов клинической нейрофизиологии** 37
Х. Паломар, А.И. Исайкин, М.С. Свет, А.В. Алексеев

Заключение совета экспертов по эпилептологии «Пролонгированные формы противоэпилептических препаратов как фактор достижения ремиссии»

16 декабря 2017 г.

КАРЛОВ Владимир Алексеевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва
ГУЗЕВА Валентина Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург
АВАКЯН Гагик Норайрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
РУДАКОВА Ирина Геннадьевна, д.м.н., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
БЕЛОУСОВА Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
ВЛАСОВ Павел Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва
БУРД Сергей Георгиевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
ЕРМОЛЕНКО Наталия Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж
ЛЕБЕДЕВА Анна Валерьяновна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
МОРОЗОВА Елена Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань
БЕЛЯЕВ Олег Валерьевич, к.м.н., ассистент кафедры, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

В России, по данным отдельных клинико-эпидемиологических исследований, доля пациентов с эпилепсией, у которых была достигнута ремиссия, составляет 23%, а в среднем по Российской Федерации этот показатель не превышает 9,8% [1]. В то же время, как показывает мировая практика, ремиссия достижима у 60–65% пациентов.

Одним из важных факторов, влияющих на основные цели противоэпилептической терапии — достижение контроля над приступами, улучшение качества жизни пациента, — является приверженность* терапии (комплаентность). Она играет важную роль в поддержании стабильной концентрации действующего вещества в крови, что, в свою очередь, определяет эффективность лечения. Однако от 30 до 40% пациентов с эпилепсией выполняют врачебные рекомендации не полностью [2]. Известно, что в отношении терапии хронических заболеваний низкая приверженность не только может снижать эффективность проводимой терапии, но и увеличивает необходимость госпитализаций [3], и повышает смертность [4].

С другой стороны, высокая приверженность лечению у пациентов, имеющих хронические заболевания, до-

стоверно положительно влияет на их выживаемость [5]. Важным фактором, влияющим на приверженность проводимой терапии, является кратность приема препарата. Чем меньше кратность приема противоэпилептических препаратов (ПЭП), тем выше комплаентность пациентов. Появление новых пролонгированных форм уже хорошо зарекомендовавших себя ПЭП может оказать существенное влияние на приверженность и, как следствие, эффективность проводимой терапии. Применение пролонгированных форм при проведении терапии позволяет избежать резких изменений концентрации ПЭП в крови, что улучшает переносимость лечения, а также может повышать показатель достижения ремиссии, улучшать качество жизни пациентов и влиять на длительность удержания на терапии.

* Приверженность лечению — степень соблюдения пациентом назначенной схемы лечения (дозы препарата и интервала между приемами) [Medication Compliance and Persistence Special Interest Group, International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)].

Необходимо отметить, что в РФ, так же как и в других странах, достаточно быстро расширяются возможности противосудорожной терапии.

На сегодняшний день в арсенале врача-невролога, специализирующегося в области эпилептологии, имеются 17 препаратов для лечения эпилепсии. Наличие большого количества доступных ПЭП, безусловно, положительно сказывается на общей ситуации в терапии, однако, с другой стороны, требует знаний об особенностях терапевтического действия назначаемых ПЭП, потенциальных побочных эффектах, лекарственном взаимодействии и индивидуальных особенностях пациентов.

16 декабря 2017 г. совет экспертов обсудил перспективы применения уникальной для российского рынка формы леветирацетама с пролонгированным высвобождением и возможностью применения 1 раз в сутки — **Эпитерра Лонг**, зарегистрированного в России в 2016 г. Ниже представлены выводы на основании прошедшего обсуждения:

1. Леветирацетам с пролонгированным высвобождением (Эпитерра Лонг) с возможностью приема 1 раз в сутки рекомендован для лечения парциальной (фокальной, согласно новой классификации Международной противосудорожной лиги 2017 г.) эпилепсии у взрослых и детей с 12 лет в составе комбинированной терапии.
 2. Пролонгированная форма (Эпитерра Лонг) и форма с немедленным высвобождением (Эпитерра) имеют одно и то же действующее вещество — леветирацетам. Обе формы являются взаимозаменяемыми, возможен одномоментный переход с одной формы на другую (в рамках зарегистрированных показаний). Согласно инструкции по медицинскому применению Эпитерры Лонг, старт терапии возможен с дозы 1000 мг в сутки. Таким образом, терапевтическая доза может быть достигнута в первый день терапии.
 3. Пролонгированная форма леветирацетама имеет улучшенный фармакокинетический профиль. В частности, в форме длительного высвобождения действующее вещество высвобождается в течение продолжительного промежутка времени, позволяя поддерживать постоянную терапевтическую концентрацию леветирацетама в плазме крови, сглаживая пиковые концентрации, что может иметь прямое влияние на клиническую эффективность и переносимость Эпитерры Лонг и потенциально повлиять на улучшение показателей достижения ремиссии у больных эпилепсией в России.
 4. Использование пролонгированной формы леветирацетама в отдельных возрастных группах также может иметь преимущества и обеспечивать индивидуальный подход в терапии эпилепсии:
- для подростковой группы пациентов необходимо отдавать предпочтение пролонгированным формам ПЭП с возможностью однократного приема, учитывая крайне низкую комплаентность подростков. Также необходимо выбирать ПЭП, имеющие минимальное негативное влияние на формирование костно-мышечной системы, половое развитие, не вызывающие отрицательных косметических эффектов, с минимальным тератогенным потенциалом;
 - для мужчин пролонгированная форма леветирацетама особенно предпочтительна в связи с двумя фактами: низкой приверженностью терапии и, наряду с некоторыми современными ПЭП, отсутствием влияния на мужские половые гормоны, т. к. известно, что падение уровня активной фракции тестостерона характеризуется снижением общей активности, настроения, понижением либидо, изменением костной плотности и ухудшением течения эпилепсии у мужчин в целом;
 - для женщин преимущества применения пролонгированного леветирацетама характеризуются: отсутствием влияния на становление менструального цикла, а также на пери- и постменопаузу, уровень тератогенеза при его применении не превышает популяционный, препарат совместим с контрацептивами, не меняет массу тела пациента и не вызывает косметических дефектов;
 - в группе пожилых пациентов необходимо выбирать ПЭП с минимальным уровнем лекарственных взаимодействий, учитывая необходимость одновременного приема препаратов при сопутствующих заболеваниях и возможную полипрагмазию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление в арсенале эпилептолога пролонгированной формы леветирацетама с возможностью приема 1 раз в сутки открывает дополнительные возможности для повышения приверженности терапии, улучшения контроля над приступами и улучшения показателей ремиссии у больных эпилепсией в России.

Литература

1. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Хаузер В.А. и др. Эпидемиология эпилепсии в России // Современная эпилептология / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: АПКППРО, 2011. С. 77—84 [Gusev Ye.I., Gekht A.B., Khauzer V.A. i dr. Epidemiologiya epilepsii v Rossii. / V kn.: Sovremennaya epileptologiya. Pod red. Ye.I. Guseva, A.B. Gekht. M.: APKPPRO, 2011. S. 77—84 (in Russian)].
2. Белоусова Е.Д. Проблема комплаентности у пациентов, страдающих эпилепсией // РМЖ. 2009. № 5. С. 380—383 [Belousova Ye.D. Problema komplayentnosti u patsiyentov, stradayushchikh epilepsiyey // RMZH. 2009. № 5. S. 380—383 (in Russian)].
3. McDonnell P.J., Jacobs M. R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions // Ann. Pharmacother. 2002. Vol. 36. P. 1331—1336.
4. Simpson S. H., Eurich D. T., Majumdar S. R. et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality // BMJ. 2006. Vol. 333 (7557). P. 15.
5. World Health Organisation (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva (Электронный ресурс). URL: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1. (дата обращения: 16.04.2018).

Синдром недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы

Профессор М.Ю. Максимова, академик РАН М.А. Пирадов

ФГБНУ НЦН, Москва

РЕЗЮМЕ

Нарушения кровотока в артериях вертебробазилярной системы составляют около 70% всех транзиторных ишемических атак (ТИА). Инсульт с локализацией очаговых изменений в областях мозга, получающих кровь по артериям этой системы, развивается в 2,5 раза реже, чем в регионах, относящихся к бассейнам артерий каротидной системы. Диагноз недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы основывается на характерном симптомокомплексе, объединяющем несколько групп клинических симптомов, встречающихся у больных атеросклерозом (АС) и артериальной гипертензией (АГ). Это зрительные и глазодвигательные расстройства, нарушения статики и координации движений, вестибулярные нарушения. На различных стадиях вертебробазилярной недостаточности больные нередко предъявляют жалобы на снижение памяти, отмечаются нарушения когнитивных функций, что существенно снижает качество жизни, а также оказывает влияние на прогрессирование сосудистой мозговой недостаточности. Лечение вертебробазилярной недостаточности направлено на предупреждение ее прогрессирования, улучшение кровоснабжения мозга, коррекцию отдельных синдромов и симптомов. Для улучшения памяти и когнитивных функций может применяться цитиколин (Нейпилепт) как один из наиболее перспективных с позиции доказательной медицины нейропротекторных препаратов.

Ключевые слова: вертебробазилярная система, нарушение кровотока, транзиторная ишемическая атака, атеросклероз, артериальная гипертензия, Нейпилепт.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Синдром недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы // РМЖ. 2018. № 7. С. 4–8.

ABSTRACT

Syndrome of insufficiency of blood flow in arteries of vertebrobasilar system

Maximova M.Yu., Piradov M.A.

Research Center of Neurology, Moscow

Disorders of blood flow in the arteries of the vertebrobasilar system account for about 70% of all transient ischemic attacks (TIA). Stroke with localization of focal changes in areas of the brain that receive blood along the arteries of this system develops 2.5 times less often than in the carotid system. The diagnosis of insufficient blood flow in the arteries of the vertebrobasilar system is based on a characteristic symptom complex, which combines several groups of clinical symptoms that occur in patients with atherosclerosis (AS) and arterial hypertension (AH). These are visual and oculomotor disorders, violations of statics and coordination of movements, vestibular disorders. At various stages of vertebrobasilar insufficiency, patients often complain of memory loss, impaired cognitive functions, which significantly reduces the quality of life, and also affects the progression of cerebral vascular insufficiency. Treatment of vertebrobasilar insufficiency is aimed at preventing its progression, improvement of blood supply to the brain, correction of individual syndromes and symptoms. Citicoline (Neipilept) can be used to improve memory and cognitive functions, as one of the most promising neuroprotective drugs in terms of evidence-based medicine.

Key words: vertebrobasilar system, blood flow disturbance, transient ischemic attack, atherosclerosis, arterial hypertension, Neipilept.

For citation: Maximova M.Yu., Piradov M.A. Syndrome of insufficiency of blood flow in arteries of vertebrobasilar system // RMJ. 2018. № 7. P. 4–8.

Самостоятельное клиническое понятие «синдром недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы» сформировалось в 1950-х гг., в период пересмотра взглядов на патогенез ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) и становления концепции о ведущей роли при этом сосудистой мозговой недостаточности [1].

Особенности строения и функций этой артериальной системы, обеспечивающей питание жизненно важных структур мозга, и своеобразии клинической симптоматики

при нарушениях кровотока в ней обусловили выделение ее в последней версии международной классификации в самостоятельный симптомокомплекс — «синдром вертебробазилярной артериальной системы» в рамках «преходящих транзиторных церебральных ишемических приступов (атак) и родственных синдромов» (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, G45.0).

Еще раньше группой экспертов Всемирной организации здравоохранения «вертебробазилярная недостаточность» определялась как «обратимое нарушение функции мозга,

вызванное уменьшением кровоснабжения области, питаемой позвоночными и базилярной артериями». Подчеркивались ишемическая природа и обратимый характер нарушений, однако не указывалась длительность неврологической симптоматики, что ранее не позволяло отнести их к транзиторным ишемическим атакам (ТИА) и что стало возможным в настоящее время. Нарушения кровотока в артериях вертебробазилярной системы составляют около 70% всех ТИА. Инсульт с локализацией очаговых изменений в областях мозга, получающих кровь по артериям этой системы, развивается в 2,5 раза реже, чем в регионах, относящихся к бассейнам артерий каротидной системы [1].

Причины синдрома недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы

К основным причинам синдрома недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы, обусловленного артериальной гипертензией (АГ) и атеросклерозом (АС), относятся [1, 2]:

- атеростеноз или атерооблитерация одной из позвоночных артерий;
- характерная для АГ извитость артерий, которая в ряде случаев может привести к перегибу позвоночной артерии с формированием септального стеноза и нарушению кровотока в ней;
- врожденные аномалии позвоночных артерий (гилоплазия одной из позвоночных артерий, латеральное смещение устья позвоночной артерии), при которых недостаточность кровотока по одной из позвоночных артерий компенсируется другой позвоночной артерией, однако на фоне АС и АГ наступает декомпенсация;
- сдавление позвоночной артерии остеофитом в костном канале шейного отдела позвоночника, суставным отростком при нестабильности шейного отдела позвоночника, добавочным шейным ребром, спазмированной мышцей шеи (задняя лестничная мышца, длинная мышца шеи, нижняя косая мышца головы), что чаще всего наблюдается при врожденном аномально высоком вхождении позвоночной артерии в позвоночный канал — на уровне 3–5 шейных позвонков.

Синдром недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы может также наблюдаться:

- при подключичном «синдроме обкрадывания», при котором в результате окклюзии подключичной артерии поступление крови не только во всю вертебробазилярную систему, но и в руку осуществляется лишь по одной позвоночной артерии;
- при окклюзии или выраженном атеростенозе обеих **внутренних сонных артерий** (ВСА), т. к. в кровоснабжении полушарий большого мозга значительную роль играет вертебробазилярная система и при определенных условиях может возникнуть «синдром обкрадывания»;
- при нарушениях общей гемодинамики.

Для подключичного «синдрома обкрадывания» характерен феномен, когда у больного во время интенсивной работы руки (кровоснабжаемой ретроградно из контралатеральной позвоночной артерии) возникают стволые симптомы — чаще всего головокружение.

Определенный вклад в развитие синдрома недостаточности кровотока в вертебробазилярной систе-

ме могут вносить изменения реологических свойств крови (повышение уровня фибриногена, вязкости крови, агрегации тромбоцитов и гематокрита, увеличение ригидности эритроцитов), приводящие к ухудшению микроциркуляции.

Диагностика недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы

СУБЪЕКТИВНЫЕ ДАННЫЕ

Диагноз недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы основывается на характерном симптомокомплексе, объединяющем несколько групп клинических симптомов, встречающихся у больных АС и АГ. Это зрительные и глазодвигательные расстройства, нарушения статики и координации движений, вестибулярные нарушения. При этом предположительный диагноз определяется на основе не менее двух из указанных симптомов. Они кратковременны и нередко проходят сами по себе, хотя являются признаком нарушений кровотока в артериях этой системы, что требует клинического и инструментального обследования. Особенно необходим тщательный анамнез для уточнения обстоятельств возникновения тех или иных симптомов [1, 2].

Зрительные нарушения включают в себя ощущение неясности видения, фотопсии, скотомы, изменения полей зрения, снижение остроты зрения и связаны с преходящей ишемией затылочных долей мозга. Неясность видения в форме пелены перед глазами и затуманивания зрения нередко возникает на высоте головной боли. Фотопсии проявляются в виде вспышек цветных точек, чаще всего красных или зеленых, черных, со светлым ореолом, а также пятен, огненных молний, линий, колец, зигзагов. От радужных кругов, характерных для глаукомы, фотопсии отличаются тем, что их появление не связано с внешним источником света; они возникают и при закрытых глазах. Изменение полей зрения наблюдается обычно в форме их концентрического сужения. Снижение остроты зрения часто развивается после появления головной боли и прогрессирует; зрение заметно ухудшается в период приступов головной боли и после них.

Глазодвигательные нарушения проявляются в виде преходящей диплопии с негрубыми парезами мышц глаза и нарушенной конвергенцией. У большинства больных эти нарушения относятся к начальным проявлениям заболевания, а у четверти из них служат одной из главных жалоб при вертебробазилярной недостаточности.

Статическая и динамическая *атаксия* относится также к числу постоянных симптомов, которые проявляются жалобами больных на неустойчивость и пошатывание при ходьбе и стоянии. Координация движений нарушена значительно меньше, стойкое изменение ее встречается, как правило, при инфарктах мозжечка.

Вестибулярные нарушения проявляются в виде внезапного головокружения — системного, для которого характерно ощущение «вращения предметов», «перевернутой комнаты», и несистемного с ощущением «укачивания», тошнотой, режой рвотой. Обнаруживается также спонтанный нистагм, иногда только после специальных проб с поворотами головы в сторону и фиксацией ее в этих позах (проба Де Клейна). Развитие головокружения связывают с ишемией или преддверно-улиткового органа, или вестибулярных ядер и их связей. Вестибулярные ядра наиболее чувствительны к ишемии и гипоксии.

При этом головокружение как моносимптом может расцениваться в качестве признака нарушения кровотока в артериях вертебробазиллярной системы только в сочетании с другими признаками его нарушения у больных с относительно стойким отоневрологическим симптомокомплексом. Менее известны, хотя встречаются нередко, оптико-вестибулярные расстройства. К ним относятся симптомы «колеблющейся тени» и «конвергентного головокружения», при которых больные испытывают головокружение или неустойчивость при мелькании света и тени или при взоре, направленном вниз.

Характерными симптомами являются приступы *внезапного падения* без потери сознания («дроп-атаки»), возникающие обычно при резких поворотах или запрокидывании головы. Описан синкопальный вертебральный синдром Унтерхарншайдта, при котором наблюдаются утрата сознания и гипотония мышц при отсутствии данных за эпилепсию и другие пароксизмальные состояния.

К проявлениям *дисцефальных расстройств* относятся резкая общая слабость, непреодолимая сонливость, нарушения ритма сна и бодрствования, а также различные вегетативно-висцеральные нарушения, внезапное повышение артериального давления (АД), нарушения сердечного ритма. Эти нарушения связаны с ишемией структур ретикулярной формации ствола мозга.

Описанный симптомокомплекс дополнен в настоящее время другими признаками, которые в сочетании с ними также позволяют судить о недостаточности кровотока в артериях вертебробазиллярной системы. На различных стадиях вертебробазиллярной недостаточности больные нередко предъявляют жалобы на *снижение памяти* («забывчивость»), расстройства концентрации и неустойчивость активного внимания. Чаще всего снижается память на имена, числа, недавно происшедшие события. Снижается способность к запоминанию нового материала, становится труднее удерживать в памяти прочитанное, забывается то, что намечено к осуществлению, возникает необходимость записывать. Больным становится трудно осмыслить большое количество информации, что приводит у лиц, занятых умственным трудом, к определенному снижению работоспособности, ограничению творческих возможностей. В то же время профессиональная память и память на прошлые события сохраняются. Это больше относится к оперативной памяти, чем к логической. Нередко снижение памяти и работоспособности расценивается окружающими как результат переутомления, а не как проявление сосудистой мозговой недостаточности. При нейропсихологическом исследовании отмечаются сохранность уровня обобщения, соответствие суждений общеобразовательному и культурному уровню, сохранность запаса представлений и навыков.

Нарушения когнитивных функций существенно снижают качество жизни, а также оказывают влияние на прогрессирование сосудистой мозговой недостаточности.

Снижение памяти на текущие события у больных с вертебробазиллярной недостаточностью связано с хронической ишемией медиальных частей височных долей, прежде всего гиппокампа и сосцевидных тел. При вертебробазиллярной недостаточности отмечаются и приступы транзиторной глобальной ишемии, при которой на несколько часов нарушается оперативная память (способность к запоминанию новой информации). Больной выглядит рассеянным, он дезориентирован в пространстве и времени, иногда

возбужден, настойчиво пытается выяснить у окружающих, где находится, как оказался здесь, но будучи не в состоянии запомнить ответы, постоянно задает одни и те же вопросы. С возвращением способности к запоминанию восстанавливается и ориентация, амнезируется лишь сам эпизод.

Причиной острой амнезии может служить и острое НМК в бассейнах обеих задних мозговых артерий. В этом случае амнезии могут сопутствовать ограничение полей зрения (односторонняя или двусторонняя гемианопсия), зрительная агнозия, алексия, амнестическая афазия, нарушение чувствительности.

Сочетание ряда характерных симптомов позволяет диагностировать синдром недостаточности кровотока в артериях вертебробазиллярной системы, хотя при этом определяются лишь ишемический характер НМК и локализация очага ишемии, а не причины, обусловившие этот характер.

ОБЪЕКТИВНЫЕ ДАННЫЕ

Наиболее доступными и безопасными для определения недостаточности кровотока в артериях вертебробазиллярной системы являются неврологический осмотр и ультразвуковые методы исследования сосудистой системы мозга.

Среди объективных признаков, выявляемых при *неврологическом осмотре*, следует прежде всего назвать нистагм, статическую и динамическую атаксию. В пробе Ромберга больной отклоняется в сторону. Ходьба с закрытыми глазами выявляет у пациента с недостаточностью кровотока в вертебробазиллярной системе шаткость и стойкое отклонение в одну из сторон. При проведении пробы Унтербергера пациента просят маршировать на одном месте с закрытыми глазами в течение 1–3 мин. В норме он остается на месте или незначительно смещается относительно исходной точки либо слегка поворачивается вокруг оси. Патологическими считаются смещение вперед более чем на 1 м и поворот более чем на 40–60° (после 50 шагов на месте). Подобным образом интерпретируют результаты пробы Бабинского — Вейля («звездная проба»). Пациента просят с закрытыми глазами сделать два шага вперед, развернуться на 180° и сделать два шага назад. Любые отклонения в сторону или ротация указывают на нарушение функции вестибулярного лабиринта. Если пациента просят пройти в прямом и обратном направлении несколько раз, то в результате отклонения в одну из сторон траектория его движения напоминает очертания звезды (отсюда название пробы).

Необходимо также измерить АД на обеих руках в положении сидя и лежа. К объективным признакам синдрома относятся разница пульса и АД на руках и шум в надключичной области. При значительном снижении систолического АД (более 20 мм рт. ст.) в вертикальном положении симптоматику, напоминающую недостаточность кровотока в вертебробазиллярной системе, следует отнести за счет ортостатической гипотензии. Для подключичного «синдрома обкрадывания» характерен феномен, когда у больного на фоне интенсивной работы рукой возникают стволые симптомы — чаще головокружение.

Ультразвуковая доплерография позволяет получать данные о кровотоке в позвоночных артериях, линейной скорости и направлении потоков крови в них. Компрессионно-функциональные пробы дают возможность оценить состояние и ресурсы коллатерального кровообращения, кровотоков в сонных, височных, надблоковых и других артериях. Дуплексное сканирование позволяет определить

состояние стенки артерий, строение и поверхность атеросклеротических бляшек, стенозирующих эти артерии. Транскраниальная доплерография с фармакологическими пробами имеет значение для определения церебрально-гемодинамического резерва. Исключительно информативны данные о состоянии магистральных артерий головы (МАГ) и интрацеребральных артерий, получаемые при КТ и МРТ в режиме ангиографии. При рентгенографии шейной части позвоночника могут быть получены данные о состоянии структур вокруг позвоночных артерий и воздействии этих структур на позвоночные артерии и кровотоков в них; при этом используются функциональные пробы.

Особое место в ряду инструментальных методов занимает *отоневрологическое исследование*, особенно если оно подкрепляется электронистагмографическими и электрофизиологическими данными о слуховых вызванных потенциалах, характеризующих состояние структур ствола мозга, а также МРТ этих структур.

Алгоритм применения перечисленных инструментальных методов исследования определяется логикой построения клинического диагноза.

ЛЕЧЕНИЕ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лечение вертебробазилярной недостаточности направлено на предупреждение ее прогрессирования, улучшение кровоснабжения мозга, коррекцию отдельных синдромов и симптомов.

Наиболее эффективными мерами в этом направлении являются исключение или *коррекция основных факторов риска* развития вертебробазилярной недостаточности, к которым относятся курение, гиперлипидемия, АС артерий мозга, АГ, сахарный диабет, ожирение, заболевания сердца, нарушения реологических свойств крови, психоэмоциональное перенапряжение, злоупотребление алкоголем [3].

Большое место в профилактике прогрессирования вертебробазилярной недостаточности занимают оздоровительные мероприятия, климатолечение на местных курортах, в условиях мелкогогорья, на морских курортах, бальнеолечение (радоновые, рапные, углекислые, сульфидные, йодобромные ванны). Нужны умеренные физические нагрузки (лечебная гимнастика, ходьба, плавание) и регулярные умственные нагрузки.

Диета не должна быть тягостной для больного (не переедать, ограничить потребление животных жиров, легкоусвояемых углеводов и продуктов, богатых холестерином, уменьшить общую калорийность пищи, ввести в рацион свежие овощи и фрукты, изделия из муки грубого помола, рыбные продукты). Исключается курение и ограничивается потребление алкоголя.

При лечении вертебробазилярной недостаточности следует провести следующие мероприятия: раннее ее выявление; определение выраженности клинической симптоматики; исключение или коррекция основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний; динамическое наблюдение; своевременное начало лечения; его длительность и непрерывность; лечение сопутствующих соматических, неврологических и психических нарушений; медицинская, профессиональная и социальная реабилитация.

К методам медикаментозного лечения хронических НМК относятся: гипотензивная терапия, применение гиполипидемических средств, улучшение кровоснаб-

жения мозга с использованием антитромботических препаратов, нейропротекционная терапия [3, 4].

Одним из наиболее перспективных с позиции доказательной медицины нейропротекционных препаратов является **цитиколин** [4, 5]. Цитиколин — природное эндогенное соединение, известное также как цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин), представляет собой мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. При пероральном приеме цитиколин быстро абсорбируется и в стенке кишечника и печени гидролизует на холин и цитидин. Эти вещества поступают в системный кровоток, проходят через гематоэнцефалический барьер и вновь соединяются, образуя в пределах центральной нервной системы цитиколин [6]. Фосфатидилхолин мембран клеток головного мозга под действием фосфолипаз в условиях ишемии распадается до жирных кислот и свободных радикалов. За счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФ-азы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы А2 и участия в синтезе фосфатидилхолина реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина. Кроме того, цитиколин влияет на образование свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани. Цитиколин также способен ингибировать глутамат-индуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности [7].

Первые исследования цитиколина, проведенные в конце XX в., касались пациентов с сосудистой деменцией. Так, R. Lozano et al. (1986) наблюдали 2067 пожилых пациентов, находившихся на лечении в отделениях гериатрической психиатрии, и выявили положительное влияние 2-месячного курса терапии цитиколином на выраженность нейропсихологических симптомов [8]. В исследовании V. Chandra (1992), посвященном оценке эффективности препарата у 146 пациентов с сосудистой деменцией, было продемонстрировано, что терапия цитиколином в дозе 750 мг/сут в/в в течение 2 мес. приводила к достоверному улучшению показателей когнитивных функций (оценке по шкале MMSE) по сравнению с плацебо. Более того, эффект от терапии сохранялся через 10 мес. после окончания курса лечения [9].

В 2005 г. был опубликован Кокрановский обзор эффективности цитиколина в терапии когнитивных и поведенческих нарушений, обусловленных хронической цереброваскулярной недостаточностью, у пожилых пациентов [10]. В обзор вошли результаты 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 1336 пациентов. Средняя доза цитиколина в указанных исследованиях составила 1000 мг/сут, продолжительность лечения — 3 мес. Эффективность лечения оценивалась по тестам на показатели памяти, внимания, поведения. В обзоре продемонстрированы позитивное влияние цитиколина на поведенческие нарушения, а также улучшение памяти.

Единственным существенным ограничением данного обзора являлась небольшая продолжительность включенных в него клинических исследований.

В последующие годы исследователи сосредоточились на изучении эффективности препарата у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) и постинсультными когнитивными нарушениями. Так, по данным М.В. Путиловой (2009), уже на начальных этапах проявлений когнитивных нарушений у пациентов

с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью применение цитиколина (в дозировке 1000 мг в/м или в/в в течение 10 сут с последующим пероральным приемом в виде раствора для приема внутрь в течение 3 мес.) способствует регрессу данных нарушений. Кроме того, препарат положительно влияет на сопутствующие эмоционально-аффективные и поведенческие расстройства в этой группе больных [11].

В 2013 г. опубликованы результаты двух контролируемых исследований, оценивающих влияние препарата на когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. В плацебо-контролируемом исследовании L. Alvarez-Sabin et al. (2013) приняли участие 347 пожилых пациентов (средний возраст — 67,2±11,3 года), перенесших инсульт и имевших когнитивные нарушения. В группе активного лечения (172 пациента) цитиколин назначался в дозе 2000 мг/сут *per os* в течение 6 мес., далее по 1000 мг/сут еще 6 мес. Критериями эффективности лечения являлись результаты нейропсихологического обследования (батарея тестов на память, внимание, исполнительные (регуляторные) функции, ориентацию во времени), а также оценка клинических исходов по модифицированной шкале Рэнкина через 6 и 12 мес. после начала лечения. На фоне длительной терапии цитиколином отмечались замедление прогрессирования когнитивных расстройств и лучшее функциональное восстановление (по сравнению с плацебо) за счет улучшения внимания, регуляторных функций и ориентации во времени [12].

Исследование IDEALE было посвящено оценке эффективности цитиколина в длительной терапии сосудистых УКР у пожилых пациентов. 349 пациентам с УКР преимущественно сосудистого генеза назначался цитиколин (265 больных) в дозе 1000 мг/сут *per os* в течение 9 мес. или плацебо (84 пациента). Терапия цитиколином не влияла на показатели функциональной повседневной деятельности по сравнению с плацебо. Вместе с тем на фоне лечения цитиколином отмечалась положительная динамика когнитивных функций при их оценке по шкале MMSE (улучшение через 9 мес. в среднем на 0,5 балла), в группе плацебо наблюдалось прогрессирование когнитивных нарушений (через 9 мес. — ухудшение в среднем на 1,9 балла) ($p=0,0001$). Таким образом, длительная терапия цитиколином сопряжена со снижением темпов прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с сосудистыми УКР [13].

В последнее время широко внедряются в практику новые воспроизведенные лекарственные формы. Среди них — отечественный препарат **Нейпилепт**. Препарат выпускается из японской субстанции компании KYOWA в виде раствора 125 и 250 мг/мл для в/в и в/м введения, а также двух пероральных форм — раствора для приема внутрь 100 мг/мл во флаконах по 30 мл и 100 мл. Объем флакона 100 мл соответствует форме выпуска оригинального препарата в саше.

В рамках пострегистрационных многоцентровых рандомизированных исследований были проведены сравнение Нейпилепта с оригинальным препаратом у 152 пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе (РКИ № 396 от 24.06.2013) [14] и изучение эффективности и безопасности его пероральной формы у 128 пациентов с когнитивными нарушениями (РКИ № 145 от 26.03.2015) [15]. Результаты исследова-

ний продемонстрировали сопоставимые с оригинальным препаратом переносимость и эффективность Нейпилепта при указанных состояниях [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что своевременно начатое и систематически проводимое лечение может предотвратить прогрессирование сосудисто-мозговой недостаточности и значительно улучшить качество жизни пациентов. Особое значение приобретают адекватность и эффективность приема цитиколина (Нейпилепта). Адекватность терапии подразумевает курсовой прием препарата, а также сотрудничество пациента и лечащего врача при назначении и проведении лечения, целями которого являются сохранение трудоспособности и поддержание качества жизни пациента. Могут быть рекомендованы следующие направления оценки эффективности лечения вертебробазилярной недостаточности (уже через 6–12 мес. от начала лечения): уменьшение или исчезновение церебральных жалоб, улучшение когнитивных функций (в первую очередь памяти).

Алгоритм нейропротекционной терапии при синдроме недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы

Нейпилепт 1000–2000 мг в/м в течение 10–14 сут	Последующие курсы проводят с интервалом 6 мес.
Нейпилепт 500–1000 мг/сут	Лечение продолжают в течение 3-х мес.

Литература

1. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 536 с. [Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika. M.: MEDpress-inform, 2016. 536 s. (in Russian)].
2. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Синева Н.А. и др. Частная неврология. М.: Практика, 2012. 272 с. [Suslina Z.A., Maksimova M. Yu., Sineva N.A. i dr. Chastnaya nevrologiya. M.: Praktika, 2012. 272 s. (in Russian)].
3. Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Танашян М.М. Современные подходы к профилактике и лечению хронических нарушений мозгового кровообращения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. Т. 4. № 4. С. 88–91 [Maksimova M. Yu., Domashenko M.A., Tanashyan M.M. Current approaches to preventing and treating chronic cerebral circulatory disorder // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2012. T. 4 № 4. S. 88–91 (in Russian)]. doi:10.14412/2074-2711-2012-429.
4. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015. Т. 9. № 3. С. 10–19 [Piradov M. A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M. Yu. Neyroproteksiya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh: poisk zhizni na Marse ili perspektivnoe napravlenie lecheniya? Chast' 2. Khronicheskie formy narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya // Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii. 2015. T. 9. № 3. S. 10–19 (in Russian)].
5. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения // РМЖ. 2013. Т. 21. № 30. С. 1540–1542 [Domashenko M.A., Maksimova M. Yu., Sergeev D.V., Piradov M.A. Citikolin v lechenii ishemicheskikh narushenij mozgovogo krovoobrashheniya // RMZh. 2013. T. 21. № 30. S. 1540–1542 (in Russian)].
6. Gutierrez-Fernandez M., Rodriguez-Frutos B., Fuentes B. et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke // Neurochemistry International. 2012. Vol. 60. № 3. P. 310–317. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015
7. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // Revista de Neurologia. 2011. Vol. 52 (suppl 2). P. 1–62.
8. Lozano R., Fernandez M.V., Balague A. Alteraciones neuropsiquicas del anciano: evolucion tras la administracion de CDP-colina (citicolina) // Med Clin (Barc). 1986. Vol. 87 (Supl 1). P. 30–33.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

НЕЙПИЛЕПТ®

Цитиколин

Сила нейрона

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения

125 мг/мл 4 мл №5

250 мг/мл 4 мл №5

Раствор для приема внутрь

100 мг/мл 30 мл

100 мг/мл 100 мл

Удобство ступенчатой терапии

- Ноотроп-мембранопротектор с высоким уровнем доказательности¹
- Субстанция произведена в Италии
Качество GMP
- Терапевтически эквивалентен оригинальному цитиколину



¹ Davalos A., Castillo J., Alvares-Sabin et al. Stroke 2002; 33: 12: 2850-2857.

РУ ЛП-003817 от 31.08.2016

Информация для медицинских специалистов. Информация для врачей.

Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома Сусака

Профессор М.Л. Чухловина¹, профессор И.А. Вознюк², к.м.н. А.Ю. Полушин^{3,4}

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Синдром Сусака относится к иммуноопосредованным заболеваниям нервной системы. В клинической картине он представлен триадой основных симптомов: подострой энцефалопатией, окклюзией ветвей артерии сетчатки и нейросенсорной тугоухостью. Одним из основных симптомов, помимо нарушения зрения, может быть выраженная головная боль. В основе данных симптомов лежит микроангиопатия. В результате иммунообусловленной эндотелиопатии в микроваскулярном русле происходит гипертрофия эндотелиальных клеток с последующей окклюзией артериол. Вследствие этого возникает периваскулярное воспаление с последующей ишемией тканей головного мозга, сетчатки. Дифференциальная диагностика синдрома должна проводиться с демиелинизирующими заболеваниями, васкулитами, токсической лейкоэнцефалопатией. Анализы крови и спинномозговой жидкости в большинстве случаев оказываются неинформативными. Основная роль в диагностике синдрома Сусака принадлежит магнитно-резонансной томографии, по данным которой выявляются изменения по типу «снежных шаров», преимущественно в центральной части мозолистого тела. Применение пульс-терапии метилпреднизолоном, как правило, не приводит к должному эффекту. Это предполагает, наряду с введением кортикостероидов, применение цитостатиков и внутривенных иммуноглобулинов. Схема эскалации терапии при обсуждаемом заболевании представлена в данной статье.

Ключевые слова: синдром Сусака, RED-M, SICRET, аутоиммунные заболевания, микроангиопатия, васкулит, подострая энцефалопатия, окклюзия ветвей артерии сетчатки, нейросенсорная тугоухость.

Для цитирования: Чухловина М.Л., Вознюк И.А., Полушин А.Ю. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома Сусака // PMЖ. 2018. № 7. С. 10–14.

ABSTRACT

Contemporary view of the pathogenesis, diagnosis and treatment of Susac syndrome

Chukhlovina M.L.¹, Voznyuk I.A.², Polushin A.Yu.^{3,4}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg

² Medical Military Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

⁴ Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Saint-Petersburg

Susac syndrome is an immune-mediated disease of the nervous system. In the clinical picture, it is represented by a triad of the main symptoms: subacute encephalopathy, occlusion of the retinal artery branches and neurosensory hearing loss. One of the main symptoms, in addition to visual impairment, may be a severe headache. These symptoms are based on microangiopathy. The immune-associated endotheliopathy in the microvascular channel leads to hypertrophy of endothelial cells with the subsequent occlusion of arterioles. As a result, there is perivascular inflammation followed by ischemia of the brain and retina. Differential diagnosis of the syndrome should be carried out with demyelinating diseases, vasculitis, toxic leukoencephalopathy. Blood and cerebrospinal fluid tests in most cases are not informative. The main role in diagnosing Susac syndrome belongs to magnetic resonance imaging, according to which changes in the type of «snow balls» mainly in the central part of the corpus callosum are detected. The use of pulse therapy with methylprednisolone usually does not lead to the proper effect. This involves, along with the introduction of corticosteroids, the use of cytostatics and intravenous immunoglobulins. The scheme of therapy escalation of Susac syndrome is presented in this article.

Key words: Susac syndrome, RED-M, SICRET, autoimmune diseases, microangiopathy, vasculitis, subacute encephalopathy, occlusion of the retinal artery branches, neurosensory hearing loss.

For citation: Chukhlovina M.L., Voznyuk I.A., Polushin A.Yu. Contemporary view of the pathogenesis, diagnosis and treatment of Susac syndrome // RMJ. 2018. № 7. P. 10–14.

В последние годы отмечается рост распространенности иммуноопосредованных заболеваний нервной системы. Одним из таких синдромов, заслуживающих внимания врачей, является синдром Сусака.

Ретинокохлеоцеребральная васкулопатия была описана в 1979 г. группой авторов под руководством Джона Сусака [1] у лиц молодого возраста с классической клинической триадой: подострой энцефалопатией, окклюзией вет-

вей артерии сетчатки и нейросенсорной тугоухостью. Как следствие четко очерченной клинической составляющей, в зарубежных статьях можно встретить соответствующие ей аббревиатуры: SICRET (Small Infarcts of Cochlear, Retina and Encephalic Tissue — мелкие инфаркты слухового нерва, сетчатки и ткани мозга) и RED-M (Retinopathy, Encephalopathy, Deafness microangiopathy — ретинопатия, энцефалопатия, глухота, обусловленные микроангиопатией) [2, 3].

Первое популяционное исследование по распространенности синдрома Сусака было проведено в Австрии. Дебют заболевания описан с 9 до 72 лет, чаще у женщин в возрасте 20–40 лет [4]. При этом с учетом выявленной распространенности синдрома в соотношении 0,15 на 100 тыс. населения на сегодняшний день описано чуть более 300 случаев.

Этиология синдрома Сусака

Этиология синдрома до конца не установлена, однако, как и у большинства других аутоиммунных заболеваний, отмечается его появление после беременности, перенесенной вирусной инфекции, применения заместительной гормональной терапии.

Согласно современным представлениям, в основе болезни лежит микроангиопатия головного мозга, сетчатки, внутреннего уха. Предполагается, что у таких пациентов развивается иммунообусловленная эндотелиопатия в микроваскулярном русле. При этом в отдельных сосудах паренхимы отмечаются утолщение и гиалиноз, эндотелиальные клетки гипертрофированы, что в итоге и ведет к окклюзии артериол. В результате этого возникает периваскулярное воспаление с последующей ишемией тканей головного мозга, сетчатки. Действительно, в сыворотке крови пациентов с синдромом Сусака выявлены антитела к эндотелию сосудов, которые могут вызывать развитие микроангиопатии [5], определяющей размер характерных для синдрома очагов (в среднем около 5 мм). В результате возникает дегенерация нейроглиального комплекса. При этом иммуногистохимические исследования показывают воспаление с превалированием CD8-клеток. Как известно, CD8 являются поверхностными маркерами субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-супрессоров. Экспрессия этого гликопротеина у человека происходит в основном на Т-киллерах, а также на части натуральных киллеров (NK). Это, в свою очередь, определяет аутоиммунную составляющую синдрома, дает возможность диагностировать его с помощью иммуногистохимических исследований, а также назначать таргетную терапию.

Клиническая картина синдрома Сусака

Установлено, что для синдрома Сусака характерно полиорганное поражение с развитием ретикулокохлеоцеребральных расстройств. Такие пациенты, как правило, госпитализируются в офтальмологические, отоларингологические и неврологические отделения стационаров. Однако в дебюте заболевания классическая триада возникает в полном объеме довольно редко (не более 20% случаев). Почти всегда синдром дебютирует с нарушения зрительной функции. Так, пациенты вне церебрального синдрома могут предъявлять жалобы на преходящее или стойкое нарушение зрения в виде появления пелены перед глазами, диплопии, фотопсий или парацентральных скотом. В половине случаев отмечается одно- или двустороннее снижение слуха, зачастую сопровождающееся шумом в ушах и головокружением. Иногда наблюдается нарастающая го-

ловная боль с тошнотой. При этом некоторые авторы особо подчеркивают, что при развитии головной боли у иммуноскомпрометированных лиц молодого возраста уже необходимо задуматься о синдроме Сусака. Также отмечаются сонливость, нарушение сознания, расстройства речи, концентрации внимания, памяти или ходьбы. Клинические проявления синдрома могут включать амнезию, агрессию, депрессию, в редких случаях — судороги [6–13].

Диагностика синдрома Сусака

Для синдрома Сусака нехарактерно изменение параметров крови. Имеются данные об умеренном повышении уровня белка в ликворе и незначительном лимфоцитарном плеоцитозе. Ультразвуковая диагностика с доплеровским картированием при данном синдроме не выявляет специфических маркеров.

Офтальмологическое исследование (электроокулография, электроретинография, офтальмоскопия, зрительные вызванные потенциалы) выявляет картину ретинального васкулита: расширение артериол сетчатки, телеангиэктазии, микроаневризмы. По данным ангиографии с флуоресцеином определяются множественные периферические инфаркты сетчатки с обеих сторон [5, 14, 15]. Оптическая когерентная томография сетчатки выявляет выраженное пятнистое истончение слоя нервных волокон, тогда как при рассеянном склерозе это истончение имеет диффузный характер.

В диагностике нарушений слуха эффективно применение слуховых вызванных потенциалов, отоакустической эмиссии.

В дифференциальной диагностике синдрома Сусака важное значение придается нейрорадиологическим исследованиям [16]. Патогномичным считается выявление с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга множественных гиперинтенсивных сигналов в центральной части мозолистого тела. При введении парамагнетика происходит обогащение патологических очагов, выявляемых на T2-взвешенных изображениях. Помимо типичных изменений в виде маленьких или больших «снежных шаров» или линейных дефектов в центральной части мозолистого тела (рис. 1а, б) [17] у 70% больных имеется поражение серого вещества, а у 33% — оболочек мозга [18]. По данным МРТ (диффузионно-взвешенный режим) в этой области выявляются очаги высокой интенсивности. Режим 3D-FLAIR также выявляет вовлечение в патологический процесс мягкой мозговой оболочки [19]. Необходимо помнить, что, в отличие от рассеянного склероза, для синдрома Сусака образование патологических очагов в спинном мозге нехарактерно. МРТ головного мозга позволяет проводить раннюю диагностику синдрома Сусака и, соответственно, своевременную патогенетическую терапию [5, 11, 20].

Дифференциальная диагностика синдрома Сусака

Дифференциальную диагностику синдрома Сусака проводят с аутоиммунными демиелинизирующими заболеваниями (рассеянным склерозом и острым рассеянным энцефаломиелитом), инфекционными энцефалитами, первичными и вторичными васкулопатиями центральной нервной системы (ЦНС), болезнью Меньера, токсической лейкоэнцефалопатией, редким осложнением злоупотребления кокаином [21]. Также синдром следует дифференцировать с паранеопластическими синдромами, характерными для группы пациентов, находящихся на терапии иммуносупрессорами и таргетными противоопухолевыми препаратами.

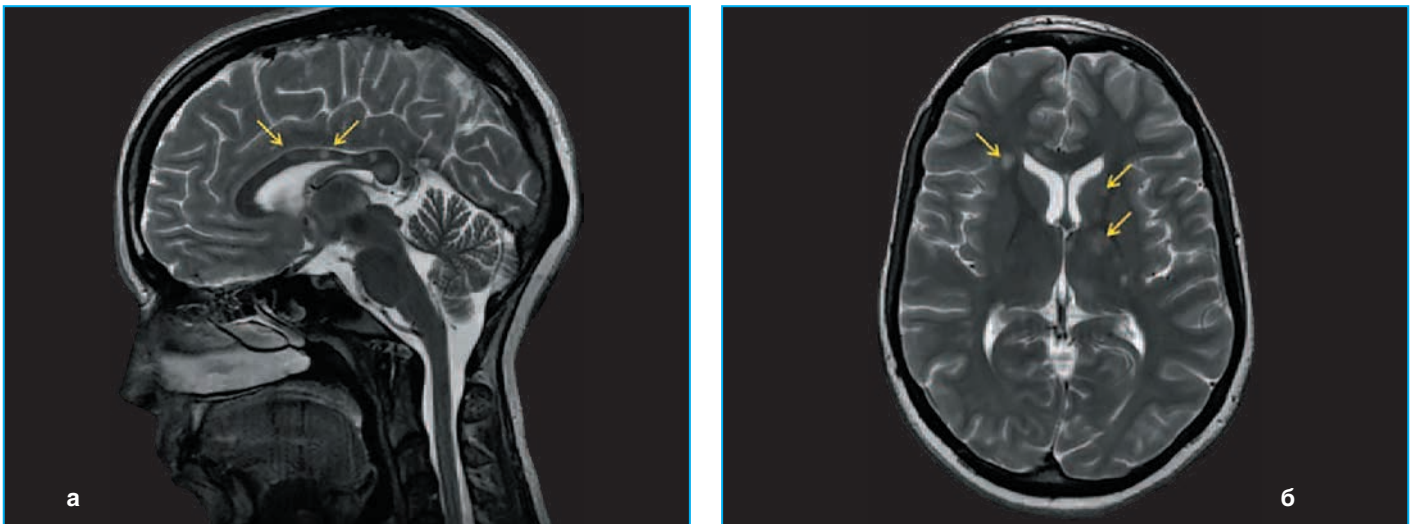


Рис. 1. а. «Снежные шары» в центральной части мозолистого тела по данным T2-режима МРТ (стрелки); б. Перивентрикулярные очаги на аксиальном срезе головного мозга (стрелки) (по Vishnevskia-Dai V. et. al., 2016 [17])

Сложность выявления синдрома Сусака состоит в том, что клиническая триада, характерная для данного заболевания, может развиваться в течение нескольких лет. Показано, что из 10 пациентов с установленным позднее диагнозом синдрома Сусака только у 2 в дебюте выявлялись подострая энцефалопатия, окклюзия ветвей артерии сетчатки и нейросенсорная тугоухость [17]. У остальных больных триада патогномичных для синдрома Сусака проявлений развивалась в течение последующих 3 лет. В этой связи было предложено различать варианты: случаи, подозрительные на синдром Сусака, полный и неполный синдромы Сусака. Согласно *диагностическим критериям*, разработанным группой европейских экспертов, следует выделять возможный и определенный синдромы Сусака [11]. Исследователи рассмотрели, как они отмечают, 32 несомненных случая синдрома и на основании этого выделили критерии его диагностики. Думается, что создание классификации, необходимой для клинической практики, требует дальнейшего накопления материала.

Клинические наблюдения

Тем не менее при существующем интересе к синдрому Сусака на сегодняшний день официально зарегистрировано лишь два продолжающихся исследования по его изучению, направленных на определение характерных для него биомаркеров (NCT01273792, Германия) и выявление эпидемиологической составляющей, клинических и этиологических факторов (NCT01481662, Франция). При этом если результаты первого исследования ожидаются в декабре 2018 г., то отчет второго исследования (с учетом заявленной группы из 100 пациентов с выполнением диффузионно-тензорной МРТ), начатого в 2011 г., ожидается лишь в середине 2021 г.

Причины развития синдрома Сусака окончательно неясны. К примеру, обсуждается сходство его иммунопатогенеза с ювенильным дерматомиозитом, при этом отмечен положительный эффект проведения терапии, используемой при тяжелых формах этого заболевания у подростков [18, 22, 23].

Углубленное обследование 9 пациентов (женщин — 7, мужчин — 2) и анализ 92 прежде сообщенных случаев синдрома Сусака (средний возраст — 30,4 года; срок наблюдения — 6,4 года) показало, что дебют заболевания чаще

отмечался весной или осенью у 68% пациентов [24]. Полная триада симптомов в начале болезни выявлялась только у 1 из 9 больных. У всех обследованных имелись головная боль и клинические проявления энцефалопатии. При исследовании ликвора у 5 пациентов выявлены плеоцитоз и повышение уровня белка. Вовлечение внутреннего уха в патологический процесс в дебюте болезни отмечалось только у 2 больных, у других это расстройство появилось в течение последующих 11 мес. (в 3 случаях сначала одностороннее, в дальнейшем у всех обследованных — двустороннее); улучшение слуха на фоне лечения не отмечено. Поражение зрения в начале болезни отмечалось у 8 больных, спустя 3 года — еще у 1 пациента. У всех обследованных выявлялась множественная билатеральная окклюзия ветвей ретинальных артерий и/или обнаруживалась краска с гиперфлуоресценцией на артериальной стенке при ангиографии с флуоресцеином. В дальнейшем у 3 больных эти показатели нормализовались.

В период наблюдения за пациентами у 3 женщин были выявлены 4 беременности: в 2 случаях состояние пациенток потребовало прерывания беременности, 1 беременность протекала без особенностей, у 1 женщины после родов отмечалось обострение синдрома Сусака с проявлениями энцефалопатии, достаточно эффективно подвергавшейся коррекции на фоне применения кортикостероидов и антикоагулянтов.

Особый интерес в литературе вызывают описания синдрома Сусака у детей и подростков. У 14-летней девочки дебют заболевания характеризовался головной болью, развитием слабости в левых конечностях, недержанием мочи и когнитивным дефицитом. МРТ головного мозга выявила множественные очаги с высокоинтенсивным сигналом на T2-взвешенном изображении в белом и сером веществе [15]. Сходная клиническая картина и изменения белого вещества ткани мозга могут быть при развитии рассеянного склероза или острого рассеянного энцефаломиелита в детском или подростковом возрасте. На глазном дне у пациентов с этими демиелинизирующими заболеваниями обычно находят побледнение височных дисков зрительных нервов, иногда выявляется картина ретробульбарного синдрома. Однако офтальмологическое обследование у данной больной обнаружило двустороннюю окклюзию артерий сетчатки. Через 12 мес. у девочки развилась утрата слуха.

Таблица 1. Лечение васкулопатии сетчатки и нейросенсорной тугоухости при синдроме Сусака (соответствует принятой схеме лечения в зависимости от степени поражения ЦНС)

Степень	Степень поражения ЦНС			
	Незначительная	Умеренная	Тяжелая	Крайне тяжелая
Клинические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – легкие когнитивные нарушения, изменения личности, заметные только близким родственникам; – незначительные речевые нарушения или их отсутствие; – ежедневная активность не ограничена; – пациент остается амбулаторным 	<ul style="list-style-type: none"> – легкая дезориентация; – незначительные проявления когнитивного дефицита, речевые нарушения; – рассеянная органическая симптоматика; – незначительное ограничение ежедневной активности; – остается амбулаторным пациентом, но с определенными физическими ограничениями; – возможны зрительные и слуховые нарушения, требующие дообследования; состояние пациента позволяет их провести 	<ul style="list-style-type: none"> – среднетяжелые проявления энцефалопатии, нарушение мыслительных процессов; – среднетяжелые когнитивные и речевые нарушения; – отдельные органические симптомы; – значительное ограничение ежедневной активности; – пациент может оставаться амбулаторным, но требует помощи; – как правило, возникают зрительные и слуховые нарушения, требующие дообследования; состояние пациента позволяет их провести 	<ul style="list-style-type: none"> – энцефалопатия в стадии декомпенсации; – выраженные когнитивные и речевые нарушения; – ярко выраженные органические симптомы; – выраженное ограничение ежедневной активности; – прикован к постели, требует ухода; – диагностика зрительных и слуховых нарушений значительно затруднена или невозможна из-за агнозии
Этап	Эскалация терапии			
1 Кортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> – в/в метилпреднизолон (произвольно) – преднизон 1 мг/кг/сут (макс. 80 мг/сут) в течение 4 нед. с постепенным снижением 	<ul style="list-style-type: none"> – в/в метилпреднизолон 1000 мг/сут 3–7 сут, затем преднизон 1 мг/кг/сут (макс. 80 мг/сут) в течение 4 нед. с постепенным снижением 	<ul style="list-style-type: none"> – в/в метилпреднизолон 1000 мг/сут 3–7 сут, затем преднизон 1 мг/кг/сут (макс. 80 мг/сут) в течение 4 нед. с постепенным снижением 	<ul style="list-style-type: none"> – в/в метилпреднизолон 1000 мг/сут 3–7 сут, затем преднизон 1 мг/кг/сут (макс. 80 мг/сут) в течение 4 нед. с постепенным снижением
2 Иммуноглобулин (ИГ)	<ul style="list-style-type: none"> – в/в 2000 мг/кг в течение 2 сут каждые 3–4 нед. в течение 6 мес.; затем 1000 мг/кг через каждые 4 нед. в течение 6–12 мес. 	<ul style="list-style-type: none"> – в/в 2000 мг/кг в течение 2 сут, затем 1000 мг/кг через каждые 2 нед. до стабилизации, затем 1500 мг/кг каждые 3 нед. до улучшения (возможен переход на прием через каждые 4 нед.), затем 2000 мг/кг каждые 4 нед. в течение 6 мес. 	<ul style="list-style-type: none"> – в/в 2000 мг/кг в течение 2 сут, затем 1000 мг/кг через каждые 2 нед. до стабилизации, затем 1500 мг/кг каждые 3 нед. до улучшения, затем 2000 мг/кг каждые 4 нед. в течение 6 мес., затем 1000 мг/кг каждые 4 нед. в течение 6 мес. 	<ul style="list-style-type: none"> – в/в 2000 мг/кг в течение 2 сут, затем 1000 мг/кг через каждые 2 нед. до стабилизации, затем 1500 мг/кг каждые 3 нед. до улучшения, затем 2000 мг/кг каждые 4 нед. в течение 6 мес., затем 1000 мг/кг каждые 4 нед. в течение 6 мес.
3 Циклофосфамид (ЦФ)	<i>Не требуется на данной стадии</i>	<i>Не требуется на данной стадии</i>	<i>Произвольно, чаще используется переход с в/в ИГ на ММФ</i>	<ul style="list-style-type: none"> – в/в 10–15 мг/кг 2 дозы каждые 2 нед. (при улучшении или невозможности использовать ЦФ – перейти на ММФ). Если улучшения нет – в/в ЦФ 10–15 мг/кг в течение 2 нед., затем в/в 10–15 мг/кг 3 дозы каждые 3 нед., затем 10–15 мг/кг 1–3 дозы каждые 4 нед., затем перейти на ММФ или ММФ + такролимус
4 Микофенолата мофетил (ММФ)	<ul style="list-style-type: none"> – 1000 мг 2 р./сут, курс приема – до 2 лет 	<ul style="list-style-type: none"> – 1000 мг 2 р./сут, курс приема – до 2 лет 	<ul style="list-style-type: none"> – 1000 мг 2 р./сут (в случае монотерапии) или – ММФ 500 мг 2 р./сут + такролимус 2 мг 2 р./сут (до стабилизации, затем перейти на монотерапию ММФ курсом до 2 лет) 	<ul style="list-style-type: none"> – 1000 мг 2 р./сут (в случае монотерапии) или – ММФ 500 мг 2 р./сут + такролимус 2 мг 2 р./сут (до стабилизации, затем перейти на монотерапию ММФ курсом до 2 лет)
5 Ритуксимаб	<ul style="list-style-type: none"> <i>(произвольно, чаще всего прием не требуется)</i> 1000 мг 2 раза с промежутком в 2 нед.; повторный курс – через 4–6 мес.; затем при необходимости каждые 6 мес. 	<ul style="list-style-type: none"> <i>(произвольно, но желательно)</i> 1000 мг 2 раза с промежутком в 2 нед.; повторный курс – через 4–6 мес.; затем при необходимости каждые 6 мес. 	<ul style="list-style-type: none"> – 1000 мг 2 раза с промежутком в 2 нед.; повторный курс – через 4–6 мес.; затем при необходимости каждые 6 мес. 	<ul style="list-style-type: none"> – 1000 мг 2 раза с промежутком в 2 нед.; повторный курс – через 4–6 мес.; затем при необходимости каждые 6 мес.

При этом обследование на инфекции было отрицательным, иммунологические тесты не отличались от нормальных показателей. При синдроме Сусака лабораторные данные свидетельствуют о наличии микроангиопатии прекапиллярных артериол мозга, сетчатки, внутреннего уха. При ангиографии с флуоресцеином патогномичным считаются окрашивание артериол сетчатки, проксимальных по отношению к окклюзированным, и окрашивание неокклюзированных артериол.

Болезнь часто протекает с повторными атаками, возможно развитие спонтанных ремиссий, что сходно с течением рецидивирующе-ремиттирующего типа течения рассеянного склероза. Однако при синдроме Сусака часто остаются последствия в виде утраты слуха и неврологических расстройств. Это не характерно для детей и подростков с рассеянным склерозом, у которых быстро наступает ремиелинизация очагов поражения, а динамика клинических и нейровизуализационных признаков часто является положительной [14].

Нарушение слуха может быть ранним симптомом при синдроме Сусака. При обследовании 23 таких пациентов у 43,5% больных отмечались эпизоды снижения слуха, у 61% — шум в ушах, у 56,5% — головокружение, поэтому госпитализация проводилась в отделения ЛОР-патологии [25]. У 52% пациентов клинические проявления носили односторонний характер, у 48% — двусторонний. Только у 26,5% обследованных больных выявлялось 100% распознавание слов. Одному из пациентов с синдромом Сусака авторами исследования проведена двусторонняя кохлеарная имплантация с хорошим результатом.

Лечение и прогноз при синдроме Сусака

Относительно прогноза синдрома Сусака мнения исследователей расходятся. Существует возможность спонтанного разрешения симптоматики без активных лечебных мероприятий. В литературе описано монофазное и полициклическое течение с рецидивом спустя 23 года [26]. При наблюдении за 9 больными с синдромом Сусака под влиянием *кортикостероидной* терапии в течение 6,4 года было отмечено улучшение неврологического статуса, однако корреляции между клиническими проявлениями и уменьшением числа патологических очагов, обнаруживаемых по данным МРТ головного мозга, выявлено не было [24]. При этом гормональная терапия не снижала выраженность расстройств слуха и зрения. У больного, в свое время описанного М.Л. Чухловиной [27], была выявлена выделенная Сусаком триада симптомов: подострая энцефалопатия, окклюзия артерий сетчатки и нейросенсорная тугоухость в сочетании с наличием линейных дефектов в мозолистом теле и лакунарных кист в стволе мозга и таламуса по данным МРТ. Пульс-терапия преднизолоном привела к улучшению состояния: несколько снизился мышечный тонус, увеличилась сила в нижних конечностях, уменьшились проявления атаксии в руках. От лечения *цитостатиками* пациент отказался.

Изолированное применение пульс-терапии *метилпреднизолоном*, как правило, оказывается неэффективным. В 2008 г. группой специалистов во главе с R.M. Rennebohm [18] высказано предположение о необходимости назначения таким пациентам агрессивной иммуносупрессивной терапии, включающей, наряду с введением кортикостероидов, применение цитостатиков и *внутривенных иммуноглобулинов*, как это проводится при дер-

матомиозите. С учетом этиопатогенеза существует мнение о необходимости подключения к основной схеме лечения *непрямых антикоагулянтов* и *блокатора кальциевых каналов* (нимодипин).

В настоящее время на базе клинического опыта зарубежных специалистов может использоваться схема терапии в зависимости от степени вовлеченности ЦНС в патологический процесс (табл. 1) [адаптировано из 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что с момента описания синдрома Сусака прошло более 30 лет, патогенез заболевания остается недостаточно изученным, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. В то же время четко очерченная клиническая картина в сочетании с данными офтальмологического исследования и МРТ головного мозга позволяет проводить раннюю диагностику и своевременно назначать рациональную терапию. Успехи в совершенствовании дифференциальной диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний, паранеопластических синдромов, осложнений современной терапии возможны только при совместных усилиях неврологов, офтальмологов, оториноларингологов, гематологов, онкологов, ревматологов и нейрорадиологов.

Литература

1. Susac J.O., Hardimann J.M., Selhorst J.B. Microangiopathy of the brain and retina // *Neurology*. 1979. Vol. 29. P. 313–316.
2. Kalisa P., Constantinides G., Bodson-Halleux M., De Laey J.J. Small infarctions of cochlear, retinal and encephalic tissue (SECRET syndrome) // *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2001. Vol. 282. P. 5–12.
3. Niccolle M.W., McLachlan R.S. Microangiopathy with retinopathy, encephalopathy, and deafness (RED-M) and systemic features // *Semin Arthritis Rheum*. 1991. Vol. 21(3). P. 123–128.
4. Seifert-Held T., Langner-Wegscheider B.J., Komposch M. et al. Susac's syndrome: clinical course and epidemiology in a Central European population // *Int J Neurosci*. 2017. Vol. 127(9). P. 776–780. doi: 10.1080/00207454.2016.1254631.
5. Magro C.M., Poe J.C., Lubow M., Susac J.O. Susac syndrome: an organ-specific autoimmune endotheliopathy syndrome associated with anti-endothelial cell antibodies // *Am J Clin Pathol*. 2011. Vol. 136(6). P. 903–912. doi: 10.1309/AJCPER17LC4VNFYK.
6. Mateen F.J., Zubkov A.Y., Muralidharan R. et al. Susac syndrome: clinical characteristics and treatment in 29 new cases // *Eur J Neurol*. 2012. Vol. 19. P. 800–811.
7. Dorr J., Krautwald S., Wildemann B. et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases // *Nat Rev Neurol*. 2013. Vol. 9. P. 307–316.
8. Jarius S., Kleffner I., Dorr J.M. et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study // *J Neuroinflammation*. 2014. Vol. 11. P. 46.
9. Grygiel-Górniak B., Puszczewicz M., Czapliska E. Neurological, otolaryngological and ophthalmological implications of Susac syndrome — a case report // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016. Vol. 20(14). P. 3073–3077.
10. Kowacs F., Ferreira Gomes M., Pigozzo T. et al. Migraine-Like Headache as Presentation Symptom in Susac Syndrome // *Headache*. 2016. Vol. 56(10). P. 1667–1669. doi: 10.1111/head.12991.
11. Kleffner I., Dörr J., Ringelstein M. et al. Diagnostic criteria for Susac syndrome // *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016. Vol. 87(12). P. 1287–1295. doi: 10.1136/jnnp-2016-314295.
12. Ben David C., Sharif K., Watad A. et al. Susac Syndrome: A Rare Cause of a Confusional State // *Isr Med Assoc J*. 2017. Vol. 19(10). P. 651–653.
13. Kefi A., Said F., Ben Salem T. et al. Headache in a young woman: do not forget Susac's syndrome // *Reumatismo*. 2017. Vol. 69(3). P. 122–125. doi: 10.4081/reumatismo.2017.995.
14. Гузева В.И., Чухловина М.Л. Рассеянный склероз. Диагностика и лечение (возрастные аспекты). СПб.: Фолиант, 2003. 174 с. [Guzeva V.I., Chukhlovina M.L. Rasseyannyi sclerоз. Diagnostika i lechenie (vozzrastnyye aspekty). SPb.: Foliant, 2003. 174 s. (in Russian)].
15. Saliba M., Pelosse B., Momtchilova M., Laroche L. Susac syndrome and ocular manifestation in a 14-year-old girl // *J Fr. Ophthalmol*. 2007. Vol. 30(10). P. 1017–1022.
16. Marrodan M., Correale J., Alessandro L. et al. Susac Syndrome: A differential diagnosis of white matter lesions // *Mult Scler Relat Disord*. 2017. Vol. 15. P. 42–46. doi: 10.1016/j.msard.2017.04.007.
17. Vishnevskia-Dai V., Chapman J., Sheinfeld R. et al. Susac syndrome: clinical characteristics, clinical classification, and long-term prognosis // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95(43). e5223. doi: 10.1097/MD.0000000000005223e5223.
18. Rennebohm R.M., Egan R.A., Susac J.O. Treatment of Susac's syndrome // *Curr. Treat. Options Neurol*. 2008. Vol. 10(1). P. 67–74.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общей врачебной практике

К.м.н. Н.С. Сметнева¹, к.м.н. И.В. Голобородова¹, профессор А.М. Попкова¹,
к.м.н. Н.В. Самойлова¹, к.м.н. Н.П. Игонина¹, Г.В. Шатрова², Т.С. Паневин³

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

² ГБУЗ «Городская поликлиника № 5 ДЗМ», Москва

³ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Проблема старения населения и широкого распространения коморбидности с наличием хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) требует мультидисциплинарного подхода с участием терапевтов, врачей общей практики и неврологов. ХИГМ — одно из наиболее распространенных заболеваний, ведущих к серьезному снижению качества жизни и тяжелой инвалидизации пациентов старшего возраста. В статье представлены данные об этиологии, возможностях диагностики и основных принципах терапии ХИГМ. Терапия ХИГМ, сопровождающейся когнитивными расстройствами, заключается в лечении основного заболевания, немедикаментозной терапии и применении нейропротекторных препаратов. Среди лекарственных средств с нейропротективными свойствами Актовегин является уникальным препаратом биологического происхождения, который может оказывать множественное воздействие как на микроциркуляцию, так и на клеточные метаболические процессы и регуляцию апоптоза нейронов, и в итоге улучшить когнитивные функции больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Данный препарат имеет обширную доказательную базу как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. С учетом отсутствия влияния на артериальное давление и высокого профиля безопасности Актовегин имеет широкие возможности применения в терапии больных ХИГМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, деменция, когнитивные расстройства, нейропротекторные препараты, Актовегин.

Для цитирования: Сметнева Н.С., Голобородова И.В., Попкова А.М. и др. Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общей врачебной практике // РМЖ. 2018. № 7. С. 15–22.

ABSTRACT

Therapy of cognitive disorders in chronic cerebral ischemia in general medical practice

Smetneva N.S.¹, Goloborodova I.V.¹, Popkova A.M.¹, Samoylova N.V.¹, Igonina N.P.¹, Shatrova G.V.², Panevin T.C.³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² City Polyclinic No. 5, Moscow

³ National medical Research Center of Endocrinology, Moscow

The problem of population aging and widespread prevalence of comorbidity with the presence of chronic cerebral ischemia (CCI) requires a multidisciplinary approach, involving physicians, general practitioners and neurologists. CCI is one of the most common diseases leading to a serious decrease in the quality of life and severe disability of older patients. The article presents data on the etiology, diagnostic possibilities and basic principles of CCI therapy. Treatment of CCI, accompanied by cognitive disorders, includes the treatment of the underlying disease, non-drug therapy and the use of neuroprotective drugs. Among the drugs with neuroprotective properties, Actovegin is a unique preparation of biological origin that can provide multiple effects on both microcirculation and cellular metabolic processes and the regulation of neuronal apoptosis, and ultimately improve the cognitive function of patients with cerebral vascular diseases. This drug has an extensive evidence base in both experimental and clinical trials. Due to its low influence on blood pressure and a high safety profile, Actovegin can be recommended for a wide use in the therapy of patients with CCI.

Key words: chronic cerebral ischemia, dyscirculatory encephalopathy, dementia, cognitive disorders, neuroprotective drugs, Actovegin.

For citation: Smetneva N.S., Goloborodova I.V., Popkova A.M. et al. Therapy of cognitive disorders in chronic cerebral ischemia in general medical practice // RMJ. 2018. № 7. P. 15–22.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни населения в Российской Федерации — одно из многочисленных достижений последних десятилетий, которого удалось добиться в том числе благодаря развитию медицинской науки. При этом не следует забывать о том, что старе-

ние населения является одним из наиболее важных демографических процессов современного мира. Причины «демографического старения» многообразны, однако увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в общей численности населения играет здесь не последнюю роль [1].

К сожалению, в настоящее время увеличение продолжительности жизни не сопровождается столь же длительным периодом хорошего здоровья. Большинство лиц пожилого и старческого возраста живут в условиях мультиморбидности, что значительно ограничивает адаптационные резервы организма, снижая качество жизни человека. При этом известно, что одни из сочетающихся заболеваний вполне возможно предотвратить или отсрочить их развитие путем применения эффективных мер профилактики. Другие же возможно преодолеть и держать под строгим эффективным контролем при условии их раннего выявления [2].

Глобальность этой проблемы и ее значимость определяются и тем, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провозглашает и регламентирует концепцию здорового старения — создание условий, обеспечивающих максимальную индивидуальную и функциональную жизнеспособность людей пожилого возраста, т. е. сохранение максимально возможного потенциала их повседневной и социальной активности, адекватной «социальной адаптации» и интегрированности в социум [1, 2].

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) — одно из наиболее распространенных заболеваний, ведущих к серьезному снижению качества жизни и тяжелой инвалидизации пациентов старшего возраста. Так, по данным профилактических осмотров населения, в Российской Федерации хроническая недостаточность мозгового кровообращения выявляется у лиц трудоспособного возраста в 20–30% случаев и составляет не менее 700 на 100 тыс. населения, при этом ежегодно регистрируются 3–5 случаев заболевания на 1 тыс. населения [3]. Приблизительная же распространенность смертности от ХИГМ оценивается как 70,69 на 100 тыс. населения [4].

Известно, что огромное значение для эффективной коррекции проявлений ХИГМ, а также предупреждения прогрессирования заболевания имеет как можно более ранняя ее диагностика, что представляет определенные трудности. Высокий уровень латентного течения, отсутствие абсолютно четких патогенетических и клинических границ заболевания серьезно затрудняют диагностику ХИГМ [5]. При этом наличие частого сочетания ХИГМ с ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью (ГБ), сахарным диабетом (СД) вынуждает пациентов обращаться за помощью к специалистам терапевтической службы, в большинстве случаев — ее амбулаторного звена. Занимаясь «своей» патологией и не имея «неврологической настороженности», специалисты терапевтической службы или не диагностируют ХИГМ, или записывают ее в раздел осложнений, в результате чего пациенты не получают столь необходимой им адекватной терапии [6]. Развитие же очевидной клинической симптоматики ХИГМ, как правило, сочетается с более тяжелым течением заболевания и серьезным ограничением эффективности терапевтических воздействий.

Именно поэтому врачам разных терапевтических специальностей, часто сталкивающимся с подобными пациентами, очень важно проявлять соответствующую настороженность и иметь представление об особенностях клинических проявлений ХИГМ, особенно на ранних стадиях заболевания, особенностях его диагностики и существующих терапевтических подходах для своевременного назначения адекватной терапии и улучшения качества жизни в целом.

Этиология ХИГМ

Известно, что в МКБ-10 термин «ХИГМ» не представлен. В отечественной литературе под ХИГМ в большинстве случаев понимают дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭП), возникающую вследствие различных расстройств церебральной циркуляции (кровообращения), которая также отсутствует в МКБ-10. Наиболее близкими по смыслу, согласно МКБ-10, являются состояния, обозначенные как I67.8. Другие уточненные поражения сосудов мозга, ишемия мозга (хроническая) [7].

К основным этиологическим факторам ХИГМ относят артериальную гипертензию (АГ), атеросклероз и их сочетание, а также нарушение венозного оттока, СД, другие заболевания значительно реже являются причиной развития ХИГМ. В результате хронического нарушения церебрального кровоснабжения (гипоксемия, оксидативный стресс) происходит формирование микролакунарных ишемических зон, их объем, количество и локализация определяют характер и выраженность клинических проявлений ХИГМ [3, 6].

Клиническая картина и диагностика ХИГМ

Основными клиническими проявлениями, так называемым «клиническим ядром» ХИГМ (ДЭП), являются сосудистые когнитивные расстройства, выраженность которых значительно колеблется от легких и умеренных когнитивных нарушений на ранних стадиях до весьма выраженных на поздней стадии (табл. 1). Для обозначения выраженности когнитивных нарушений на этой стадии в отечественной и зарубежной литературе используется термин «сосудистая деменция» [3, 5].

Так, ранние стадии ХИГМ, сопровождающиеся легкими или умеренными когнитивными нарушениями и не приводящие к серьезным ограничениям социальной активности и адаптации, как правило, сочетаются со слабовыраженными патоморфологическими изменениями головного мозга, что серьезно ограничивает возможности современных методов нейровизуализации и затрудняет раннюю диагностику ХИГМ [5].

Таблица 1. Стадии течения ДЭП

Стадия	Основные жалобы и симптомы
Первая	Неспецифические субъективные жалобы: <ul style="list-style-type: none"> • общая слабость, утомляемость • эмоциональная лабильность, раздражительность • нарушения сна • головные боли • шум в голове • головокружения Снижение памяти и внимания незначительно, не ограничивает жизнедеятельности пациентов
Вторая	Становится больше субъективных жалоб. Умеренные когнитивные расстройства отчетливы, но не приводят к ограничению бытовой независимости пациента, могут затруднять выполнение сложных видов повседневной активности и способствовать снижению качества жизни больных
Третья	Когнитивные нарушения, достигающие уровня деменции (сосудистого характера), т. е. нарушающие социальную адаптацию и хотя бы частично делающие пациента зависимым в быту от помощи окружающих

Нарушения высших мозговых функций при АГ традиционно относят к так называемому «подкорковому» типу когнитивных нарушений. Этот тип нарушений описывает характерный клинико-нейропсихологический синдром, который часто встречается при заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев или белого вещества головного мозга. Для него характерны уменьшение темпа познавательной деятельности (брадифрения), колебания концентрации внимания, нарушение управляющих функций головного мозга, мнестические расстройства в виде недостаточности воспроизведения и зрительно-пространственные дисгнозия и диспраксия. Эти изменения проявляются нарушением рисования, счета в уме, замедлением мышления, колебаниями концентрации внимания и перепадами настроения. Появляются импульсивность, склонность к консерватизму и резонерству. В то же время уменьшаются интеллектуальная гибкость и способность адаптироваться к меняющимся условиям, снижается критика к собственным действиям и чувство дистанции. При этом нарушения памяти при сосудистых когнитивных расстройствах выражены нерезко, с примерно одинаковым снижением кратковременной и долгосрочной памяти. С помощью подсказок больные способны вспоминать забытую информацию [8].

С целью выявления минимальных когнитивных нарушений применяют диагностические шкалы — нейротесты, большинство из которых используется в повседневной неврологической практике, но их применение затруднительно в ежедневной практической деятельности врача-терапевта (Монреальская шкала оценки когнитивных функций — Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Краткая шкала оценки психического статуса — Mini-Mental State Examination (MMSE)), Шкала оценки болезни Альцгеймера — Когнитивная субшкала (ADAS-Cog)). Наиболее простым и удобным для использования в рутинной практике врача-терапевта тестом для определения когнитивных нарушений является тест «Mini-Cog», предложенный S. Borson et al. Проведение теста, как правило, занимает не более 3–5 мин, а простота выполнения, информативность и чувствительность (99%), позволяющие выявить деменцию различного происхождения и разной степени выраженности, могут помочь практическому врачу в диагностике ХИГМ [9].

Метод включает в себя оценку кратковременной памяти (запоминание и воспроизведение 3-х слов) и зрительно-пространственной координации (тест «рисование часов»).

Правила тестирования:

1. Больному называют и предлагают запомнить 3 слова: «лимон», «ключ», «шар».
2. Затем просят нарисовать циферблат часов и отметить самостоятельно время: 8 ч 20 мин.
3. В конце тестирования пациента просят вспомнить и назвать 3 слова из пункта 1.

Результат тестирования: если пациент не назвал 3 слова либо назвал только 1–2 слова, то предполагают деменцию. Если допущены ошибки в тесте «рисование часов», то предполагают деменцию. Если часы и стрелки нарисованы правильно, то деменции нет. Для более детального исследования применяют другие диагностические тесты: MMSE, MoCA и «Батарейку лобной дисфункции».

При любых ошибках при прохождении теста рекомендуется направить пациента к профильному специалисту или провести детальное тестирование с помощью более сложных шкал — MMSE, MoCA и др. [10].

Недостатком метода является то, что он выявляет только деменции и малопригоден для выявления легких или умеренных расстройств памяти. Поэтому при беседе с больным важно выявлять симптомы легких когнитивных расстройств, например сложности при запоминании новой информации, концентрации внимания, затруднения при выполнении сложных задач, забывчивость. Эпизодические трудности в подборе слов при беседе проявляются в виде сложностей в подборе нужного слова, повторе слов. Сложности в запоминании имен и фамилий, а также отсутствие ясности мышления могут быть симптомами начинающихся когнитивных расстройств на фоне ХИГМ.

Нейровизуализация (предпочтительно магнитно-резонансная томография) — обязательная составляющая диагностики когнитивных нарушений, необходимая для верификации органического поражения головного мозга. Цель нейровизуализации — выявить атрофические изменения в гиппокампе и височной доле головного мозга, лакунарные инфаркты, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз, постинсультные изменения, а также исключить потенциально обратимые причины когнитивного снижения: опухоли, хроническую субдуральную гематому и т. п. [11].

ОБЩЕТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХИГМ

Основное место в борьбе с ХИГМ занимает лечение основных заболеваний пациента — АГ и СД. Причем в лечении АГ важно выбирать препараты длительного, предпочтительно 24-часового действия, т. к. при применении таких лекарственных средств реже встречается повышенная вариабельность давления, которая связана с ускоренными темпами прогрессирования когнитивных нарушений. Не менее важно избегать ятрогенной гипотензии, которая нередко возникает у пожилых пациентов на фоне резкого начала приема гипотензивных препаратов в средних и высоких терапевтических дозах. Этого состояния можно избежать при постепенном подборе гипотензивных препаратов, титруя дозу от минимальной до оптимальной. При этом следует стремиться к достижению целевых показателей артериального давления (АД) — менее 140/90 мм рт. ст., независимо от возраста пациента. Исключение из этого правила составляют пациенты с гемодинамически значимым стенозом церебральных артерий, у которых полная нормализация АД может увеличивать риск ишемического инсульта в бассейне стенозированного сосуда. Следует отметить, что темпы достижения целевых показателей АД у пациентов с когнитивными нарушениями должны быть индивидуальными. Длительная АГ приводит к изменению нормальной реактивности церебральных сосудов. В норме понижение АД ведет к компенсаторному расширению церебральных сосудов, что поддерживает постоянство мозгового кровотока. Срыв указанного механизма ауторегуляции церебрального кровотока может вызывать общую слабость, головные боли, обморочные состояния и обмороки при быстрой нормализации АД. При появлении указанных симптомов необходимо замедлить темпы наращивания антигипертензивной терапии вплоть до восстановления нормального самочувствия. Универсальных

рекомендаций по темпам достижения целевых показателей АД не существует, в зависимости от индивидуальной переносимости этот процесс может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев [8].

Не менее важно лечение СД с поддержанием уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на уровне целевых цифр, установленных эндокринологом. СД 2-го типа рассматривается в качестве важнейшей нозологической причины когнитивного снижения. Ряд исследований установил, что гипергликемия, инсулинорезистентность и длительность СД ассоциированы с когнитивным ухудшением и деменцией. В свою очередь, когнитивное ухудшение негативно влияет на течение СД и его осложнений, значительно затрудняя обучение больных приемам и методам самоконтроля, а также следование рекомендациям врача [12].

С другой стороны, известна связь когнитивных нарушений и повторяющихся гипогликемических эпизодов. Причина гипогликемии — неправильная дозировка сахароснижающих препаратов или инсулина. Гипогликемии могут приводить к нейрогликопении и нарушениям функции мозга, нейрональному некрозу, особенно в наиболее уязвимых зонах мозга, таких как кора, гиппокамп, к развитию ишемии и другим повреждениям. Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии, потребовавших госпитализации или обращения за неотложной помощью, существенно повышает риск развития деменции [6]. Доказано, что негативное влияние гипогликемии преимущественно проявляется у пожилых пациентов, имеющих более низкий когнитивный резерв и не способных нивелировать последствия повреждения [6].

Поэтому у больных СД необходимо не только проводить гипогликемическую терапию и контролировать уровень HbA1c, но и проводить опрос с целью выявления преходящих симптомов гипогликемии. Симптомы гипогликемии: внезапно наступившая слабость, «ватные ноги», дрожь и потливость, бледность, головокружение, головная боль, нечеткость зрения, раздражительность, беспокойство, нарушение концентрации внимания, учащенное сердцебиение, мурашки по телу, острое чувство голода.

Помимо лечения АГ и СД важны отказ от курения, злоупотребления алкоголем, рациональное питание и активный образ жизни, который напрямую связан с немедикаментозным лечением когнитивных нарушений при ДЭП.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозные методы имеют большое значение в борьбе с когнитивными нарушениями. Такие методы необходимо сочетать с медикаментозным лечением когнитивных расстройств для максимальной эффективности терапии.

Физическая нагрузка умеренной интенсивности и интеллектуальные нагрузки, так же как и социальная активность, способствуют сохранению когнитивных функций. В работе J. Siette et al. (2013) [13] было показано, что физические нагрузки замедляли старение головного мозга крыс. У животных восстанавливались нейрональные связи гиппокампа, которые до этого дегенерировали от малоподвижного образа жизни в период старения. У человека физическая активность также способна замедлять снижение когнитивных функций, в т. ч. при болезни Альцгеймера [14]. Интеллектуальные нагрузки также способны замедлять снижение когнитивных функций. В исследовании J. Varghese et al. (2006) [15] было показано, что у людей старше 75 лет

наличие хобби и увлечений на 1/3 уменьшало риск развития анамнестических расстройств на фоне умеренного когнитивного снижения.

В ряде исследований продемонстрированы изменения нейрофизиологических параметров при дополнении обычной физической нагрузки каким-либо когнитивным заданием [16], поэтому особенно полезны прогулки по новым маршрутам, прогулки с собеседником или прогулки с выполнением какого-либо умственного задания.

Коррекция нарушения слуха и зрения также является важным подспорьем в борьбе с прогрессированием когнитивных расстройств, т. к. сенсорная депривация способствует усилению когнитивного дефицита вплоть до развития деменции. Поэтому своевременная консультация сурдолога с подбором слухового аппарата и офтальмологическое лечение могут положительно сказаться на когнитивной функции пациента [17].

Простые упражнения для поддержания когнитивных функций могут быть следующими: настольные игры, смена руки при чистке зубов, чтение вслух, аудиокниги, новая обстановка, изучение иностранных языков, изменение привычного порядка действий, имитация «мнимой слепоты», чтение журналов, употребление разнообразных блюд, разнообразие в одежде.

Медикаментозное лечение Нейропротекторы в лечении ХИГМ

Важное место в лечении ХИГМ занимает терапия нейропротекторами — препаратами, призванными улучшать функцию и восстанавливать целостность клеток головного мозга. В течение длительного времени сформировались группы препаратов, направленные на коррекцию различных звеньев патогенеза когнитивных расстройств при ХИГМ.

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫЕ СИСТЕМЫ

Препараты, влияющие на нейротрансмиттерные процессы при когнитивной дисфункции, как правило, направлены на коррекцию ацетилхолинергического дефицита или регуляцию работы глутаматергических рецепторов [18].

Холинергические препараты назначаются для коррекции холинергического дефицита, который развивается при сосудистой патологии головного мозга из-за поражения перивентрикулярной зоны, где проходят основные ацетилхолинергические пути головного мозга [8]. Эта зона раньше всего страдает в результате сосудистой лейкоэнцефалопатии. Ацетилхолинергическая недостаточность приводит к снижению когнитивной функции, а также лежит в основе бесцельной двигательной активности, нарушений цикла «сон — бодрствование». Наибольшая эффективность этих препаратов доказана при возрасте больных старше 75 лет и при более выраженной атрофии гиппокампа. Возможно, это связано с тем, что при нейродегенеративных и смешанных заболеваниях головного мозга эти препараты более

эффективны, чем при «чистой» сосудистой патологии на фоне ХИГМ [19]. К таким препаратам относятся вещества, усиливающие синтез ацетилхолина и его выброс: цитиколин, холина альфосцерат, ингибиторы холинэстеразы.

Глутаматергические препараты (мемантин и т. д.) назначаются для регуляции работы глутаматергических рецепторов головного мозга. Глутамат — это возбуждающий аминокислотный нейротрансмиттер головного мозга, который опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге. Снижение уровня глутамата усугубляет нарушения способности к обучению и памяти. Препараты, регулирующие работу глутаматергических рецепторов, применяются при лечении сосудистой деменции, деменции при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваниях.

Регуляторы метаболизма гамма-аминомасляной кислоты (гопантеновая кислота, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, пирацетам и т. д.) применяются для воздействия на тормозной нейромедиатор — гамма-аминомасляную кислоту. Задача этой группы препаратов заключается в улучшении общего метаболизма в нервной ткани и общей антигипоксической активности.

ПРЕПАРАТЫ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Большая группа препаратов с метаболическим и антигипоксическим действием предназначена для коррекции энергетических процессов, связанных с утилизацией кислорода и глюкозы и получением аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). При нормальном метаболизме головной мозг из одной молекулы глюкозы получает 38 молекул АТФ (рис. 1) при прохождении последовательных реакций: аэробного гликолиза, цикла окисления трикарбоновых кислот (цикл Кребса) (рис. 2) и окислительного фосфорилирования. Современные нейрометаболики и антигипоксанты являются донаторами отдельных компонентов или стабилизаторами ферментов для этих процессов.

Препараты сукцината (этилметилгидроксипиридина сукцинат, янтарная кислота) являются донаторами цикла Кребса на этапе превращения сукцинил-КоА — сукцинат — фумарат.

Препараты, снижающие метаболизм жирных кислот (мельдоний), ингибируют фермент гамма-бутиро-

бетаингидроксилазу, снижают синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны и, таким образом, сдвигают энергетический обмен в сторону аэробного гликолиза.

Комбинированные препараты могут содержать комбинацию янтарной кислоты и витаминов группы В, которые также участвуют в качестве коферментов в энергетическом обмене и синтезе белков.

ПРЕПАРАТЫ С НЕЙРОТРОФИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Данная группа содержит препараты, представляющие собой преимущественно **аминокислотные и белково-пептидные комплексы, полученные из головного мозга животных**. Эти препараты содержат вещества, которые принимают участие в синтезе белков и нейромедиаторов в головном мозге: лизат, содержащий комплекс нейропептидов головного мозга свиньи, комплекс полипептидов из головного мозга эмбрионов свиней, комплекс полипептидных фракций головного мозга крупного рогатого скота.

ПРЕПАРАТЫ С ВАЗОАКТИВНЫМ И РЕОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Одна из самых старых групп препаратов для лечения сосудистых заболеваний головного мозга — это вазоактивные препараты. Цели этих препаратов — улучшение кровоснабжения головного мозга за счет расслабления гладкомышечной стенки артериол и улучшение его микроциркуляции.

Этот эффект может быть достигнут с помощью препаратов **растительных алкалоидов**, таких как *винпоцетин* — производное алкалоида растения барвинок малый, который обладает эффектом антагониста Ca^{2+} -каналов. Расширение сосудов головного мозга не вызывает вазодилатации в других сосудистых бассейнах организма. Осуществляет нормализацию гемодинамики в сосудах крупного и среднего калибра, а также в зонах артериовенозного перетока. Нормализует тонус артерий и вен. Еще один препарат вазоактивного действия — *дигидроэргокриптин*, производное алкалоида спорыньи, обладает ингибирующим воздействием на $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -адренорецепторы и улучшает кровообращение в головном мозге.

Селективным блокатором Ca^{2+} -каналов, преимущественно тропным к сосудам головного мозга, является *циннаризин*. Этот препарат структурно близок к урапидину и усиливает действие антигипертензивных и сосудорасширяющих препаратов. Препарат может усиливать экстрапиримидные расстройства, поэтому должен применяться с особой осторожностью у пациентов с болезнью Паркинсона, тремором.

Альфа-адреноблокирующее действие оказывает *ницерголин*, вызывая, кроме того, миотропное спазмолитическое действие на резистивные сосуды, в особенности головного мозга и конечностей. У больных с АГ может вызвать постепенное умеренное снижение давления. В связи с этим у препарата имеется ряд противопоказаний, связанных с заболеваниями сердца и сосудов: артериальная гипотензия, выраженный атеросклероз периферических сосудов, органические поражения сердца, недавно перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, брадикардия.

Ингибирование фосфодиэстеразы и накопление цАМФ — это механизм действия *пентоксифиллина*. Он ведет к вазодилатации и легкому антиагрегантному эффекту,

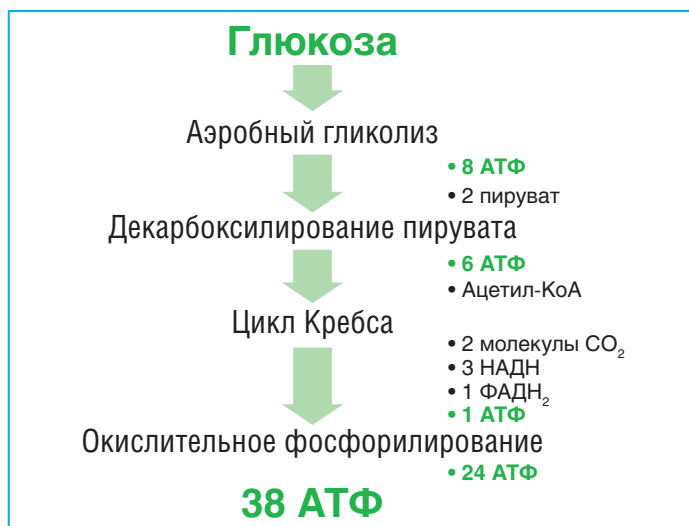


Рис. 1. Метаболизм глюкозы

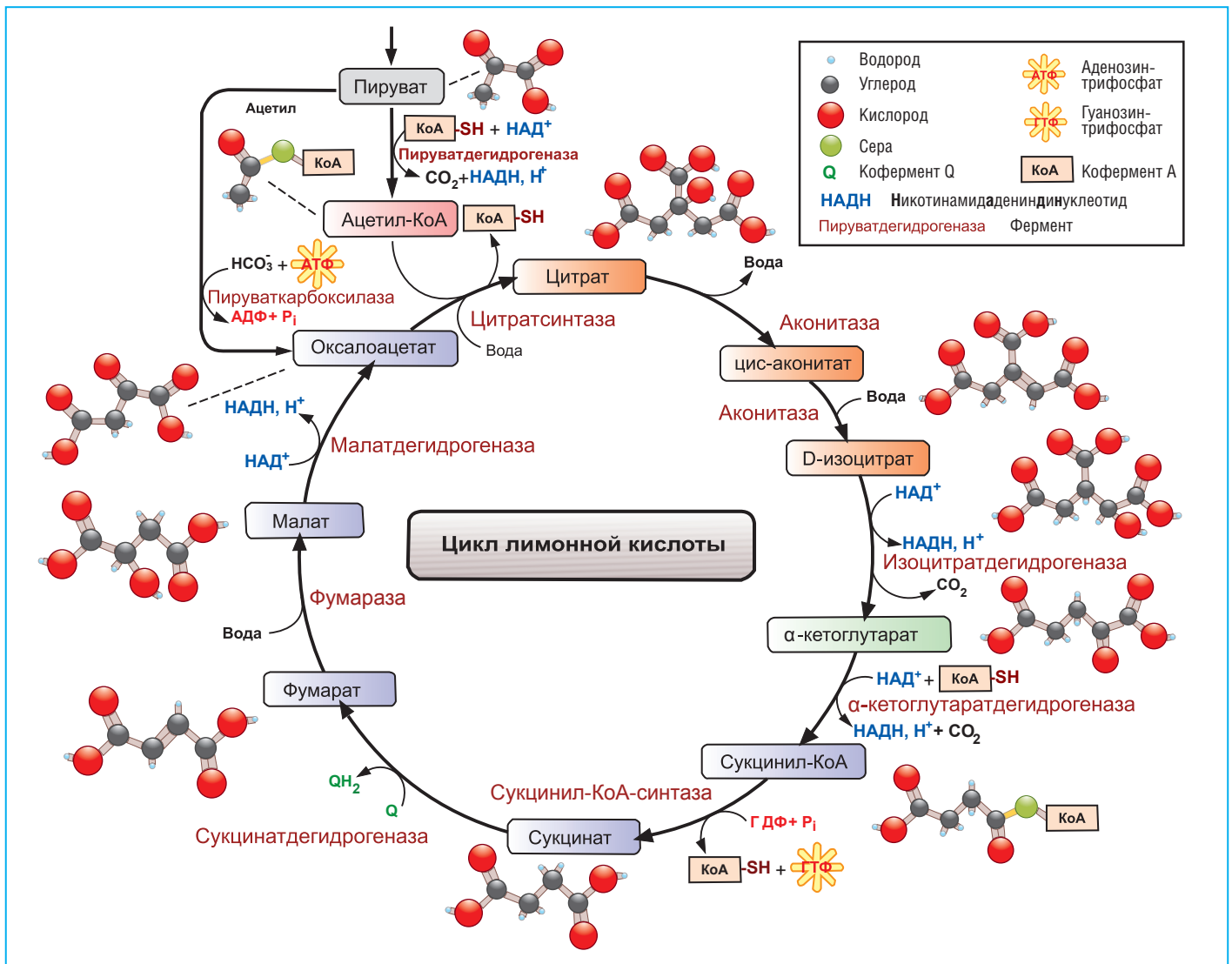


Рис. 2. Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)

следовательно, оказывая слабое миотропное сосудорасширяющее действие, пентоксифиллин несколько уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и незначительно расширяет коронарные сосуды. Поэтому спектр применения препарата включает в себя и заболевания периферических артерий. Важно помнить, что во время лечения требуется контроль АД, а пациентам с низким и нестабильным АД необходимо уменьшить дозу препарата.

У пожилых пациентов может потребоваться уменьшение дозы пентоксифиллина (повышение биодоступности и снижение скорости выведения). У пациентов с СД, принимающих гипогликемические средства, назначение больших доз может вызвать выраженную гипогликемию. При сочетании с антикоагулянтами необходимо контролировать показатели свертывающей системы крови.

Еще один вазоактивный препарат — *бетагистин* не влияет на кровоснабжение мозга в целом. Этот препарат предназначен для лечения вестибулярных расстройств, так, это агонист H1-рецепторов сосудов внутреннего уха и антагонист H3-рецепторов вестибулярных ядер центральной нервной системы оказывает преимущественно локальное вазодилатирующее действие на сосуды внутреннего уха, поэтому он не предназначен для лечения общих проявлений ХИГМ.

АКТОВЕГИН — ПРЕПАРАТ С КОМПЛЕКСНЫМИ ЭФФЕКТАМИ: ВАЗОАКТИВНЫМ, НЕЙРОТРОФИЧЕСКИМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ

Актовегин — это препарат, представляющий собой гемодериват крови телят и содержащий в себе более 200 активных компонентов. К ним относятся витамины, аминокислоты, липиды, олигосахариды, пептиды, нуклеозиды, инозитолфосфолигосахариды, а также электролиты (натрий, кальций, фосфор, магний). Сложный и многоступенчатый процесс производства включает 2 этапа ультрафильтрации (молекулярный вес конечного продукта ≤ 5000 Да), в результате чего препарат не содержит белковых молекул и не обладает антигенными и пирогенными свойствами [20]. **Метаболический эффект** Актовегина обеспечивается несколькими свойствами препарата. Первое — это улучшение поступления в клетку глюкозы, которая в условиях нормального метаболизма является единственным источником энергии для мозга. Инозитолфосфолигосахариды, содержащиеся в Актовегине, активируют инсулинонезависимые переносчики глюкозы (GLUT1, GLUT3) и усиливают поступление глюкозы в клетку [21, 22]. На фоне усиления поступления глюкозы и метаболизма повышается и потребление клеткой кислорода [23]. Кроме того, содержащиеся

в Актовегине субстраты дыхательных цепей способствуют синтезу АТФ в митохондриях, который складывается из аэробного гликолиза, цикла Кребса и окислительного фосфорилирования [24].

Ангиопротективный эффект Актовегина заключается в улучшении микроциркуляции без влияния на системный кровоток и АД. Это связано с тем, что Актовегин улучшает метаболическую активность микрососудистого эндотелия, оказывая эндотелиопротекторное действие на уровне всех сосудов микроциркуляторного русла. В исследовательских работах А.А. Федоровича [25, 26] отмечалось, что Актовегин снижает тонус прекапиллярных артериол, а также увеличивает скорость капиллярного кровотока. Результатами этого воздействия стали увеличение плотности капиллярного русла и уменьшение толщины перикапиллярной зоны (рис. 3).

Нейропротективный эффект Актовегина выражается в способности препарата увеличивать выживаемость нейронов за счет снижения уровня маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и образования активных форм кислорода в клетках, причем эти эффекты носят четкий дозозависимый характер [27–29].

Эффективность Актовегина в работах *in vitro* подтверждается и клиническими данными. Так, в крупном мультицентровом рандомизированном исследовании ARTEMIDA проводилось сравнение когнитивной функции у больных, перенесших инсульт и получавших в течение полугода Актовегин в дополнение к стандартной терапии, и у пациентов, получавших плацебо и терапию по стандартной схеме без добавления Актовегина. После 6 мес. терапии было установлено достоверное улучшение когнитивной функции по шкале ADAS-Cog+ ($p=0,005$); разница между группами составила 2,3 балла в пользу препарата Актовегин. Спустя еще 6 мес. после отмены лечения эти различия стали еще более значимыми ($p<0,001$), разница между группами — 3,7 балла. Примечательно, что в группе больных, получавших Актовегин, улучшение когнитивной функции продолжалось и после прекращения терапии, спустя 1 год от начала терапии оно было еще более заметным по сравнению с группой контроля (рис. 4). Кроме того, в целом к 6-му и 12-му мес. количество пациентов с диагнозом «деменция» было на 30% ниже в группе Актовегина, чем в группе плацебо (6-й мес.: 10,5 и 7,3% соответственно; 12-й мес.: 12,7 и 8,7% соответственно). Хотя данные и не достигли статистической достоверности, препарат показал хороший потенциал в способности предотвращать деменцию у этой категории пациентов [17].

Положительное влияние Актовегина на когнитивные способности и устойчивость внимания больных с ГБ и ИБС было показано в работе А.А. Федоровича и соавт. [30] на примере скорости работы больных с таблицами Шульте. В работе О.Д. Остроумовой [31] и соавт. терапия Актовегином когнитивных нарушений, возникших на фоне АГ, приводила к субъективному и объективному улучшению памяти и внимания, которое сохранялось в течение 6 мес. после окончания приема препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема старения населения и широкого распространения коморбидности, в т. ч. с наличием ХИГМ, требует мультидисциплинарного подхода, где ведущая роль отводится терапевтам, врачам общей практики

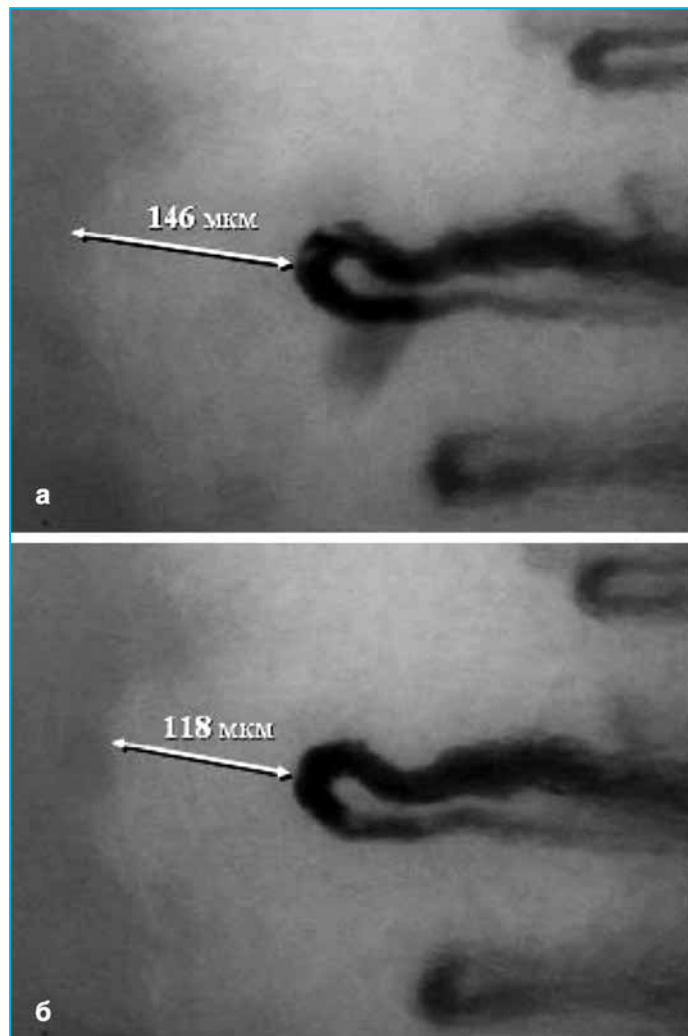


Рис. 3. Размер перикапиллярной зоны: а – исходный; б – через 2 ч после окончания инфузии Актовегина [25]

и неврологам. Причем нередко своевременная диагностика когнитивных расстройств и начало терапии всецело зависят от настороженности терапевтов и врачей общей практики в отношении ХИГМ в частности и когнитивных расстройств в целом.

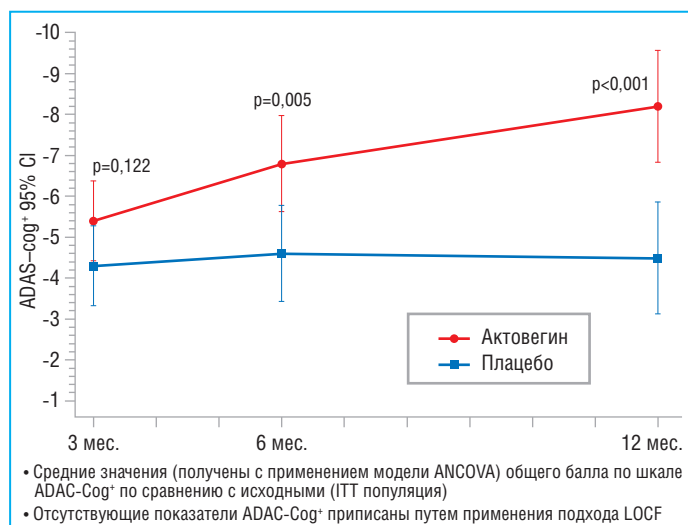


Рис. 4. Улучшение по шкале ADAS-Cog+ (средний балл) через 3, 6 и 12 мес. по сравнению с исходным в исследовании ARTEMIDA

При этом терапия подобных расстройств складывается из трех компонентов: лечение основного заболевания, немедикаментозная терапия, направленная на улучшение когнитивных функций, и терапия нейропротекторными препаратами. Среди лекарственных средств с нейропротективными свойствами Актовегин является уникальным препаратом биологического происхождения, который может оказывать множественное воздействие как на микроциркуляцию, так и на клеточные метаболические процессы и регуляцию апоптоза нейронов, в итоге улучшать когнитивные функции больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. С учетом отсутствия влияния на АД и высоким профилем безопасности это создает широкие возможности применения Актовегина в терапии больных ХИГМ.

С учетом изложенного становится понятно, что ранняя полноценная диагностика ХИГМ возможна и крайне необходима, т. к. именно на ранних стадиях заболевания формирование и обеспечение адекватной тактики ведения пациента позволят существенно продлить период его максимальной социальной активности и улучшить качество жизни.

Литература

1. Воробьев Р.В., Короткова А.В. Аналитический обзор проблемы здорового старения в странах Европы и Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. 2016. doi: 10.21045/2071-5021-2016-51-5-3 [Vorob'ov R.V., Korotkova A.V. Analiticheskij obzor problemy' zdorovogo stareniya v stranax Evropy i Rossijskoj Federacii // Social'ny'e aspekty' zdorov'ya naseleniya. 2016. doi: 10.21045/2071-5021-2016-51-5-3 (in Russian)].
2. ВОЗ. Всемирный доклад о старении и здоровье. 2015 (Электронный ресурс). URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_rus.pdf?sequence=3)

[ALC_15.01_rus.pdf?sequence=3](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_rus.pdf?sequence=3) (дата обращения: 01.07.2018) [VOZ. Vsemirny'j doklad o starenii i zdorov'e. 2015 (E'lektronny'j resurs). URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_rus.pdf?sequence=3 (data obrashheniya: 01.07.2018) (in Russian)].

3. Антипенко Е.А., Густов А.В. Хроническая ишемия головного мозга: современное состояние проблемы // Медицинский совет. 2016. № 19. С. 38–43 [Antipenko E.A., Gustov A.V. Xronicheskaya ishemiya golovnogo mozga: sovremennoe sostoyanie problemy' // Medicinskij sovet. 2016. № 19. S. 38–43 (in Russian)].
4. Самородская И.В. и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9. №. 2. С. 50–54 [Samorodskaya I.V. i dr. Pokazateli smertnosti naseleniya starshe 50 let ot cerebrovaskulyarny'x boleznej za 15-letnij period v Rossii i SShA // Nevrologiya, nejropsixiatriya, psixosomatika. 2017. T. 9. №. 2. S. 50–54 (in Russian)].
5. Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Дорогинина А.Ю., Рачин А.П. Хроническая ишемия головного мозга — от правильной диагностики к оптимальной терапии // РМЖ. 2015. № 12. С. 664–668 [Vy'govskaya S.N., Nuvaxova M.B., Doroginina A. Yu., Rachin A. P. Xronicheskaya ishemiya golovnogo mozga — ot pravil'noj diagnostiki k optimal'noj terapii // RMZh. 2015. № 12. S. 664–668 (in Russian)].
6. Левин О.С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015. № 4. С. 18–26 [Levin O.S. Kognitivny'e narusheniya pri saxarnom diabete i metabolicheskom sindrome // Sovremennaya terapiya v psixiatrii i nevrologii. 2015. № 4. S. 18–26 (in Russian)].
7. Шмырев В.И., Васильев А.С. Ведение пациентов с хронической ишемией головного мозга // РМЖ. 2014. Т. 22 (11). С. 802–807 [Shmy'rev V.I., Vasil'ev A.S. Vedenie pacientov s xronicheskoy ishemiye golovnogo mozga // RMZh. 2014. T. 22 (11). S. 802–807 (in Russian)].
8. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии // Медицинский совет. 2017. № 15. [Zaxarov V.V., Vaxnina N.V., Parfenov V.A. Kognitivny'e narusheniya i ix lechenie pri arterial'noj gipertenzii // Medicinskij sovet. 2017. № 15 (in Russian)].
9. Borson S., Scanlan J.M., Chen P.J. et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample // J Am Geriatr Soc. 2003. Vol. 51. P. 1451–1454.
10. Ballard C., Sauter M., Sheltens P. et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with vascular dementia: the VantagE study // Curr Med Res Opin. 2008. Vol. 24 (9). P. 2561–2574.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

XX ЮБИЛЕЙНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
ДАВИДЕНКОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ 27-28/09/2018
 САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
 ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»



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

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

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

Анализ болевого синдрома у больных ревматоидным артритом и остеоартритом коленных суставов

К.м.н. Е.С. Филатова

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Болевой синдром при ревматоидном артрите (РА) и остеоартрите (ОА) всегда рассматривался как проявление ноцицептивной боли. Однако ряд российских и зарубежных исследований показали заинтересованность центральной нервной системы в патогенезе формирования хронического болевого синдрома при РА и ОА. Общий механизм, поддерживающий все типы боли в хроническом состоянии, заключается в центральной сенситизации (ЦС) — повышенной реактивности центральных ноцицептивных нейронов, конечным результатом которой является усиление боли.

Цель исследования: оценка боли у пациентов с РА и остеоартритом коленных суставов (ОАк).

Материал и методы: всем пациентам с РА (183 человека) и ОАк (89 человек) проведено обследование: клинико-неврологическое; клинико-ревматологическое; тестирование по опросникам нейропатической боли DN4, Pain DETECT, а также по опроснику оценки эмоционально-аффективной сферы HADS.

Результаты исследования: при данных суставных патологиях механизмы хронического болевого синдрома носят смешанный характер. При РА у 43% пациентов наряду с воспалением (ноцицептивной болью) выявлен нейропатический компонент, представленный поражением периферической нервной системы и нейропатическими дескрипторами. При ОАк патологии соматосенсорной нервной системы не выявлено, однако наряду с нейропатическими дескрипторами при исследовании чувствительной сферы определялась первичная и вторичная гипералгезия, что свидетельствует о наличии у пациентов с ОАк в 37% случаев дисфункционального компонента боли.

Заключение: исследование фенотипов боли при различной суставной патологии позволяет вычлнить наряду с ноцицептивным компонентом нейропатический при РА и дисфункциональный при ОАк, что открывает пути к патогенетически направленной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит, нейропатическая боль, дисфункциональная боль, центральная сенситизация, витамины группы В.

Для цитирования: Филатова Е.С. Анализ болевого синдрома у больных ревматоидным артритом и остеоартритом коленных суставов // РМЖ. 2018. № 7. С. 23–27.

ABSTRACT

Analysis of pain syndrome in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the knee
Filatova E.S.

Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

Pain syndrome in rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) was considered as a manifestation of a nociceptive pain. However, a number of Russian and foreign studies have shown the involvement of the central nervous system in the pathogenesis of chronic pain syndrome in RA and OA. A common mechanism that supports all types of pain in a chronic condition is central sensitization (CS) — the increased reactivity of central nociceptive neurons, finally resulting in the intensification of pain.

Aim: of the study was to assess pain in patients with RA and osteoarthritis of the knee (OAK).

Patients and Methods: all patients with RA (183 people) and OAK (89 people) were examined according to a single design. The examination included clinical-neurological, clinical-rheumatological examination, diagnosis of neuropathic pain by DN4 and Pain DETECT questionnaires, as well as the emotional-affectation assessment (HADS).

Results: the study showed that in these articular pathologies the mechanisms of chronic pain syndrome had a mixed nature. In 43% of RA patients, along with the inflammation (nociceptive pain), a neuropathic component was revealed, represented by disorders of the peripheral nervous system and neuropathic descriptors. In OAK patients no pathology of the somatosensory nervous system was revealed, however, together with neuropathic descriptors, primary and secondary hyperalgesia was determined in the study of the sensitive sphere, which indicated the presence of a dysfunctional pain component in 37% of OAK patients.

Conclusion: the study of the pain phenotypes in various articular pathologies makes it possible to determine both the nociceptive component in the RA and the neuropathic and dysfunctional pain components in OAK, which opens the ways to pathogenetically directed therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoarthrosis, ankylosing spondylitis, neuropathic pain, dysfunctional pain, central sensitization, B vitamins.

For citation: Filatova E.S. Analysis of pain syndrome in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the knee // RMJ. 2018. № 7. P. 23–27.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический болевой синдром в современном представлении рассматривают как мультидисциплинарную проблему, и ревматическое заболевание — не исключение. Долгое время болевой синдром при ревматоидном артрите (РА) и остеоартрите коленных суставов (ОАк) рассматривался как ноцицептивная боль. Ряд исследований, проведенных зарубежными коллегами и нами, показали заинтересованность центральной нервной системы (ЦНС) в патогенезе формирования хронического болевого синдрома при РА и ОАк [1–6].

Современное понимание патогенеза хронического болевого синдрома включает три основных типа боли: ноцицептивную, нейропатическую и дисфункциональную. Врачи-ревматологи хорошо знакомы с ноцицептивной болью, связанной с активацией ноцицепторов при воспалении, травме, ожогах и т. д. Нейропатическая боль, в свою очередь, связана с поражением соматосенсорной нервной системы на любом уровне, начиная от периферических нервов и заканчивая корой больших полушарий и нисходящих противоболевых (антиноцицептивных) систем. Третий вид боли — дисфункциональная боль, ранее называвшаяся психогенной, не связана ни с воспалением, ни с поражением соматосенсорной нервной системы, она возникает из-за дисфункции болевых систем, а именно из-за нарушения модуляции боли.

Общий механизм, поддерживающий все типы боли в хроническом состоянии, заключается в центральной сенситизации (ЦС) — повышенной реактивности центральных ноцицептивных нейронов, конечным результатом которой является усиление боли.

Клиническое наблюдение за пациентами с РА и ОАк выявило ряд диссоциаций. Интенсивность болевого синдрома зачастую не коррелирует с изменениями, выявляемыми при ультразвуковом или рентгенологическом исследовании [7–9]. Рентгенологические изменения при отсутствии жалоб на боль выявляются у 40% людей [8], а 20–40% пациентов с адекватно выполненным эндопротезированием сустава продолжают испытывать болевой синдром [10]. Анализ, проведенный в различных европейских странах, показал неудовлетворенность терапией в 30–60% случаев [11]. Данные диссоциации невозможно объяснить исключительно ноцицептивной болью. В этой связи проводятся исследования, которые демонстрируют роль ЦНС в патогенезе хронического болевого синдрома при РА и ОАк.

Серия сеансов функциональной магнитно-резонансной томографии с болевым раздражением в виде надавливания на пораженные мелкие суставы кистей у больных с достоверным РА показала активацию префронтальной коры, базальных ганглиев, таламуса и мозжечка. То есть неврогенные механизмы играют важную роль в повышенном восприятии боли и формировании стратегии ее преодоления [4, 12].

В работе Lars Arendt-Nielsen исследована роль центральной сенситизации у пациентов с ОА при помощи измерения порогов боли при надавливании в области сустава и в отдаленной точке. В обоих случаях были выявлены достоверно более низкие пороги боли по сравнению со здоровой группой, что свидетельствовало о расширении зоны гипералгезии (повышенной чувствительности к болевому раздражителю) и наличии центральной сенситизации. Также была выявлена обратная корреляция между значениями интенсивности боли и средними показателями порогов боли при надавливании в отдаленной точке [13].

В результате воспаления в суставе болевой импульс по периферическим нервам передается в задние рога спинного мозга, находящиеся под контролем центральных структур мозга и противоболевых систем. В условиях продолжающейся стимуляции (воспаления) возникающая активность в задних рогах спинного мозга приводит к усилению боли или ЦС. Клинические проявления ЦС — вторичная гипералгезия и аллодиния. При первом состоянии возникает повышенная реакция на болевой стимул не только в пораженной области, но и в отдаленных областях; при втором состоянии обычный, неболевой стимул вызывает боль.

Учитывая ряд диссоциаций, недостаточную эффективность проводимой терапии болевого синдрома и механизмы формирования хронической боли (ЦС и периферическая сенситизация), мы провели исследование, целью которого была оценка боли у пациентов с РА и ОАк.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всем пациентам с РА (183 человека) и ОАк (89 человек) проведено клиничко-неврологическое и клиничко-ревматологическое обследование, тестирование по опросникам нейропатической боли DN4, Pain DETECT, а также по опроснику оценки эмоционально-аффективной сферы HADS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ болевого синдрома с помощью наиболее популярного в России опросника DN4 показал различные качественные характеристики хронического болевого синдрома. В группе пациентов с РА 4 и более баллов набрали 43% пациентов, что свидетельствует о наличии у них нейропатического компонента боли. Пациенты с ОАк в 37% случаев набрали положительный балл по опроснику.

Для описания своих ощущений пациенты в обеих группах использовали различные качественные характеристики боли (табл. 1).

Достоверных различий между средними показателями по DN4 при РА и ОАк ($4,9 \pm 1,3$ и $5,2 \pm 1,2$ соответственно) выявлено не было. Средняя интенсивность боли при различной суставной патологии не имела достоверных отличий, однако у пациентов с положительным DN4 (4 и более баллов) она была статистически выше. Это указывает на то, что появление нейропатической боли ассоциировано с более высокой ее интенсивностью.

Неврологическое обследование выявило поражение соматосенсорной нервной системы только у пациентов с РА.

Таблица 1. Качественные характеристики боли при РА и ОАк

РА	Качественные характеристики боли	ОАк
29%	Жжение	47%
20%	Болезненное ощущение холода	17%
51%	Прострел как ударом тока	60%
40%	Ощущение ползания мурашек	28%
54%	Покалывание	47%
57%	Онемение	42%
2%	Зуд	10%
27%	Гипостезия	17%
20%	Аллодиния	17%

Представлено оно дистальной сенсомоторной полиневропатией (55%), туннельными синдромами (14%), мононевропатией (19%), шейной миелопатией (4%), сочетанием полиневропатии с туннельным синдромом (4%), и лишь у 4% не было выявлено поражения периферической нервной системы. Поражение периферических нервов было подтверждено при помощи электронейромиографии. При туннельных синдромах выявлялись блоки проведения, а при полиневропатии — снижение скорости распространения возбуждения и амплитуды М-ответа в дистальных отделах, что говорит о наличии у данных пациентов смешанного типа поражения периферической нервной системы, как аксонального, так и демиелинизирующего [14].

Проведенное исследование позволило выявить у ряда пациентов с РА (43%, n=78) смешанный характер боли, когда наряду с ноцицептивным компонентом присутствует нейропатический в виде поражения периферических нервов, гипостезии, покалывания, прострела как ударом тока, болезненного ощущения холода, локализованных в области поражения.

Аналогичное обследование в группе ОАк не выявило поражения соматосенсорной нервной системы. Однако при исследовании чувствительной сферы в 60% случаев была обнаружена гипералгезия. Гипералгезия была первичной, в области пораженного коленного сустава, и вторичной, в отдаленной от пораженного сустава области (голена, бедре). Вторичная гипералгезия отмечена у 41,5% пациентов с ОАк. Она коррелировала с более высокими показателями нейропатических опросников, более высоким значением показателя DN4 ($3,43 \pm 1,7$ балла по сравнению с пациентами без вторичной гипералгезии, чей показатель был $2,7 \pm 1,8$ ($p=0,07$)). Соответственно наличие первичной и вторичной гипералгезии (признак ЦС), хронического болевого синдрома и отсутствие поражения соматосенсорной нервной системы приводят к заключению о дисфункциональном компоненте боли наряду с ноцицептивным у пациентов с ОАк (37%, n=33).

Активность заболевания (индекс DAS28) у пациентов с РА не является предиктором нейропатической боли, но зависит от длительности заболевания, клинической и рентгенологической стадии и функционального класса, в то время как в группе ОАк дисфункциональный компонент боли коррелирует с интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале и снижением функциональной активности по индексу WOMAC.

Обсуждение результатов исследования

Хроническое воспаление перестраивает работу противобольных систем, что и лежит в основе вовлечения неврогенных механизмов в патогенез хронического болевого синдрома при ревматических заболеваниях, определяя его интенсивность и качественные характеристики. Повреждение суставов и окружающих его тканей приводит к выделению воспалительных медиаторов. Активация арахидоновой кислоты приводит к продукции простагландинов и лейкотриенов; иммунные клетки перемещаются в сторону поражения и выделяют медиаторы воспаления, включая цитокины, в т. ч. фактор некроза опухоли (ФНО) [15]. При воспалении первичные афферентные нейроны, волокна которых иннервируют сустав, становятся гиперчувствительными (сенситизированными). В ответ на надавливание и движение неболевые механорецепторы (α -бета волокна),

MERCK



Кто сказал, что нервные клетки не восстанавливаются?

Нейробион® – №1 в мире!¹

БЕЗ ЛИДОКАИНА!^{*}



- Показан при нейропатической боли²
- Содержит три активных витамина В1, В6 и В12 в инъекционной и таблетированной форме²
- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон³
- Без лидокаина²

Применяется в 75 странах¹



БОЛЬ В СПИНЕ



НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ



ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

^{*}Не содержит лидокаин.

1. <http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Нейробион®: раствор для внутримышечного введения РУ ЛСР-004589/08, таблетки РУ ЛСР-001540 grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 19.07.2017). 3. Tong HJ Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. Ann Acad. Med Singapore 1980; 9.; Janka HU et al. The influence of Neurobion on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy In: Hrsg: Rietbrock N. Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-vitamine-steindkopf. Verlag, Darmstadt, 1991: 87–97. Информация для медицинских специалистов. Для использования на медицинских конференциях. Реклама.

Полную информацию о препарате вы можете получить в ООО «Др.Редди'с Лабораторис». 115035 г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.

имеющие, как правило, низкий порог активации, возбуждаются. Ноцицепторы (α -дельта волокна и С-волокна), имеющие высокий порог, начинают отвечать на легкое надавливание и движение, а «молчащие» ноцицепторы становятся «отзывчивыми» на механические стимулы. Результатом таких нейропластических изменений является активация ноцицептивной системы обычными, безболезненными стимулами, т. е. возникает периферическая сенситизация ноцицепторов [16, 17].

Значение ЦНС в патогенезе хронического болевого синдрома при ревматических заболеваниях, в частности при РА и ОАк, подтверждено в ранее проведенных исследованиях и обсуждалось нами выше [4, 12, 13].

Наше исследование, направленное на изучение клинических характеристик боли с помощью нейропатических скрининговых опросников, показало, что пациенты с воспалительными и структурными изменениями в суставах отмечают признаки нейропатической боли, чем и объясняются возникшие диссоциации в отношении болевого синдрома и его лечения. Причем если при РА имеются четкие клинические и нейрофизиологические признаки, свидетельствующие о поражении периферической нервной системы, то при ОАк органических повреждений нервной системы не обнаружено. Использование нейропатических дескрипторов в описании хронического болевого синдрома в этих случаях можно объяснить участием дисфункциональных неврогенных механизмов: центральной сенситизации, возникающей благодаря ноцицептивным импульсам от поврежденных суставов, и недостаточной активности антиноцицептивных систем. Истощению антиноцицептивных систем могут, наряду с генетическими факторами, способствовать хроническое воспаление, постоянно стимулирующее их активность, а также тревожные и депрессивные расстройства, по нашим данным, более выраженные при нейропатической боли.

Таким образом, исследование фенотипов боли при различной суставной патологии позволяет вычленивать наряду с ноцицептивным при РА нейропатический, а при ОАк — дисфункциональный компонент боли, что открывает пути к патогенетически направленной (механизм-обусловленной) терапии.

Многолетний опыт изучения эффективности применения витаминов группы В при различных заболеваниях, в т. ч. неврологических или с вовлечением в процесс нервной системы, показал, что витамины группы В, прежде всего В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин), обладают противоболевым действием.

Поясним механизм действия витаминов группы В. Тиамин обладает репаративным действием на пораженные нейроны, а также способностью замедлять прогрессирование поражения сосудистого русла. Пиридоксин оказывает нейротропный и противоболевой эффект, активируя синтез миелиновой оболочки нервного волокна и транспортных белков в аксонах, ускоряет процесс регенерации периферических нервов. Цианокобаламин принимает активное участие в процессах энергообеспечения клеток, вовлечен в механизмы белкового синтеза и функционирования белков, участвует в процессах регенерации нервной ткани [18, 19]. На сегодняшний день уже не ставится под сомнение их анальгетический эффект [20–22] и целесообразность использования в лечении болевых синдромов, сопровождающихся сенсорными нарушениями, а также в комплексной терапии нейропатической боли с применением габапентина [23, 24].

В 2016 г. было проведено исследование А. Mimenza и S. Aguilar с применением антиконвульсантов и витаминов В₁₂ и В₁ у больных с диабетической полиневропатией. В течение 12 нед. пациентам с болевой формой диабетической полиневропатии проводили терапию по двум схемам: 1) габапентин (300–3600 мг) + В₁₂ (20 мг); 2) В₁ (100 мг) и прегабалин (75–600 мг). Достоверное снижение выраженности болевого синдрома наблюдалось в обеих группах, однако при комбинации габапентина с витамином В₁₂ требовались меньшие дозы антиконвульсанта, что немаловажно.

Спектр заболеваний нервной системы, при которых патогенетически обосновано применение витаминов группы В, разнообразен. Полиневропатия как основной этиологический фактор периферической нейропатической боли у пациентов с РА является одним из основных показаний к применению витаминов данной группы.

Оригинальный препарат, содержащий комплекс витаминов группы В, — Нейробион (Merck KGaA, Германия), это комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂, который оказывает тройное действие на нейроны: нормализует обмен углеводов (В₁); увеличивает синтез нейромедиаторов (В₆); стимулирует синтез защитной миелиновой оболочки (В₁₂). Существуют две формы препарата: инъекционная и таблетированная, причем отсутствие в ампуле лидокаина снижает риск развития аллергии.

Показания к применению Нейробиона: нейропатическая боль, вызванная полиневропатией; болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (люмбоишиалгия, плексопатия, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника); невриты и невралгии (невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, межреберная невралгия).

Применяются различные схемы лечения Нейробионом. В случаях выраженного болевого синдрома лечение целесообразно начинать с внутримышечного введения 3 мл (1 ампула) в сутки до снятия острых симптомов. После уменьшения симптомов или в случае болевого синдрома умеренной тяжести: по 3 мл (1 ампула) 3 р./нед. в течение 2–3-х нед. В целях профилактики рецидива рекомендуется поддерживающая схема: внутрь по 1 таблетке 1–3 р./сут в течение 1–1,5 мес. или по назначению врача.

Следует иметь в виду, что длительный курс терапии (18 нед.) витаминами группы В не привел к побочным эффектам, которые могли бы свидетельствовать о передозировке витаминов у больных с диабетической полиневропатией [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом высокой распространенности поражения нервной системы у больных с РА и ОАк необходимо проведение исследований эффективности витаминов группы В у данной категории пациентов, а также эффективности комбинаций препаратов с различным механизмом действия.

Литература

1. Hochman J.R., French M.R., Birmingham S.L., Hawker G.A. The nerve of osteoarthritis pain // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010. Vol. 62 (7). P. 1019–1023. doi: 10.1002/acr.20142.
2. Arendt-Nielsen L., Nie H., Laursen M.B. et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis // *Pain*. 2010. Vol. 149 (3). P. 573–581. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.003.

3. Imamura M., Imamura S.T., Kaziyama H.H. et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59 (10). P. 1424–1431. doi: 10.1002/art.24120.
4. Kalk N.J., Schweinhardt P. et al. Functional magnetic resonance imaging of central processing of clinical and experimental pain in rheumatoid arthritis // *Abstracts 11th world congress on pain.* 2005. Sydney, Australia. P. 108.
5. Филатова Е. С., Туровская Е. Ф., Эрдес Ш. Ф. и др. Анализ клинических характеристик неврогенного болевого синдрома у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов // *Российский журнал боли.* 2014. № 1 (42). С. 64–65 [Filatova E.S., Turovskaja E.F., Jerdes Sh.F. i dr. Analiz klinicheskikh karakteristik nevrogenного boleвого sindroma u bol'nyh revmatoidnym artritom i osteoartrozom kolennyh sustavov // *Rossijskij zhurnal boli.* 2014. № 1 (42). S. 64–65 (in Russian)].
6. Филатова Е., Туровская Е. Ф., Алексеева Л. И. и др. Особенности хронического болевого синдрома различных ревматических заболеваний // *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.).* 2016. № 2. С. 22–25 [Filatova E.S., Turovskaja E.F., Alekseeva L.I. i dr. Osobennosti hronicheskogo boleвого sindroma razlichnyh revmaticheskikh zabolevanij // *Consilium Medicum. Nevrologija i revmatologija (Pril.).* 2016. № 2. S. 22–25 (in Russian)].
7. Kidd B.L. Osteoarthritis and joint pain // *Pain.* 2006. Vol. 123. P. 6–9.
8. Sofat N., Ejindu V., Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for Local and Central pain processing // *Rheumatology.* 2011. Vol. 50 (12). P. 2157–2165.
9. Wylde V., Hewlett S., Learmonth I.D., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants // *Pain.* 2011. Vol. 152. P. 566–572.
10. Wylde V., Hewlett S., Learmonth I.D., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants // *Pain.* 2011. Vol. 152. P. 566–572. doi:10.1016/j.pain.2010.11.023
11. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur J Pain.* 2006. Vol. 10 (4). P. 287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
12. Rowbotham M., Kidd B.L., Porreca F. Role of central sensitization in chronic pain: Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis compared to neuropathic pain // *World Congress on pain (11th; 2005; Sydney, N.S.W.)* P. 231–250.
13. Arendt-Nielsen L., Nie H., Laursen M.B. Sensitisation in patient with knee osteoarthritis // *Pain.* 2010. Vol. 149. P. 573–581.
14. Филатова Е. С. Неврогенный компонент боли у больных ревматоидным артритом. 2012 г. Электронный ресурс: URL <https://search.rsl.ru/record/01005043752> (дата обращения: 17.04.2018) [Filatova E.S. Nevrogennyj komponent boli u bol'nyh revmatoidnym artritom. 2012 g. Jelektronnyj resurs: URL <https://search.rsl.ru/record/01005043752> (data obrashhenija: 17.04.2018) (in Russian)].
15. Kidd B.L., Urban L.A. Mechanisms of inflammatory pain // *Br J Anaesth.* 2001. Vol. 87. P. 3–11.
16. Schaible H.G., Grubb B.D. Afferent and spinal mechanisms of joint pain // *Pain.* 1993. Vol. 55. P. 5–54.
17. Schaible H.G., Ebersberger A. Von Banchet GS. Mechanisms of pain in arthritis // *Ann N.Y. Acad Sci.* 2002. Vol. 966. P. 343–354.
18. Jurna I. Analgetic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz.* 1998. Vol. 12 (2). P. 136–141. doi.org/10.1007/s004820050136.
19. Киричек Л. Т. Фармакология витаминов // *Международный медицинский журнал.* 2001. Т. 7. № 4. С. 97–104 [Kirichek L.T. Farmakologija vitaminov // *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal.* 2001. T. 7. № 4. S. 97–104 (in Russian)].
20. Емельянова А. Ю., Зиновьева О. Е. Витамин В12 в лечении заболеваний нервной системы // *PMЖ.* 2016. № 7. С. 429–433 [Emel'janova A. Ju., Zinov'eva O.E. Vitamin V12 v lechenii zabolevanij nervnoj sistemy // *RMZh.* 2016. № 7. S. 429–433 (in Russian)].
21. Данилов А. Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // *PMЖ.* 2008. № 16. С. 35–39 [Danilov A.B. Primenenie vitaminov gruppy V pri boljah v spine: novye anal'getiki? // *RMZh.* 2008. № 16. S. 35–39 (in Russian)].
22. Строков И. А., Ахмеджанова Л. Т., Солоха О. А. Применение высоких доз витаминов группы В в неврологии // *Трудный пациент.* 2009. № 10. С. 17–22 [Strokov I.A., Ahmedzhanova L.T., Soloha O.A. Primenenie vysokih doz vitaminov gruppy V v nevrologii // *Trudnyj pacient.* 2009. № 10. S. 17–22 (in Russian)].
23. Sun Y., Lai M.S., Lu C.J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials // *Acta Neurol Taiwan.* 2005. Vol. 14 (2). P. 48–54.
24. Mimenza A., Aguilar S. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy // *Journal of Diabetes Research.* 2016. Vol. 6. P. 1–8. doi.org/10.1155/2016/4078695.
25. Janka H.U., Rietzel S., Mehnert H. The influence of Neurobioin on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy. *Pharmakologie und Klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine.* Darmstadt, 1991. P. 87–97.



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

International Interdisciplinary Congress

ХИ

M O S C O W

15-17 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2018

M O S C O W

Международный междисциплинарный конгресс

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



Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью

К.м.н. Л.Р. Кадырова¹, д.м.н. Е.С. Акарачкова², К.С. Керимова³, к.м.н. О.В. Котова¹,
к.м.н. Д.И. Лебедева^{4,5}, к.м.н. А.С. Орлова⁶, А.М. Ткачев^{7,8}, Е.В. Травникова⁹, Е.В. Царева¹⁰

¹ КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

² Международное общество «Стресс под контролем», Москва

³ ООО «МедиСПА», Москва

⁴ НПР ФГБОУ УВО ТГМУ, Тюмень

⁵ ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», Тюмень

⁶ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁷ ООО «ЛДЦ МИБС», Санкт-Петербург

⁸ ООО «ТММ-Клиник», Волгоград

⁹ РАНХ и ГС при Президенте РФ, Москва

¹⁰ ООО «Унисон», Москва

РЕЗЮМЕ

Хроническая боль — частое проявление заболеваний суставов и позвоночника, требующее междисциплинарного подхода к диагностике и лечению. У пациентов с длительно протекающими болевыми синдромами формируется множество коморбидных состояний, что значительно влияет на течение заболевания. В рамках коморбидности костно-мышечные заболевания занимают особое место. По распространенности остеоартроз (ОА) лидирует среди других ревматологических заболеваний. Разнообразие патогенетических механизмов, участвующих в формировании и прогрессировании ОА, приводит к развитию различных по происхождению болевых синдромов. Лечение ОА представляет собой трудную комплексную задачу, требующую объединения усилий врачей различных специальностей: ревматологов, ортопедов, неврологов, хирургов. Все больше внимания уделяется группе лекарственных средств, называемых препаратами замедленного действия (SYSADOA — symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), которые обладают симптоматическим и возможным структурно-модифицирующим действием. Алфлутоп является эффективным и безопасным лекарственным средством из группы SYSADOA, с широким спектром хондропротективных, противовоспалительных, обезболивающих свойств, что позволяет использовать его и в неврологической практике — в комплексной терапии больных с различными скелетно-мышечными заболеваниями (спондилоартроз, тендиниты, энтезиты), включая коморбидных пациентов, при необходимости продолжительной терапии и ограничении приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: боль в спине, остеоартроз, фасеточный сустав, позвоночник, коморбидность, школа здоровья.

Для цитирования: Кадырова Л.Р., Акарачкова Е.С., Керимова К.С. и др. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью // ПМЖ. 2018. № 7. С. 28–32.

ABSTRACT

A multidisciplinary approach to a patient with chronic pain

Kadyrova L.R.¹, Akarachkova E.S.², Kerimova K.S.³, Kotova O.V.¹, Lebedeva D.I.^{4,5}, Orlova A.S.⁶, Tkachev A.M.^{7,8}, Travnikova E.V.⁹, Tsareva E.V.¹⁰

¹ Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² International society of stress «Stress under control», Moscow

³ Medi SPA Technology, Moscow

⁴ Tyumen State Medical University

⁵ Regional Treatment and Rehabilitation Center, Tyumen

⁶ Sechenov University, Moscow

⁷ Medical Institute named after Berezin Sergey (MIBS), Moscow

⁸ Ltd «TMM-Clinic», Volgograd

⁹ The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow

¹⁰ Ltd «Unison», Moscow

Chronic pain is a frequent manifestation of joints and spine diseases, requiring an interdisciplinary approach to diagnostics and treatment. In patients with long-term pain syndromes, many comorbid conditions are formed, which significantly affects the course of the disease. Within the framework of comorbidity bone and muscle diseases occupy a special place. In prevalence, osteoarthritis (OA) is a leader among other rheumatic diseases. A variety of pathogenetic mechanisms, involved in formation and progression of the OA, leads to development of various pain syndromes by origin. The treatment of OA is a difficult complex

task, requiring joint efforts of physicians of different specialties: rheumatologists, orthopedists, neurologists, and surgeons. More and more attention is paid to a group of drugs called time-delayed drugs (SySADOA — symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), which have a symptomatic and possible structural and modifying effect. Alflutop is an effective and safe drug from the SySADOA group, with a wide spectrum of chondroprotective, anti-inflammatory, and analgesic properties, that allows it to be used also in neurological practice in complex therapy of patients with various musculoskeletal diseases (spondylarthritis, tendonitis, enthesitis), including comorbid patients, if prolonged therapy and limiting nonsteroidal anti-inflammatory drugs intake are necessary.

Key words: back pain, osteoarthritis, facet joint, spine, comorbidity, school of health.

For citation: Kadyrova L.R., Akarachkova E.S., Kerimova K.S. et al. A multidisciplinary approach to a patient with chronic pain // RMJ. 2018. № 7. P. 28–32.

Хроническая боль — наиболее частый синдром самых разных заболеваний, влияющий на функциональную активность, работоспособность и качество повседневной жизни [1]. Хронической болью страдают около 20% общей популяции и 52% больных неврологического профиля [2]. У пациентов с длительно протекающими болевыми синдромами формируется множество коморбидных состояний, что значительно влияет на течение заболевания. Коморбидность — сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически связанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [3, 4]. Среди основных причин развития коморбидных заболеваний можно выделить внутренние факторы: генетическую предрасположенность, сходный этиопатогенез ряда заболеваний, роль одной болезни как фактора риска другой болезни и причина патоморфоза сопутствующей патологии, единые инволютивные изменения в органах и тканях. К внешним причинам относятся состояние экологии, образ жизни и социально-психологический статус, лекарственная коморбидность [5].

Кроме того, на развитие хронических болезней влияют урбанизация, глобализация и старение населения. Если до 1900 г. в городах проживало всего около 14% населения, то в настоящее время доля городского населения в отдельных странах составляет: в Аргентине — 83%, Уругвае — 82%, Австралии — 75%, США — 80%, Японии — 76%, Германии — 90%, Швеции — 83%. Урбанизация приводит к нездоровому образу жизни за счет увеличения потребления продуктов с повышенным содержанием жиров и углеводов, соли, злоупотребления табаком и алкоголем [6].

Развитие транспортных средств и бытовой техники приводит к снижению двигательной активности, а возрастание материального благополучия — к увеличению массы тела значительной части населения планеты. В условиях города преобладает искусственная среда, что является фактором постоянного стресса, вызывающего нагрузку на адаптационные механизмы человеческого организма [7, 8], обуславливает десинхронизацию биологических ритмов [9].

При хронической боли формируется сложная психофизиологическая модель поведения, которая включает изменения не только в системах, регулирующих болевую чувствительность, но и в психологической сфере, что способствует формированию у человека собственного отношения к настоящей проблеме. Наиболее частыми спутниками хронической боли признаны депрессия, тревога, ипохондрические проявления [10, 11]. При сочетании хронической боли и депрессии вероятность выздоровления снижается. Продолжительное наблюдение пожилых пациентов показало, что при коморбидных де-

прессивных и хронических болевых расстройствах полное выздоровление отмечалось в 9% случаев, а при депрессии без боли — в 47% [2, 12].

В рамках коморбидности костно-мышечные заболевания занимают особое место. По распространенности **остеоартроз** (ОА) лидирует среди других ревматологических болезней и составляет 12–15% в популяции. Первичный ОА связан с возрастом, ему свойственны высокая полиморбидность, а также более высокий уровень смертности (в основном от сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваний) [4], что ограничивает врача при выборе лекарственной терапии [13].

ОА — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со схожими морфологическими и клиническими проявлениями, характеризующимися поражением всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. ОА проявляется болевым синдромом, нарушением функциональной активности и снижением качества жизни больных. Среди значимых факторов риска развития ОА выделяют наследственную предрасположенность, возраст, избыточную массу тела, конституциональные факторы (женский пол, раса); аномалии развития костно-мышечной системы (слабость мышц нижних конечностей, гипермобильность суставов), профессиональные факторы (микротравматизация, вибрация), эндокринные нарушения, нейрогенные расстройства [14].

Клинический опыт и данные многочисленных публикаций свидетельствуют о том, что ОА часто сочетается с другими скелетно-мышечными заболеваниями (в т. ч. с остеопорозом) [15] и следующей соматической патологией: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, ожирением, заболеваниями легких и желудочно-кишечного тракта [13].

Разнообразие патогенетических механизмов, участвующих в формировании и прогрессировании ОА, приводит к развитию различных по происхождению болевых синдромов. Боль может быть обусловлена различными причинами. Основными механизмами, приводящими к развитию болевого синдрома, считаются постепенная деградация и снижение синтеза матрикса хряща, потеря им своих амортизационных свойств, нарушение баланса костного обмена в подлежащей кости с развитием остеофитов. Механическое давление на кость приводит к появлению боли даже при небольших физических нагрузках. Кроме того, при ОА развивается воспаление в синовиальной оболочке (вторичный синовит), что приводит к появлению утренней скованности и более воспалительного характера.

Дугоотростчатые (фасеточные) суставы позвонков являются единственными синовиальными суставами в организме человека, которые играют особую роль в формировании дорсопатий. Все структуры сустава содержат и проприорецепторы, и ноцицепторы, но это не исключает вероятности развития невропатической боли, на что следует обращать внимание при выработке терапевтической тактики. Дегенеративно-дистрофические изменения межпозвоночных дисков приводят к увеличению нагрузки на фасеточные суставы, что тоже поддерживает патологический процесс.

В симфизах позвоночника роль синовиальной жидкости играет межпозвоночный диск, состоящий из пульпозного ядра и фиброзного кольца. Пульпозное ядро приближается по структуре к гиалиновому хрящу за счет высокого содержания протеогликанов, гиалуроновой кислоты, коллагена II типа и воды. Фиброзное кольцо — это фиброзный хрящ с содержанием до 68% коллагена в наружных пластинах, преимущественно I типа, и сульфатированных гликозаминогликанов, интегрированных в крупные молекулы протеогликанов, с характерной для них способностью удерживать воду. Существует мнение о сходстве происходящих артрозных изменений в синовиальных суставах и межпозвоноковых симфизах, выраженных в нарушении равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в матриксе хряща, независимо от имеющихся морфологических различий [16, 17].

Лечение ОА представляет собой трудную комплексную задачу, требующую объединения усилий врачей различных специальностей: ревматологов, ортопедов, неврологов, хирургов. Терапия ОА усложняется у коморбидных пациентов, т. к. связана с вынужденной полипрагмазией [3], и тогда критериями выбора становятся безопасность применения лекарственного препарата и особенности лекарственного взаимодействия.

Рекомендации по управлению ОА, созданные EULAR (European League Against Rheumatism — Европейская антиревматическая лига) и OARSI (Osteoarthritis Research Society International — Международное общество по изучению остеоартрита), включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы терапии [18, 19]. Первостепенное значение придается немедикаментозным методам, поскольку на начальных стадиях ОА данные мероприятия могут приводить к длительной ремиссии заболевания. К ним относятся образовательные программы, психотерапия, коррекция массы тела, применение ортопедических приспособлений, тепловые процедуры (бальнеотерапия, ультразвуковая терапия, магнитотерапия, электрофорез с глюкокортикостероидами), мануальная терапия в сочетании с лечебной физкультурой, силовые упражнения в положении сидя и лежа, акваэробика, скандинавская ходьба и др. [20, 21]. Адаптированные комплексы ЛФК и основы скандинавской ходьбы представлены на сайте Международного общества «Стресс под контролем» <https://stressundercontrol.ru>.

В 2003 г. в рекомендациях EULAR появилась информация о группе лекарственных средств, называемых препаратами замедленного действия (SYSADOA — symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), которые обладают симптоматическим и возможным структурно-модифицирующим действием [21]. Многочисленные исследования показывают, что использование SYSADOA позволяет снизить дозу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Так как SYSADOA демонстрируют противовоспалительный эффект, при сочетании их с парацетамолом

и НПВП отмечаются длительное сохранение лечебного эффекта и отсутствие серьезных побочных явлений. При этом препараты из группы SYSADOA способствуют замедлению прогрессирования ОА (по данным рентгенологических исследований). С точки зрения доказательной медицины, уровень доказательности для них при лечении ОА — 1А.

На протяжении многих лет в клинической практике широко используется многокомпонентный препарат замедленного симптоматического действия, демонстрирующий высокую клиническую эффективность и безопасность, — Алфлутоп, это раствор для инъекций на основе биоактивного концентрата из 4 видов мелкой морской рыбы. В состав препарата входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, глюкоуроновая кислота, свободные аминокислоты, макро- и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, медь, цинк), что обеспечивает широкий спектр действия препарата.

Механизм действия препарата Алфлутоп:

- ♦ торможение деградации хряща — ингибирование экспрессии протеаз, гиалуронидазы;
- ♦ усиление анаболических процессов — увеличение синтеза агрекана и гиалуроновой кислоты;
- ♦ противовоспалительное действие — ингибирование внеклеточного высвобождения интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), экспрессии циклооксигеназы-2, регулирование экспрессии генов провоспалительных цитокинов;
- ♦ антиоксидантное действие — торможение выработки супероксидных радикалов, активация ферментов, участвующих в окислительных реакциях;
- ♦ влияние на фосфорно-кальциевый обмен — замедление резорбции костной ткани и снижение потери ионов кальция.

В клинических исследованиях было отмечено, что симптом-модифицирующий эффект (уменьшение болевого синдрома) наступает гораздо раньше, чем восстанавливается структура хрящевой ткани [22, 23]. А.Б. Данилов с соавт. (2010) провели исследование эффективности Алфлутопа (внутримышечное (в/м) введение по 1 мл ежедневно в течение 20 дней) у 30 пациентов с различными вариантами болевых синдромов (вследствие грыж межпозвоночных дисков на поясничном уровне, фасеточной артропатии, патологии крестцово-подвздошного сустава) при сравнении с практически здоровыми лицами такого же возраста. Функциональное состояние ноцицептивных и антиноцицептивных систем пациентов оценивалось с использованием методики ноцицептивного флексорного рефлекса. В ходе исследования была выявлена положительная динамика порога боли и ноцицептивного рефлекса после курса лечения Алфлутопом (рис. 1), что указывает на улучшение функционального состояния систем контроля боли на фоне лечения этим препаратом и дополняет представления о механизмах обезболивающего эффекта Алфлутопа. Таким образом, можно сказать, что Алфлутоп является эффективным и безопасным лекарственным средством из группы препаратов SYSADOA с широким спектром обезболивающих, противовоспалительных, хондропротективных свойств, что позволяет рекомендовать его для раннего включения в комплексную терапию пациентов с дорсалгиями [23].

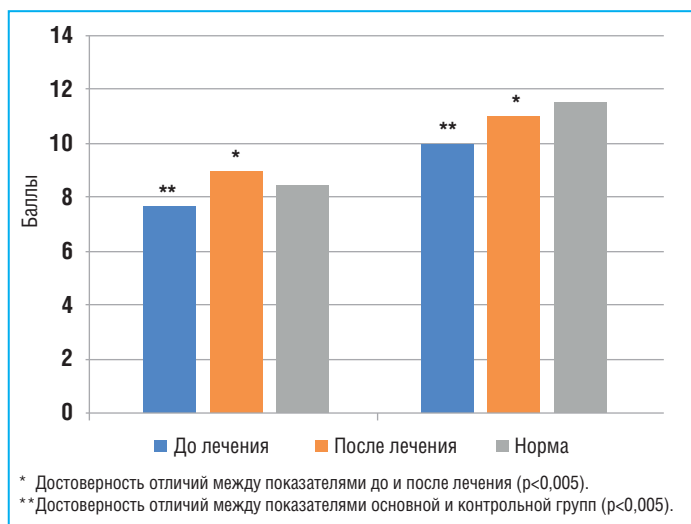


Рис. 1. Параметры ноцицептивного флексорного рефлекса у пациентов до и после лечения и здоровых лиц [23]

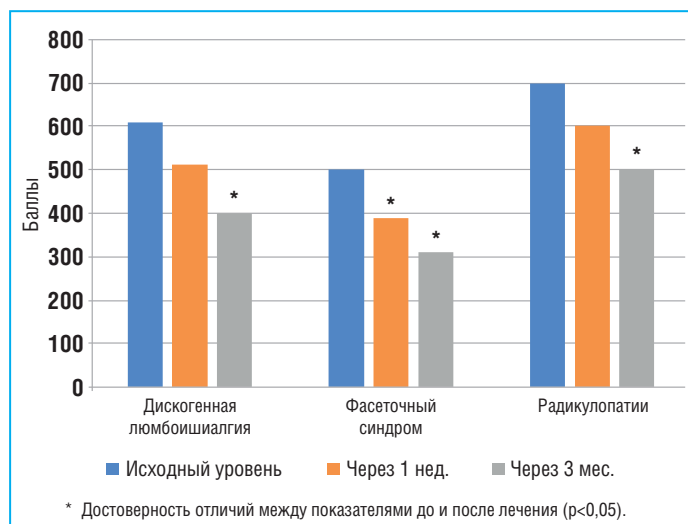


Рис. 2. Динамика субъективных проявлений (по шкале самооценки состояния) у больных с различными вертеброневрологическими синдромами [24]

О. С. Левин с соавт. (2004) провели двойное слепое исследование по оценке эффективности Алфлутопа у пациентов молодого и среднего возраста с умеренной и выраженной хронической люмбоишалгией. Было показано, что Алфлутоп способствует стойкому уменьшению болевого синдрома, расширению функциональных возможностей пациентов, увеличению подвижности позвоночника (рис. 2) [24].

Схемы назначения препарата Алфлутоп:

- ♦ при ОА крупных суставов — внутрисуставно по 2 мл 1 раз в 3 дня (6 введений) с последующим в/м введением по 1 мл ежедневно на протяжении 20 дней;
- ♦ при спондилоартрозе / боли в спине — паравертебрально по 0,25 мл в 4 точки (суммарно 1 мл) на уровне 2 смежных позвоночных сегментов 2 раза в неделю (5 введений) с последующим в/м введением по 1 мл ежедневно в течение 20 дней;

 **АЛФЛУТОП**
ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ

- Достоверное уменьшение боли
- Улучшение функции суставов
- Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*

*Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Л.И. Алексеева, Е.П. Шаропова, Е.А. Таскина, Н.В. Чибисова, Н.А. Шостак и соавт. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177



БИОТЕНОС
115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71 www.alflutop.ru



РУП/NO122/0/01

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама

♦ при генерализованном ОА — глубоко в/м по 1 мл в день (всего 20 инъекций).

Таким образом, можно заключить, что Алфлутоп является эффективным и безопасным лекарственным средством из группы SYSADOA, с широким спектром хондропротективных, противовоспалительных, обезболивающих свойств и коротким курсом терапии, что позволяет использовать его в неврологической практике в качестве стартового препарата данного класса в комплексной терапии больных с различными скелетно-мышечными заболеваниями (спондилеоартроз, тендиниты, энтезиты), включая коморбидных пациентов при необходимости продолжительной терапии и ограничении приема НПВП.

Актуальной составляющей эффективной терапии хронических коморбидных заболеваний является комплаентность — информированное согласие больного на лечение, готовность следовать инструкциям, соответствовать предъявляемым требованиям [3]. Для этого важно сформировать между врачом и пациентом партнерские, доверительные отношения и сотрудничество. Лишь сам больной в конечном итоге решает, следовать ли только рекомендациям врача по приему лекарственных препаратов или изменить привычный образ жизни. Одним из путей формирования партнерства врача и пациента является обучение в **школах здоровья**, которые могут организовываться в лечебно-профилактических учреждениях первичного звена здравоохранения, поликлиниках, стационарах, медико-санитарных частях, диспансерах, санаториях и т. д. Школа здоровья — это совокупность средств и методов индивидуального и группового воздействия на пациентов и население для повышения уровня их знаний, информированности и практических навыков по профилактике заболеваний и повышению качества жизни, сохранению здоровья. Обучение должно проводиться с учетом индивидуальных особенностей больного и включать рекомендации по изменению образа жизни, снижению веса и необходимости выполнения физических упражнений. Приверженность пациентов немедикаментозным методам профилактики и лечения ОА оказалась выше, особенно в случаях, когда достигался хороший результат. Повышение приверженности способствует внедрению в клиническую практику программ самоконтроля и обучения пациентов, направленных на их активное участие в сохранении своего здоровья. От этого зависит и качество реабилитации, которое обеспечивает не менее 50% успеха лечения ОА, а при консервативном лечении позволяет добиться длительной ремиссии и замедления прогрессирования заболевания [25].

В настоящее время в разных регионах России в формате школ здоровья активно проводятся школы «Здоровье суставов», причем не только для пациентов, но и для врачей. Их проведение реализуется под эгидой Международного общества «Стресс под контролем» благодаря энтузиазму врачей из разных регионов. Первая школа «Здоровье суставов» стартовала в 2016 г. в Санкт-Петербурге, затем в Нижнем Новгороде, Курске, Воронеже, Тамбове, Казани, Москве. Огромную помощь в реализации школ оказывает Русская национальная ассоциация скандинавской ходьбы. Мастер-класс по скандинавской ходьбе в рамках школы «Здоровье суставов», проводимый врачами — сертифицированными инструкторами, позволяет овладеть не только методикой ходьбы. Эти занятия дают возможность преодолеть стресс, который испытывает каждый человек перед новой деятельностью, позволяют поверить

в свои силы и дают реальный шанс улучшить качество жизни [26]. Такие навыки, как определение индивидуального оптимального уровня физической нагрузки, а также умение контролировать интенсивность занятий делают этот вид физической активности практически безопасным. Наш опыт проведения подобных школ подтверждает жизненную необходимость подобных мероприятий.

Литература

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Боль (практическое руководство для врачей). М.: Издательство РАМН, 2011. 512 с. [Yahno N.N., Kukushkin M.L. (Red.) Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey). M.: Izdatelstvo RAMN, 2011. 512 s. (in Russian)].
2. Табеева Г.Р. Коморбидность хронической боли и депрессии у неврологических больных // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 3. С. 4–12 [Tabeeva G.R. Komorbidnost' hronicheskoy boli i depressii u nevrologicheskikh bolnykh. Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika. 2013. № 3. S. 4–12 (in Russian)].
3. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 6. С. 5–56 [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. i dr. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Klinicheskiye rekomendatsii // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2017; T. 16. № 6. S. 5–56 (in Russian)]. doi.org/10.15829/1728–8800–2017–6–5–56.
4. Шарабчиев Ю.Т., Антипов В.В., Антипова С.И. Коморбидность — актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI века // Медицинские новости. 2014. № 8. С. 6–11 [Sharabchiev Yu.T., Antipov V.V., Antipova S.I. Komorbidnost' — aktualnaya nauchnaya i nauchno-prakticheskaya problema meditsiny XXI veka // Meditsinskie novosti. 2014. № 8. S. 6–11 (in Russian)].
5. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Медицинская генетика. 2008. № 9. С. 3–9 [Puzyrev V.P. Geneticheskiy vzglyad na fenomen sochetannoy patologii u cheloveka // Meditsinskaya genetika. 2008. № 9. S. 3–9 (in Russian)].
6. Von Bibra H., Paulus W., St John Sutton M. Cardiometabolic Syndrome and Increased Risk of Heart Failure // CurrHeartFailRep. 2016. Vol. 13 (5). P. 219–229.
7. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике // Лечащий врач. 2010. № 10. С. 60–64 [Akarachkova E.S. K voprosu diagnostiki i lecheniya psihovegetativnykh rasstroystv v obschesomaticheskoy praktike // Lechaschiy vrach. 2010. № 10. S. 60–64 (in Russian)].
8. Акарачкова Е.С., Котова О.В., Вершинина С.В., Рябоконь И.В. Стресс и расстройств адаптации // Лечащий врач. 2014. № 6. С. 61–65 [Akarachkova E.S., Kotova O.V., Vershinina S.V., Ryabokon' I.V. Stress i rasstroystva adaptatsii // Lechaschiy vrach. 2014. № 6. S. 61–65 (in Russian)].
9. Литвенкова И.А. Экология городской среды: урбоэкология. Курс лекций. Витебск: Издательство УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2005. 163 с. [Litvenkova I.A. Ekologiya gorodskoy sredy: urboekologiya. Kurs lektsiy. Vitebsk: Izdatelstvo UO «VGU im. P.M. Masherova», 2005. 163 s. (in Russian)].
10. Александровский Ю.А., Яхно Н.Н., Аведисова А.С. и др. Психиатрические, психологические и неврологические характеристики больных с хроническими болями в спине // Журнал неврологии и психиатрии. 2002. Т. 103. № 4. С. 26–31 [Aleksandrovskiy Yu.A., Yahno N.N., Avedisova A.S. et al. Psihiatricheskie, psihologicheskie i nevrologicheskie karakteristiki bolnykh s hronicheskimi bol'yami v spine // Zhurnnevrol i psichiatri. 2002. T. 103. № 4. S. 26–31 (in Russian)].
11. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М., Черноволенко Е.П. Хроническая боль и депрессия // Лекарственный вестник. 2016. Т. 10. № 1. С. 3–10 [Barulin A.E., Kurushina O.V., Kalinchenko B.M., Chernovolenko E.P. Hronicheskaya bol' i depressiya // Lekarstvennyy vestnik. 2016. T. 10. № 1. S. 3–10 (in Russian)].
12. Geerlings S.W., Twisk J.W., Beekman A.T. et al. Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and pain disability // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2002. Vol. 37 (1). P. 23–30. doi: 10.1007/127–002–8210–2.
13. Мендель О.И., Наумов А.В., Алексеева Л.И. Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению больного // РМЖ. 2009. № 21. С. 1472–1475 [Mendel O.I., Naumov A.V., Alekseeva L.I. Komorbidnost' pri osteoartroze: ratsionalnye podhody k lecheniyu bolnogo // RMJ. 2009. № 21. S. 1472–1475 (in Russian)].
14. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 573–588 [Rvematologiya: natsionalnoe rukovodstvo / pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoy. M.: GEOTAR-Media, 2008. S. 573–588 (in Russian)].
15. Кадырова Л.Р., Башкова И.Б., Киселева И.Н. и др. Пациент с болью в спине: что скрыто под диагнозом «остеохондроз» // РМЖ. 2016. № 14. С. 886–893 [Kadyrova L.R., Bashkova I.B., Kiseleva I.N. et al. Patsient s bol'yu v spine: chto sokryto pod diagnozom «osteohondroz» // RMJ. 2016. № 14. S. 886–893 (in Russian)].
16. Баранцевич Е.Р. Рациональная терапия дорсалгий // Manage Pain. 2017. № 2. С. 49–53 [Barantsevich E.R. Ratsionalnaya terapiya dorsalgii // Manage Pain. 2017. № 2. S. 49–53 (in Russian)].
17. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 352 с. [Popelyanskiy Ya.Yu. Bolezni perifericheskoy nervnoy sistemy: ruk. dlya vrachey. 2-e izd. M.: MEDpress-inform, 2009. 352 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Нарушение сна и болевой синдром при грыжах межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника: возможности терапии

А.М. Ткачев¹, д.м.н. Е.С. Акарачкова², А.В. Смирнова¹, А.В. Илюшин¹, Д.С. Арчаков³

¹ ООО «АДЦ МИБС им. С. Березина», Волгоград

² АНО «Международное общество «Стресс под контролем», Москва

³ ООО «ТММ-Клиник», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Нарушение сна часто сопровождается болевой синдром, связанный с грыжей межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника. Исследования демонстрируют наличие двусторонней взаимосвязи нарушений сна и усиления болевой симптоматики.

Цель исследования: оценка эффективности комбинированной терапии габапентином и мелатонином в лечении болевого синдрома при грыжах межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника.

Материал и методы: в исследование включено 39 пациентов с острым болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника. 1-ю группу составил 21 пациент, 2-ю — 18, которым помимо основной терапии был назначен мелатонин в дозировке 3 мг на ночь. Все пациенты с целью коррекции болевого синдрома получали габапентин в дозировке 300–900 мг/сут, а также комплекс реабилитационных мероприятий. Оценка эффективности лечения проводилась с использованием ВАШ, Питтсбургской шкалы качества сна и шкалы Освестри (ODI) через 1, 2, 3 и 4 нед. на фоне лечения и через 3 мес. после его окончания.

Результаты исследования: продемонстрированы более быстрый и выраженный регресс болевого синдрома у пациентов 2-й группы, а также улучшение качества сна на фоне лечения в остром периоде заболевания. Через 3 мес. значимых различий выявлено не было.

Заключение: добавление мелатонина к курсу лечения пациентов с болевым синдромом при грыжах межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника эффективно и может быть рекомендовано для комплексного лечения данной категории больных.

Ключевые слова: болевой синдром, нарушение сна, грыжа межпозвонкового диска, поясничный отдел позвоночника, мелатонин, габапентин.

Для цитирования: Ткачев А.М., Акарачкова Е.С., Смирнова А.В. и др. Нарушение сна и болевой синдром при грыжах межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника: возможности терапии // PMЖ. 2018. № 7. С. 33–36.

ABSTRACT

Sleep disturbance and pain syndrome in herniated intervertebral discs: treatment opportunities

Tkachev A.M.¹, Akarachkova E.S.², Smirnova A.V.¹, Ilyushin A.V.¹, Archakov D.S.³

¹ Dr. Berezin Medical Institute, Volgograd

² International society of stress «Stress under control», Moscow

³ LLC «TMM-Klinik», Volgograd

Sleep disturbance often accompanies pain syndrome associated with herniated intervertebral disc (HIVD). Studies demonstrate a two-way relationship between sleep disorders and pain intensification.

Aim: to evaluate the efficacy of combined gabapentin and melatonin therapy of pain syndrome in patients with HIVD.

Patients and Methods: the study included 39 patients with acute low back pain. The first group included 21 patients who received conventional therapy, the second group — 18 patients who received additionally 3 mg of melatonin before sleep. All patients received gabapentin 300–900 mg/day and rehabilitation. Treatment efficacy was assessed using VAS, Pittsburgh Sleep Quality Index and Oswestry Disability Index on 1, 2, 3 and 4 weeks of the treatment and 3 months after the treatment.

Results: patients in the second group had a faster and more pronounced regression of pain syndrome with improved sleep quality during the acute period. No significant differences between groups at 3 months after treatment were observed.

Conclusion: inclusion of melatonin into the treatment plan of patients with pain syndrome associated with HIVD increases the treatment efficacy and can be recommended as a part of multimodal treatment of these patients.

Key words: pain syndrome, sleep disturbance, herniated intervertebral disc, lumbar spine, melatonin, gabapentin.

For citation: Tkachev A.M., Akarachkova E.S., Smirnova A.V. et al. Sleep disturbance and pain syndrome in herniated intervertebral discs: treatment opportunities // RMJ. 2018. № 7. P. 33–36.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине — очень распространенная проблема, возникающая в течение жизни не менее чем у 80% людей. Чаще всего боль возникает после ходьбы или специфических движений, например, ношения тяжестей, резких наклонов, длительного сидения или резкого вставания [1]. Боль обычно усиливается при движении и напряжении мышц поясницы. В последние годы результаты исследований демонстрируют высокую распространенность нарушений сна у пациентов с болями в спине — у 50–60% таких больных [2, 3]. Несмотря на высокую распространенность нарушений сна в данной популяции, объем опубликованных исследований является ограниченным.

Нарушение сна может вызывать серьезные последствия [4]. Исследования демонстрируют, что сон может влиять на интенсивность болевого синдрома [5]. Экспериментальные исследования у здоровых добровольцев продемонстрировали, что депривация сна за счет укорочения его продолжительности или нарушения архитектуры приводит к возникновению скелетно-мышечной боли и повышению чувствительности к болевым стимулам [6, 7]. Лонгитудинальные исследования указывают на двустороннюю взаимосвязь сна и болевого синдрома: так, нарушение сна в течение ночи сопровождается усилением болевого синдрома в течение дня, а более выраженный болевой синдром в течение дня ухудшает качество сна последующей ночью [8, 9]. Восстановление сна после периода депривации сна у здоровых добровольцев обеспечивает анальгетический эффект, сходный по характеру с действием нестероидных противовоспалительных препаратов [10]. Кроме того, улучшение качества сна у пациентов с болевым синдромом вследствие таких заболеваний, как остеоартрит [11] и хроническая скелетно-мышечная боль [12] было связано со значимым снижением интенсивности болевого синдрома.

Наконец, ранее проведенные исследования также указывают на тесную взаимосвязь нарушений сна и развития скелетно-мышечной боли. Исследование, проведенное в Финляндии, продемонстрировало, что нарушение сна является мощным предиктором развития боли в спине у подростков [13]. Сходным образом недавно проведенное исследование показало, что у женщин в возрасте 45 лет и старше, сообщавших о нарушении сна, вероятность развития фибромиалгии была в 5 раз выше, чем у женщин с нормальным качеством сна [14]. Таким образом, имеющиеся результаты указывают на то, что нарушения сна оказывают значимое влияние на болевой синдром и могут снижать эффективность лечения.

Исследования влияния нарушений сна на интенсивность боли в спине продемонстрировали наличие значимой взаимосвязи между качеством сна и интенсивностью болевого синдрома, утомляемостью, функционированием на следующий день и психологическим дистрессом [15]. Также сообщается о том, что у пациентов с болью в спине и нарушениями сна болевой синдром более выражен и повышен риск госпитализации вследствие болей в спине, по сравнению с пациентами с хорошим качеством сна [16]. Эти результаты указывают на то, что низкое качество сна может быть связано с обострением боли в спине, однако в настоящее время не продемонстрировано прямой взаимосвязи болевого синдрома и нарушений сна при болях в спине.

В связи с этим целью исследования явилась оценка эффективности комбинированной терапии габапентином и мелатонином в лечении болевого синдрома при грыжах межпозвонковых дисков (МПД) поясничного отдела позвоночника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 39 пациентов с острым болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника (20 (51,3%) мужчин и 19 (48,7%) женщин) в возрасте от 28 до 70 лет (средний возраст $48,1 \pm 11,0$ лет). В 1-ю группу вошел 21 пациент, из них 11 (52,4%) мужчин и 10 (47,6%) женщин, во 2-ю группу — 18 человек, из них 9 (50,0%) мужчин и 9 (50,0%) женщин.

Критерии включения: возраст пациентов от 25 до 70 лет; наличие клинического диагноза грыжи МПД в соответствии с критериями диагностики по МКБ-10, подтвержденного данными компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ); длительность болевого синдрома 5–7 дней; тяжесть болевого синдрома не менее 7 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); согласие пациента участвовать в исследовании.

Критерии исключения: эпилепсия; тяжелые психические заболевания; выраженные когнитивные расстройства; тяжелые, декомпенсированные соматические заболевания; беременные или кормящие женщины; операции по поводу грыжи МПД в поясничном отделе позвоночника в анамнезе; участие в других клинико-фармакологических исследованиях.

Пациентам как 1-й, так и 2-й групп в качестве обезболивающей терапии был назначен габапентин в дозировке от 300 до 900 мг/сут. Пациентам 2-й группы в дополнение к данной терапии был назначен мелатонин 3 мг на ночь (1 таблетка) за 30–40 мин до сна.

Кроме того, всем пациентам, включенным в исследование, был проведен курс физиотерапевтических процедур (иглорефлексотерапия и лазеротерапия в проекции межпозвонковой грыжи), назначен комплекс витаминов группы В (таблетированная форма).

Все больные проходили стандартное общеклиническое обследование, которое включало в себя оценку жалоб, анамнеза, физикальное и лабораторно-инструментальное обследование.

Для количественной оценки выраженности психопатологической симптоматики и определения степени эффективности лечения использовали шкалу HADS, оценку интенсивности болевого синдрома в покое и при движении по ВАШ; качества сна по Питтсбургской шкале (PSQI); качества жизни по шкале Освестри (ODI). Оценку эффективности терапии проводили через 1, 2, 3 и 4 нед. на фоне лечения и через 3 мес.

Для диагностики дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника проводилась МРТ в режиме T2 в сагиттальной и аксиальной проекциях (томограф Siemens Symphony 1,5T, срезы 3 мм, дисфактор 0).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По уровню поражения в исследуемых группах дегенеративные изменения дисков диагностировались на уровне L4-L5 у 10 (47,6%) и 12 (66,7%) и L5-S1 у 11 (52,4%) и 6 (33,3%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно, что сопровождалось болезненностью при пальпации остистых отростков и паравертебральных точек.

Длительность основного заболевания у большинства пациентов, включенных в исследование, составила ме-

нее 6 лет (59,0%): у 13 (61,9%) человек из 1-й и 10 (55,6%) из 2-й группы; длительность заболевания 7 лет и более отмечалась у 8 (38,1%) и 8 (44,4%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно.

В неврологическом статусе у большинства пациентов наблюдались резкое ограничение движений в поясничном отделе позвоночника, напряжение паравертебральных мышц спины, снижение/отсутствие коленного и ахиллова рефлексов. Иррадиация болей в ногу наблюдалась у 15 (71,4%) пациентов 1-й группы и у 12 (66,7%) из 2-й. На онемение нижних конечностей предъявляли жалобы 14 (66,7%) и 15 (83,3%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Тазовые функции у всех пациентов были не нарушены.

Степень выраженности болевого синдрома и нарушений качества сна до начала лечения была сопоставима в обеих группах. На фоне проводимого лечения наблюдался регресс болевой симптоматики, при этом у пациентов 2-й группы болевой синдром был менее выражен через 2 (в 1,39 раза; $p < 0,05$), 3 (в 1,64 раза; $p < 0,05$) и 4 (в 1,39 раза; $p < 0,05$) нед. терапии по сравнению с пациентами 1-й группы.

При оценке качества сна было выявлено, что у пациентов 2-й группы достоверные улучшения наблюдались уже через 1 нед. после начала лечения (в 1,35 раза; $p < 0,05$), тогда как в 1-й группе достоверное улучшение сна отмечалось лишь через 3 нед. после начала лечения (в 1,5 раза; $p < 0,05$). При этом данные шкалы PSQI у пациентов 2-й группы были достоверно лучше, чем у пациентов 1-й группы через 2, 3 и 4 нед. после начала лечения в 1,32, 1,33 и 1,54 раза соответственно ($p < 0,05$) (табл. 1).

Кроме того, пациенты отмечали улучшение общего самочувствия, настроения, расширение двигательной активности, тенденцию к нормализации ночного сна, повышение работоспособности, расширение двигательной активности, более выраженно проявившиеся во 2-й группе.

Через 3 мес. после проведенного лечения не наблюдалось различий при оценке болевого синдрома, качества сна, качества жизни (табл. 2).

Важно отметить значимое уменьшение переднезаднего размера (ПЗР) грыж в обеих группах. Так, средний ПЗР до начала лечения составил $8,76 \pm 1,55$ мм и $8,59 \pm 1,76$ мм в 1-й и 2-й группах соответственно, тогда как через 3 мес. после лечения наблюдалось достоверное уменьшение ПЗР до $5,43 \pm 1,54$ мм и $5,06 \pm 1,35$ мм соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Через 3 мес. после проведенного лечения у всех пациентов отсутствовали жалобы на чувство онемения в нижних конечностях, а иррадиация боли при движениях наблюдалась у 3 (14,3%) пациентов 1-й и 1 (5,6%) пациента 2-й группы.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что мелатонин, являющийся безрецептурной биологической активной добавкой с доказанным профилем безопасности, перспективен в отношении уменьшения острого болевого синдрома и улучшения качества сна.

Точный механизм анальгетического механизма мелатонина неизвестен. Обезболивающее действие мелатонина может осуществляться за счет взаимодействия с опиоидными, бензодиазепиновыми, мускариновыми, никотиновыми, серотонинергическими и адренергическими $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -рецепторами, расположенными в центральной нервной системе и в задних рогах спинного мозга [17]. Кроме того, учитывая тот факт, что долгосрочная аналь-

Таблица 1. Динамика болевого синдрома и качества сна на фоне лечения в остром периоде заболевания

	1-я группа	2-я группа
ВАШ		
До начала лечения	$8,9 \pm 1,14$	$8,7 \pm 0,97$
Через 1 неделю	$8,4 \pm 1,4$	$7,9 \pm 1,8$
Через 2 недели	$7,8 \pm 1,6$	$5,6 \pm 1,7^{* \#}$
Через 3 недели	$7,2 \pm 1,5$	$4,4 \pm 1,6^{* \#}$
Через 4 недели	$5,0 \pm 1,3^{\#}$	$3,6 \pm 1,4^{* \#}$
PSQI		
До начала лечения	$15,8 \pm 1,9$	$16,2 \pm 1,15$
Через 1 неделю	$14,6 \pm 1,9$	$12,01 \pm 1,95^{\#}$
Через 2 недели	$12,8 \pm 1,6$	$9,7 \pm 2,71^{* \#}$
Через 3 недели	$10,5 \pm 1,31^{\#}$	$7,9 \pm 2,37^{* \#}$
Через 4 недели	$9,4 \pm 1,04^{\#}$	$6,11 \pm 2,2^{* \#}$

* – $p < 0,05$ – значимые различия между 1-й и 2-й группами

– $p < 0,05$ – значимые различия с показателем «до начала лечения»

Таблица 2. Динамика болевого синдрома и качества сна через 3 месяца после лечения

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	До начала лечения	Через 3 месяца	До начала лечения	Через 3 месяца
ВАШ	$8,9 \pm 1,14$	$1,5 \pm 0,7$	$8,7 \pm 0,97$	$1,1 \pm 0,8$
PSQI	$15,8 \pm 1,9$	$3,6 \pm 1,3$	$16,2 \pm 1,15$	$3,2 \pm 1,0$
ODI	$30,2 \pm 5,5$	$13,5 \pm 4,3$	$29,8 \pm 4,8$	$12,3 \pm 3,9$

гезия в результате действия мелатонина может быть устранена налоксоном, можно сделать вывод о вероятной роли опиоидных рецепторов в механизме действия мелатонина [18].

Продемонстрирована эффективность мелатонина в отношении уменьшения болевого синдрома при некоторых заболеваниях, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, включая фибромиалгию, синдром раздра-

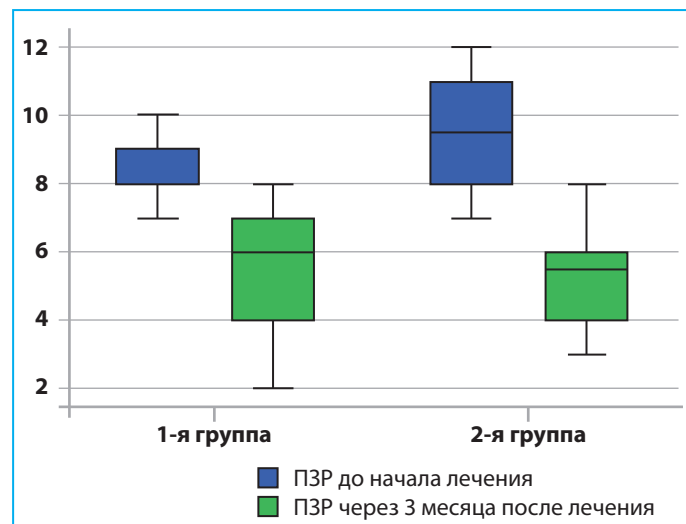


Рис. 1. Динамика переднезаднего размера (ПЗР) грыжи на фоне лечения

женного кишечника и мигрень [19, 20]. Несмотря на предположение о потенциальной эффективности мелатонина в качестве анальгетика и анксиолитика у пациентов с грыжами МПД поясничного отдела позвоночника, имеющиеся данные противоречивы.

Мелатонин — гормон, синтезируемый из триптофана в эпифизе и участвующий в регуляции циркадных и биологических ритмов, а также таких физиологических реакций, как сон, тревога и боль. Антиноцицептивный и антиаллодинический эффекты мелатонина продемонстрированы не только на животных моделях восприятия болевых стимулов, но и у пациентов с различными заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что добавление мелатонина в курс лечения пациентов с болевым синдромом, ассоциированным с грыжей МПД поясничного отдела позвоночника, способствует более быстрому и выраженному регрессу болевого синдрома и нарушений качества сна, что позволяет рекомендовать его в качестве дополнения к терапии в данной когорте пациентов.

Литература

1. Голубенко Е.О., Силина Е.В., Орлова А.С. Персонализированный подход в лечении болевых синдромов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2017. № 7–8. С. 107–112 [Golubenko Ye.O., Silina Ye.V., Orlova A.S. Personalizirovanny podkhod v lechenii bolevykh sindromov. Sovremennaya nauka: aktual'nyye problemy teorii i praktiki. Seriya: Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki. 2017. № 7–8. S. 107–112 (in Russian)].

- Sribastav S.S., Peiheng H., Jun L. et al. Interplay among pain intensity, sleep disturbance and emotion in patients with non-specific low back pain // PeerJ. 2017. Vol. 5. P. 3282.
- Stubbs B., Koyanagi A., Thompson T. et al. The epidemiology of back pain and its relationship with depression, psychosis, anxiety, sleep disturbances, and stress sensitivity: Data from 43 low- and middle-income countries // Gen Hosp Psychiatry. 2016. Vol. 43. P. 63–70.
- Orzel-Gryglewska J. Consequences of sleep deprivation // Int J Occup Med Environ Health. 2010. Vol. 23. P. 95–114.
- Haack M., Scott-Sutherland J., Santangelo G. et al. Pain sensitivity and modulation in primary insomnia // Eur J Pain. 2012. Vol. 16. P. 522–533.
- Tiede W., Magerl W., Baumgartner U. et al. Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers // Pain. 2010. Vol. 148. P. 36–42.
- Kundermann B., Sernal J., Huber M.T. et al. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers // Psychosom Med. 2004. Vol. 66. P. 932–937.
- O'Brien E.M., Waxenberg L.B., Atchison J.W. et al. Intraindividual variability in daily sleep and pain ratings among chronic pain patients: bidirectional association and the role of negative mood // Clin J Pain. 2011. Vol. 27. P. 425–433.
- Keskindag B., Karaaziz M. The association between pain and sleep in fibromyalgia // Saudi Med J. 2017. Vol. 38 (5). P. 465–475.
- Onen S.H., Alloui A., Gross A. et al. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects // J Sleep Res. 2001. Vol. 10. P. 35–42.
- Vitiello M.V., Rybarczyk B., von Korff M., Stepanski E.J. Cognitive behavioral therapy for insomnia improves sleep and decreases pain in older adults with comorbid insomnia and osteoarthritis // J Clin Sleep Med. 2009. Vol. 5. P. 355–362.
- Currie S.R., Wilson K.G., Pontefract A.J., DeLaplante L. Cognitivebehavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain // Consult Clin Psychol. 2000. Vol. 68. P. 407–416.
- Auvinen J.P., Tammelin T.H., Taimela S.P. et al. Is insufficient quantity and quality of sleep a risk factor for neck, shoulder and low back pain? A longitudinal study among adolescents // Eur Spine J. 2010. Vol. 19. P. 641–649.
- Mork P.J., Nilsen T.I. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. P. 281–284.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



ПЕРВЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

Москва / 23-28 сентября / 2018

Организаторы



Технический организатор



По вопросам участия обращайтесь: Юлия Пешкова, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 146

www.forum-forlife.ru

Перспективы практического применения методов клинической нейрофизиологии

Х. Паломар¹, к.м.н. А.И. Исайкин², М.С. Свет¹, А.В. Алексеев³

¹ P-DTR Rehabilitation and research center, Женева (Швейцария)

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ ООО «Мед-ЮрКонсалт», Москва

РЕЗЮМЕ

Последние десятилетия отмечены увеличением популярности применения методов доказательной медицины в практическом здравоохранении при выборе тех или иных способов или средств лечения и/или обследования. В то же время расходы на нелекарственные методы лечения, применяемые в неврологии, ортопедии, восстановительной медицине, не только не сокращаются, но продолжают увеличиваться. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты применения остеопатии, прикладной кинезиологии, которые несколько потеснили применение лечебной физкультуры, мануальной терапии и физиотерапевтических методов лечения. Одной из методик, которая в последние годы получила более широкое распространение, стала авторская методика Хосе Паломара, выросшая из прикладной кинезиологии и остеопатии с учетом классических принципов нейрофизиологии, в основе которой лежит применение проприоцептивного глубокого сухожильного рефлекса (P-DTR). В статье приведены теоретические данные, лежащие в основе методики, подтвержденные результатами проведенного нейрофизиологического исследования.

Ключевые слова: клиническая нейрофизиология, реабилитация, проприоцептивный глубокий сухожильный рефлекс.

Для цитирования: Паломар Х., Исайкин А.И., Свет М.С., Алексеев А.В. Перспективы практического применения методов клинической нейрофизиологии // РМЖ. 2018. № 7. С. 37–40.

ABSTRACT

Perspectives: practical application of clinical neurophysiology

Palomar H.¹, Isaikin A.I.², Svet M.S.¹, Alekseev A.V.³

¹ "P-DTR Rehabilitation and research center", Geneva, Switzerland

² Sechenov State Medical University, Moscow

³ LLC "Med-UrConsult", Moscow

The practical healthcare during recent decades has been marked by the growing popularity of evidence-based medicine when determining methods or means of treatment and/or medical examination. At the same time, however, expenses on non-drug methods of treatment applied in neurology, orthopedics and rehabilitation medicine continue to increase. In recent years, there has been a tendency towards the growing use of osteopathy and applied kinesiology, which have slightly supplanted exercise therapy, manual therapy and physiotherapeutic methods of treatment. Among the methods practiced more and more often over the last years, there is a proprietary method stemmed from applied kinesiology and osteopathy, but based on the classical principles of neurophysiology — the method of proprioceptive deep tendon reflex (P-DTR), elaborated by Jose Palomar. The following article provides the theoretical evidence underlying the method and verified by the results of the neurophysiological research.

Key words: clinical neurophysiology, rehabilitation, proprioceptive deep tendon reflex.

For citation: Palomar H., Isaikin A.I., Svet M.S., Alekseev A.V. Perspectives: practical application of clinical neurophysiology // RMJ. 2018. № 7. P. 37–40.

В последние десятилетия отмечается развитие профилактической, индивидуализированной, восстановительной и спортивной медицины. Нередко их методики характеризуются узостью применения и используются в клинически сложных случаях, при сочетании нарушений различных систем, в т. ч. и эмоциональной сферы. Одним из принципиальных отличий указанных методик от классической медицины является нечеткость их патофизиологических механизмов действия для получения эффекта, основанного на клиническом субъективном изменении определенной функции. Другим значимым отличием является нечеткость или гетерогенность жалоб. Так, пациенты,

проходящие лечение при помощи нелекарственных методик, зачастую предъявляют жалобы, соответствующие хроническому болевому синдрому низкой интенсивности или не укладывающиеся в классические критерии диагностики различных заболеваний. Помимо перечисленных выше различных болевых синдромов пациентов беспокоят недомогание, снижение мотивации, общая слабость, апатия, рассеянность, и в ряде случаев оценка жалоб самим пациентом сильно отличается от оценки его жалоб лечащим врачом. Спортсмены могут отмечать также долгое восстановление после нагрузок или сложность достижения необходимых результатов. Подобные нечеткие жалобы

регулярно получают обозначение «функциональных», т. е. отчасти связанных с тревожно-эмоциональными и мотивационными компонентами, однако нельзя однозначно утверждать, что при этом отсутствуют какие-либо морфо-функциональные нарушения. В качестве медикаментозного лечения в классической медицине применяются психотропные средства, подбор которых затруднителен, а доказательная база не всегда достаточна; рекомендации по изменению режима, играющие важную роль в терапии, нередко не воспринимаются пациентами; применение когнитивно-поведенческой терапии, имеющей высокие уровни доказательности при ряде расстройств, не всегда возможно вследствие ее особенностей и желания пациентов воспользоваться этим методом. В некоторых случаях в качестве лекарственной терапии назначаются не препараты, рекомендованные для коррекции аффективных нарушений, а средства метаболического, сосудистого или ноотропного действия, не имеющие доказанной эффективности, но положительно воспринимаемые пациентами.

Как известно, опасность медицинской манипуляции напрямую зависит от степени ее интервенции. Наиболее опасными манипуляциями являются инвазивные процедуры — медикаментозные блокады, хирургические вмешательства, диагностические пункции и биопсия. Промежуточное положение занимает медикаментозное лечение, а наименее опасными являются неинвазивные контактные методы лечения. При выборе методики необходимо учитывать показания: если стоит вопрос о спасении жизни пациента, вполне обоснованно применение инвазивных и медикаментозных методов, в то время как у пациентов с описанными выше жалобами риск возможного развития осложнений превышает пользу от медикаментозной терапии и тем более от инвазивных процедур. Статистика свидетельствует о высокой значимости побочных реакций на медикаменты в структуре потенциальных эффектов от лекарственной терапии.

Увеличение популярности нелекарственных методов лечения объясняется в том числе и их ожидаемой безопасностью, однако необходимо отметить, что помимо безопасности обязательным требованием к лечебной методике является ее эффективность. Следует отметить большое количество исследовательских работ, посвященных физиотерапевтическим методам лечения, лечебной физкультуре, методам мануальной терапии и акупунктуре, результаты которых нередко оправдывали ожидания исследователей, в то же время результаты некоторых работ свидетельствовали о неэффективности лечебных нелекарственных методик. В некоторых случаях клинические исследования эффективности методик показывали наличие эффекта даже при отсутствии четкого патофизиологического объяснения механизма действия методики.

Нелекарственные методы лечения часто с той или иной степенью эффективности применяются в терапии скелетно-мышечных болевых синдромов, головных болей, невропатических болевых синдромов, туннельных невропатий, а также всех перечисленных ранее нечетких и неконкретных жалоб. Несмотря на увеличение популярности остеопатии и прикладной кинезиологии, к сожалению, количество исследовательских и клинических работ, посвященных эффективности указанных методик, не растет. В то же время необходимо отметить, что большая часть нелекарственных методов лечения основана на применении рефлекторных механизмов — рефлекторном снижении

или усилении тонуса мышц. Методики, применяемые в реабилитологии, нередко используют рефлексы раннего детского возраста, методы воздействия на рефрактерные болевые синдромы включают методики, действие которых объясняется с позиций теории нейроматрикса и мультисистемного взаимодействия. Сама рефлекторная теория и теория нейроматрикса, включающая представления о мультисенсорном взаимодействии, являются основой любых сознательных и бессознательных видов деятельности. Основы экспериментальной нейрофизиологии, по мнению одних ученых, заложил Гален, по мнению других — Эразистрат, который разделил нервы на двигательные и чувствительные. Какие-то из дальнейших теорий находили свое подтверждение, какие-то — нет и справедливо назывались ошибочными. Так, Декарт развивал теорию жизненного духа, а Гальвани, открыв наличие электричества в животных тканях, просто заменил «жизненный дух» «животным электричеством». И только Дюбуа-Реймон связал между собой электричество и нервные импульсы [1].

Суть рефлекторной деятельности состоит в стереотипной реакции живого организма на раздражитель. Появившись у многоклеточных организмов (хотя отдельные элементы рефлекторной деятельности можно обнаружить и у одноклеточных организмов), рефлекторная деятельность является основной формой деятельности нервной системы. Своим появлением понятие о рефлекторной деятельности обязано Декарту, описавшему связь внешних воздействий и внутренних изменений, хотя и не предложившему сам термин. И.М. Сеченов развил предположение о полностью рефлекторных основах деятельности высших отделов ЦНС. И.П. Павлов развил идеи И.М. Сеченова, разделив рефлексы на безусловные, осуществляющиеся врожденными механизмами, и условные, вырабатываемые в процессе жизни. Немалую роль в понимании значения рефлексов в интегративной деятельности человека сыграл Ч.С. Шеррингтон, определивший возможности взаимного подавления или усиления различных рефлексов. В 1906 г. он написал труд под названием «Интегративная деятельность нервной системы», а в 1932 г. получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине «За открытия, касающиеся функции нейронов» вместе с Э.Э. Дугласом, одним из первых ученых, занимавшихся физиологией нервной деятельности [2].

В России представление об интегративной функции ЦНС, формирующей в итоге единую целенаправленную деятельность живого организма, после И.М. Сеченова было развито не только И.П. Павловым, но и А.А. Ухтомским, Н.А. Бернштейном, П.К. Анохиным и Г.Н. Крыжановским. Создатель теории функциональных систем П.К. Анохин выделяет следующие этапы: афферентный синтез, построение программы действия и формирование акцептора результата действия (обратной связи), непосредственно действие или эфферентный синтез и, наконец, сравнение полученного результата с должным или ожидаемым результатом (так называемой «моделью потребного будущего» (термин Н.А. Бернштейна, 1928 г.)). Эта теория, помимо применения и развития в нейрофизиологии, активно применяется и по настоящее время в программировании и построении цифровых алгоритмов [3]. К теории функциональных систем А.А. Ухтомский добавил значение «доминанты», по сути, обозначив выделение и доминирование определенной функциональной системы за счет реципрокного торможения, направленного на необходимое

и актуальное действие в настоящее время. Это фактически определило понятие пластичности нервной деятельности.

Одним из значимых понятий для понимания роли рефлекторной деятельности в восстановительном лечении является понятие опережающего возбуждения или установочная активность, преднастройка, иными словами — вероятностный прогноз или аперцепция, появляющаяся при повторяющихся автоматизированных возбуждениях. При функционировании сенсорного сигнала преднастройка предваряет настройку лучшего восприятия афферентного звена и подготавливает работу эфферентного звена. По сути, существование опережающего возбуждения является генетически детерминированной способностью адаптации нервной системы, возможностью обучения нервной системы, а также применения полученного опыта в известных и неизвестных условиях [4]. Однако помимо позитивного — адаптивного значения опережающего возбуждения можно предположить у этого явления и участие в патологических механизмах, например, в хронизации боли. Причем не только за счет общепринятых механизмов хронизации боли, которые мы обсудим ниже, а за счет преднастроенного изменения уровня возбудимости сенсорных компонентов изменения болевых сигналов — рецепторов и ганглиев, синапсов; кроме того, изменения уровня возбудимости двигательных — рефлекторных компонентов. Это способствует хронизации патологических рефлекторных дуг — мышечного напряжения скелетных мышц, постуральных рефлексов и др. Распознавание сенсорного сигнала, даже при учете перекрывающихся полей, имеющих множество связей с другими цитоархитектоническими полями, по-видимому, связано с первичностью попадания афферентного сигнала в определенную зону соматосенсорной системы с низкопороговыми рецепторами, обеспечивая, таким образом, пространственную организацию сенсорной информации. Ключевая задача в обработке любого сенсорного стимула заключается в решении вопроса об уходе от потенциального повреждения, и только после этого формируется распознавание стимула. Экспериментальное удаление I соматосенсорной зоны коры или ее участков приводит к утрате способности локализации раздражения, в то время как способность ощущать тип сенсорного стимула не исчезает [5].

Вопросы интеграции сенсорной информации неоднократно обсуждались и продолжают вызывать интерес. В то же время неоднократно встречаются описания реципрокных взаимоотношений в различных видах сенсорных волокон. Например, для зрительного анализатора гипотеза о существовании афферентных волокон сетчатки впервые была выдвинута R. Cajal в 1911 г., он описал аналогичные волокна у птиц. Позже неоднократно в экспериментальных работах воспроизводились подобные данные, позволяя выдвинуть гипотезу о наличии возможных механизмов модуляции чувствительности и активности клеток сетчатки, зависящих от дополнительных входящих стимулов, в т. ч. и от иных специальных видов чувствительности [6]. Неоднократно изучались значение и механизмы эфферентных реакций, меняющих количество активных рецепторов сетчатки, кожи, языка. Такое изменение настройки рецепторов называли функциональной мобильностью рецепторов. В подобных работах изучалась и функциональная мобильность рецепторов на трансплантированных участках кожи, восстанавливавшаяся на 6–8 мес., в то время как чувствительность —

через 10–13 мес. [7]. При глоссалгиях нарушается функциональная мобильность вкусовых рецепторов. Также отмечались возрастные чувствительности и снижение мобильности, пациенты путали различные вкусовые раздражители [8]. Наибольший интерес представляют не просто изменения активности различных рецепторов при тех или иных стимулах, а оценка содружественных рецепторных реакций. Так, например, были выявлены адаптивные изменения сетчатки к недостаточному освещению при холодовом раздражении кожи спины и обратному действию — при ее тепловом раздражении. При этом освещение кожи без теплового воздействия также меняет активность рецепторов сетчатки [7].

Подобные реакции могут быть и в рамках одной сенсорной системы. Так, возбуждение тактильных рецепторов одних участков кожи приводит к изменению активности таких же рецепторов на других, отдаленных участках, что было подтверждено с помощью электрофизиологических методов в работах Т.М. Дмитриевой. При этом симметричные участки кожи на задних конечностях находились в отчетливых реципрокных взаимоотношениях [7]. Подобные работы указывают на двойственную роль самого рецептора — афферентную, запускающую афферентную дугу рефлекса, и эфферентную — конечное звено рефлекторной цепи, реализуемое посредством изменения активности и чувствительности рецептора [9]. Так, в случае недостатка воды увеличивается выделение антидиуретического гормона (АДГ), и активируется поведенческая реакция поиска воды [10].

Таким образом, любой поведенческий двигательный акт является результатом синтеза многочисленных афферентных возбуждений. При этом степень адекватности поведенческого акта является итогом всесторонней оценки афферентного потока, завершающейся контролирующим действием коры больших полушарий. При этом интеграция сенсорных возбуждений происходит в том числе благодаря наличию мультисенсорной конвергенции на одном нейроне коры больших полушарий, принимающем сенсорную информацию разных модальностей [11].

Вопросы сенсорных взаимоотношений давно интересуют физиологов, психологов и врачей. Еще в 1950-е гг. были исследованы аспекты сенсорной депривации и даже изоляции применительно к работе оператора при повышенном эмоциональном напряжении, его работоспособность и взаимодействие его сенсорных систем [12].

Поэтому неоднократно обсуждавшиеся ранее вопросы «сенсорного гомеостаза» (термин предложен Melzak), развиваемые в работах различных исследователей [13], в т. ч. ученика А.М. Вейна В.В. Алексеева, в работах Г.А. Иваничева, приобретают новый, и, что особенно важно, исключительно практический смысл, т. к. именно адекватная интеграция сенсорных систем обеспечивает нормальное функционирование эфферентных систем, поддерживая, таким образом, равновесие, определяющее здоровье человека [3, 14]. Кроме перечисленных видов чувствительности, общих и специальных, необходимо отметить, что есть еще один вид стимула, который отражается в ЦНС, хотя формально не относится к чувствительным стимулам, но воспринимается при этом отдельным органом. Имеется в виду когнитивный вызванный потенциал P300, определяющийся при подаче зрительного или слухового импульса, превышающего по амплитуде подаваемые ранее. Подаваемые фоновые стимулы позволяют исследователям визуализировать

ответ от проводящих структур, и только более сильный стимул, распознаваемый сознанием, является отражением когнитивной составляющей. Как и многие из видов исследования, методика исследования Р300 имеет большую зависимость от аффективного состояния пациента, выраженности у него тревожных и депрессивных состояний [15]. Однако сам стимул, распознаваемый пациентом, аффективного компонента лишен. Как и в описанных выше случаях, исследуется афферентное звено когнитивной стимуляции, при этом оценка и исследование афферентных звеньев когнитивной стимуляции представляли бы большой интерес. Маловероятно, чтобы отдельно распознаваемый стимул имел какой-либо клинически значимый мышечный эфферент, изучение других возможных эфферентов на первом этапе было бы нецелесообразно. Невелика вероятность практического применения результатов изучения вегетативных ответов на когнитивные стимулы. А определение сенсорных эфферентов будет представлять несомненный научный интерес при неочевидном практическом значении. Изучение мышечного эфферента имело бы большое значение и клинический смысл при предъявлении разномодальных когнитивных и аффективных стимулов, с составлением последующей топической карты эфферентов.

Резюмируя вышесказанное о специфике практического использования нейрофизиологических принципов и его потенциале, необходимо отметить, что мексиканским ортопедом-травматологом Хосе Паломаром была разработана методика, основой которой стали применение разномодальных сенсорных стимулов и оценка их эффектов в двигательной сфере. Автор опирался в своей работе на один из основных рефлексов — глубокий проприоцептивный сухожильный рефлекс (P-DTR). Примечательным кажется то, что, в отличие от перечисленных ранее представителей остеопатии и прикладной кинезиологии, сторонники метода применения P-DTR настроены на исследование его механизмов и доказательство эффективности в соответствии с критериями доказательной медицины. Так, один из основных постулатов — изменение мышечного тонуса в ответ на сенсорные стимулы был проиллюстрирован в ходе работы «Особенности электронейромиографических параметров у пациентов с болевыми синдромами опорно-двигательного аппарата до и после применения метода глубокого сухожильного рефлекса (P-DTR)», проведенной на базе кафедры неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии факультета дополнительного профессионального образования Смоленского государственного медицинского университета. Проводилась оценка биоэлектрической активности с кожно-мышечного рецепторного поля и ее изменений в зависимости от проводимых манипуляций в рамках методики P-DTR. В соответствии с дизайном исследования оценивались непосредственные эффекты до и сразу после проведения манипуляций. Так, у более чем 100 пациентов были выявлены сочетанные изменения между сенсорными полями. При стимуляции первичного рецепторного поля наблюдается прямая связь между приростом амплитуд полученных потенциалов биоэлектрической активности первичного и вторичного рецепторных полей, при стимуляции вторичного рецепторного поля — обратная связь. Это свидетельствует, по-видимому, о компенсаторной роли вторичного дисфункционального поля по отношению к первичному. Также изучено влияние этих рецепторных полей на индикаторную мышцу. Полученные изменения были расценены

исследователями как проявление ингибирования мышц, при проведении мышечного теста в рамках методики P-DTR было получено снижение показателей ЭМГ.

В настоящее время полученные результаты можно оценивать как иллюстрацию наличия связи между указанными сенсорными полями и их действия на мышцу в рамках концепции P-DTR [16]. Более тщательная оценка полученных результатов, клинических эффектов применения P-DTR и конкретизация физиологических механизмов, лежащих в основе манипуляций, еще предстоит. Однако на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что метод P-DTR может обеспечивать лечебные эффекты и имеет большой потенциал для практического применения.

Литература

- Бехтерев В.М. Общие основы рефлексологии человека. Ленинград, 1928. 544 с. [Behterev V.M. Obshhie osnovy refleksologii cheloveka. Leningrad, 1928. 544 s. (in Russian)].
- Окс С. Основы нейрофизиологии. М.: Мир, 1969. 448 с. [Oks S. Osnovy neirofiziologii. M.: Mir, 1969. 448 s. (in Russian)].
- Иваничев Г.А. Сенсорная дезинтеграция в невропатологии. Казань: Медицинская книга, 2015. 400 с. [Ivanichev G.A. Sensornaja dezintegracija v nevropatologii. Kazan': Medicinskaja kniga, 2015. 400 s. (in Russian)].
- Анохин П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности: избр. тр. АН СССР. М.: Наука, 1979. 454 с. [Anohin P.K. Sistemnye mehanizmy vysshej nervnoj dejatel'nosti: izbr. tr. AN SSSR. M.: Nauka, 1979. 454 s. (in Russian)].
- Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология: Учебник. М., 2009. 688 с. [Orlov R.S., Nozdrachjov A.D. Normal'naja fiziologija: Uchebnik. M., 2009. 688 s. (in Russian)].
- Дойников Б.С. Избранные труды по нейроморфологии и невропатологии. М.: Медгиз, 1955. С. 59–111 [Dojnikov B.S. Izbrannye trudy po nejromorfologii i nevropatologii. M.: Medgiz, 1955. S. 59–111 (in Russian)].
- Снякин П.Г. Рецепторные и эффекторные проявления в деятельности анализаторов // Системная организация физиологических функций / под ред. В.В. Парина. М.: Медицина, 1969. 58–65 с. [Snjakin P.G. Receptornye i jeffekturnye pojavlenija v dejatel'nosti analizatorov Sistemnaja organizacija fiziologicheskikh funkcij / pod red. V.V. Parina. M.: Medicina, 1969. 58–65 s. (in Russian)].
- Зайко Н.С. Характеристика деятельности вкусового анализатора человека по показателю функциональной мобильности: Дисс. ... к.м.н. М., 1958 [Zajko N.S. Harakteristika dejatel'nosti vkusovogo analizatora cheloveka po pokazatelju funkcional'noj mobil'nosti: Diss. ... k.m.n. M., 1958 (in Russian)].
- Гамбарян Л.С. К морфофункциональной архитектуре условного двигательного рефлекса // Системная организация физиологических функций / под ред. В.В. Парина. М.: Медицина, 1969. 290–299 с. [Gambarjan L.S. K morfofunkcional'noj arhitekture uslovnogo dvigatel'nogo refleksa // Sistemnaja organizacija fiziologicheskikh funkcij / pod red. V.V. Parina. M.: Medicina, 1969. 290–299 s. (in Russian)].
- Миллер Н.Е. Двигательное обучение, висцеральное обучение и гомеостаз // Системная организация физиологических функций / под ред. В.В. Парина. М.: Медицина, 1969. 363–371 с. [Miller N.E. Dvigatel'noe obuchenie, visceral'noe obuchenie i gomeostaz // Sistemnaja organizacija fiziologicheskikh funkcij / pod red. V.V. Parina. M.: Medicina, 1969. 363–371 s. (in Russian)].
- Фадеев Ю.А. Теория функциональной системы как основа для изучения механизмов замыкания условного рефлекса // Системная организация физиологических функций / под ред. В.В. Парина. М.: Медицина, 1969. 404–411 с. [Fadeev Ju.A. Teorija funkcional'noj sistemy kak osnova dlja izuzhenija mehanizmov zamykanija uslovnogo refleksa // Sistemnaja organizacija fiziologicheskikh funkcij / pod red. V.V. Parina. M.: Medicina, 1969. 404–411 s. (in Russian)].
- Проблемы сенсорной изоляции / под ред. Смирнова А.А., Ломова Б.Ф., Небылицина В.Д. М., 1970. 203 с. [Problemy sensornoj izoljacii / pod red. Smirnova A.A., Lomova B.F., Nebylicina V.D. M., 1970. 203 s. (in Russian)].
- Melzack R. From the gate to the neuromatrix // Pain. 1999. Vol. 6. P. 121–126.
- Алексеев В.В. Хроническая боль — способ поддержания сенсорного гомеостаза // Российский журнал боли. 2018. № 2(56). С. 19 [Alekscev V.V. Hronicheskaja bol' — sposob podderzhanija sensorного gomeostaza // Rossijskij zhurnal boli. 2018. № 2(56). S. 19 (in Russian)].
- Алешина Е.Д., Коберская Н.Н., Дамулин И.В. Когнитивный вызванный потенциал Р300: методика, опыт применения, клиническое значение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 8. С. 77–84 [Aleshina E.D., Koberskaja N.N., Damulin I.V. Kognitivnyj vyzvannyj potencial R300: metodika, opyt primeneniya, klinicheskoe znachenie // Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2009. № 8. S. 77–84 (in Russian)].
- Паломар Х., Исайкин А.И., Свет М.С., Алексеев А.В. Нейрорецепторная терапия. Метод глубокого сухожильного рефлекса (P-DTR) в функциональной неврологии. От теории к практике // Российский журнал боли. 2017. № 2(53). С. 82–87 [Palomar H., Isajkin A.I., Svet M.S., Alekscev A.V. Nejrореceptornaja terapija. Metod glubokogo suhozhil'nogo refleksa (P-DTR) v funkcional'noj nevrologii. Ot teorii k praktike // Rossijskij zhurnal boli. 2017. № 2(53). S. 82–87 (in Russian)].

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Региональная общественная организация поддержки развития медицинских технологий и стандартов качества медицинской помощи,
Союз реабилитологов России и Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов.
При поддержке: Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Главного медицинского управления Управления делами Президента Российской Федерации,
Российского союза промышленников и предпринимателей, Торгово-промышленной палаты Российской Федерации,
Федерального медико-биологического агентства, Клуба инвесторов фармацевтической и медицинской промышленности



XVI Международный конгресс «РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ» РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

27-28 сентября 2018

Москва, ул. Новый Арбат, 36



Основные направления работы конгресса:

- Программы реабилитации больных с коморбидными состояниями.
- Организационно-методические основы разработки и внедрения новых технологий в медицинскую реабилитацию.
- Нормативно-правовое регулирование медицинской помощи по медицинской реабилитации.
- Подготовка кадров для совершенствования системы оказания медицинской помощи по медицинской реабилитации.
- Реабилитация в программе предупреждения преждевременной смертности.
- Оценка эффективности проведения реабилитационных мероприятий.
- Актуальные вопросы медицинской реабилитации детей и подростков.
- Современные технологии медицинской реабилитации в кардиологии, гинекологии, неврологии, пульмонологии, онкологии, гастроэнтерологии и санаторно-курортной практике.
- Презентация новых медикаментозных и немедикаментозных технологий медицинской реабилитации.

Оргкомитет конгресса:

E-mail: o.komitet@bk.ru

Тел: +7 (495) 617-36-43; (495) 617-36-44;

+7 (495) 617-36-79; www.expodata.info





АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Благодаря уникальному механизму действия Актовегин оказывает нейропротективное и антигипоксическое действие, а также способствует улучшению микроциркуляции

Показания к применению препарата Актовегин

- Постинсультные когнитивные нарушения и деменция
- Когнитивные нарушения при хронической ишемии мозга
- Нарушения периферического кровообращения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия

Различные формы выпуска позволяют индивидуально подобрать схему и способ введения (перорально, в/м, в/в).

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Регистрационный номер: П №014635/03 от 05.04.2017 и ЛС-001323 от 26.04.2017. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротенинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** В составе комплексной терапии: симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию; симптоматическое лечение нарушений периферического кровообращения и их последствий; симптоматическое лечение диабетической полинейропатии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® и аналогичным препаратам или вспомогательным веществам. Детский возраст до 18 лет. Только для таблеток: непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность. Только для раствора для инъекций: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Беременность, период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Внутриаартериально, внутривенно, внутримышечно, препарат можно добавлять к растворам для инфузий. В зависимости от степени тяжести клинической картины сначала следует вводить по 10-20 мл препарата внутривенно или внутриаартериально ежедневно; для дальнейшего лечения – по 5 мл внутривенно или внутримышечно медленно ежедневно или несколько раз в неделю. **Постинсультные когнитивные нарушения:** в остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5-7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения – 6 месяцев. **Деменция:** по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель или по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения – 20 недель. **Нарушения периферического кровообращения и их последствия:** по 800-2000 мг в сутки внутриаартериально или внутривенно капельно – до 4 недель или по 1-2 таблетки 3 раза в день (600-1200 мг/день) – от 4 до 6 недель. **Диабетическая полинейропатия:** по 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день), продолжительность – от 4 до 5 месяцев. **Побочное действие.** Редко: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы шока), крапивница, внезапное покраснение. Только для раствора для инъекций: миалгия. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

RU/AVG/0218/0001

Дата выхода рекламы: июль 2018.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru

www.takeda.com.ru


neurologia.info

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ
И ВРАЧЕЙ СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

Более подробная информация о препарате – на портале www.neurologia.info