РМЖ МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

НЕВРОЛОГИЯ

Взаимосвязь стресса и артериальной гипертензии и их влияние на головной мозг

Применение аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в терапии рассеянного склероза

Принципы комплексной клинико-психологической реабилитации пациентов с депрессивными состояниями в постинсультном периоде

№4(II), 2019

ISSN 2587-6821

XXI КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 26-27/09/2019

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»

к 95-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ профессора В.С. Лобзина

ТЕМАТИКА ЗАСЕДАНИЙ

- 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
- Паркинсонизм и паркинсонические синдромы
- Сосудистые и дегенеративные деменции
- Проблема боли
- Эпилепсия
- Тики и нарушения сна
- Соматоневрология
- Нейрореабилитация
- Гериатрия

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения РФ
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Отделение медицинских наук РАН
- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- ОО «Человек и его здоровье»

Технический организатор: ООО «Ай Си Эс»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

ДО 15 АПРЕЛЯ 2019	ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ
ДО 15 МАЯ 2019	ПРИЕМ ТЕЗИСОВ
ДО 15 АВГУСТА 2019	ГАРАНТИРОВАННОЕ БРОНИРОВАНИЕ ПРОЖИВАНИЯ В ОТЕЛЕ

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

ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

Подробная информация на сайте: www.congress-ph.ru

ICS INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE

РМЖ (Русский Медицинский Журнал). Медицинское обозрение

№ 4(II), 2019

Учредитель
ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция
ООО «Медицина-Информ»
Адрес: 117628, Москва г, Ратная ул, дом № 8
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
URL: http://www.rmj.ru

директор
А.М. Шутая

главный редактор
А.Д. Каприн

шеф-редактор
Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы
Н.Ш. Бегмуродова
Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор
В.Н. Калинина

коммерческий директор
О.В. Филатова

отдел рекламы
Е.Л. 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

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»
Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 258408

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

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

Свободная цена

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

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,513

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

25.04.2019

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические возможности комплексного подхода в лечении рецидива хронической боли в коленных суставах у пациентов с коморбидными заболеваниями
А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова 36

Ацетил-L-карнитин в лечении периферической нейропатической боли: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (реферат) 43

Возможности лекарственной коррекции кардиогенной энцефалопатии отечественным препаратом метаболического действия
М.Е. Можейко, Е.В. Бушуева, М.В. Потанина, Е.А. Рябихин 49

Сравнительная оценка эффективности однократного и курсового применения аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в терапии рассеянного склероза
А.С. Федулов, А.В. Борисов, М.М. Зафранская, С.И. Кривенко, Л.Н. Марченко, Т.В. Качан, Ю.В. Московских, Д.Б. Нижегородова 54

ОБЗОРЫ

Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии
Е.С. Акарачкова, А.Р. Артеменко, А.А. Беляев, Л.Р. Кадырова, К.С. Керимова, О.В. Котова, Д.И. Лебедева, А.С. Орлова, И.А. Радченко, О.В. Рябоконь, Е.В. Травникова, Е.В. Царева, О.Н. Яковлев 59

Аффективные расстройства в постинсультном периоде: клинико-психологическая реабилитация
А.А. Кузюкова, О.И. Одарущенко, А.П. Рачин 66

Патофизиологические механизмы дегенерации межпозвонковых дисков
А.М. Ткачев, А.В. Епифанов, Е.С. Акарачкова, А.В. Смирнова, А.В. Илюшин, Д.С. Арчаков 72

Боль в шейном отделе позвоночника: возможности анальгетического эффекта комбинации витаминов группы В
А.М. Тынтерова, А.П. Рачин, М.Н. Шаров, С.Н. Выговская, С.А. Рачин 78

Лечение бессонницы: смена парадигмы
Р.В. Бузунов 81

Нейропептидная терапия когнитивных расстройств на фоне хронической ишемии головного мозга
А.П. Рачин, А.М. Тынтерова, М.Б. Нувахова, С.А. Рачин 87

Неврастенический синдром в общеврачебной практике. Возможности терапии
К.Н. Дадашева, Б.В. Агафонов, М.Н. Дадашева, Л.А. Подрезова 91

ЛЕКЦИИ

Фокальные эпилепсии у взрослых: клиническая лекция
А.С. Котов 95

СОБЫТИЯ

Инновации в реабилитации больных после инсульта на амбулаторном этапе 100

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» 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 редколлегией, 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 (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). 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 5–10 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*

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, зав. отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

Алексеев Б.Я., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Балязин В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Вербовой А.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России

Винник Ю.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Гиляревский С.Р., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Доброхотова Ю.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Емельянов А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Кульчавеня Е.В., д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России, главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

Лукушкина Е.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Ненашева Н.М., д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Овчинников А.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Снарская Е.С., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Терещенко С.Н., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Фазылов В.Х., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Шемеровский К.А., д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко А.Ю., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диабетологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Баткаев Э.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФПК ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Визель А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Верткин А.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Восканян С.Э., д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Гаврилова С.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Гамидов С.И., д.м.н., профессор, зав. отделением урологии и андрологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Горелов А.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель детского клинического отделения ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Драпкина О.М., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПМ им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Каратеев А.Е., д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

Кунельская Н.Л., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России, Москва

Недогода С.В., д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России

Руднов В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург

Спирин Н.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ Минздрава России»

Ткачева О.Н., д.м.н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Юренева С.В., д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Уважаемые коллеги!

Вашему вниманию предлагается очередной номер РМЖ, посвященный, главным образом, проблеме болевых синдромов, аффективных и когнитивных расстройств, вызванных теми или иными нарушениями в здоровье человека. Также в данном выпуске обсуждаются вопросы коморбидности, применения аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в терапии рассеянного склероза, предлагается новая парадигма лечения бессонницы.

Несомненно, проблема боли является междисциплинарной, социально значимой и крайне актуальной, прежде всего для современной клинической медицины. Именно по этой причине при наличии хронического болевого синдрома необходимо установить адекватное взаимодействие между врачом и пациентом, правильно провести дифференциальную диагностику и обеспечить соблюдение патогенетически оправданного режима терапии.

На мой взгляд, в современной неврологии проблема аффективных и когнитивных нарушений далеко не всегда оценивается адекватно: зачастую аффективные и когнитивные нарушения при различных состояниях пытаются привести к некоему общему знаменателю, которого на самом деле не существует. Необходимо в каждой конкретной ситуации понимать, что является стержнеобразующим признаком конкретного синдрома, с чего именно начинается нарушение памяти у человека, какие индивидуальные стрессовые факторы могут лежать в основе возникновения психических расстройств? Ответив на эти вопросы, можно правильно определить, какая именно терапия требуется пациенту в каждом конкретном случае и требуется ли вообще.

Искренне надеюсь, что статьи, представленные в данном номере РМЖ, расширят кругозор наших читателей и будут полезны для дальнейшей научной и практической деятельности.

Главный редактор номера
профессор **Андрей Петрович Рачин**

Клинические возможности комплексного подхода в лечении рецидива хронической боли в коленных суставах у пациентов с коморбидными заболеваниями

Профессор А.В. Наумов, профессор О.Н. Ткачева, к.м.н. Н.О. Ховасова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *оценить результаты комплексного подхода — медикаментозного (интермиттирующая схема парентерального введения хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС)) и немедикаментозного (ежедневная ходьба и комплекс физических упражнений) — у пациентов с рецидивом хронической боли в коленных суставах.*

Материал и методы: *исследование проведено как открытое проспективное сравнительное IV фазы. В скрининге участвовали 118 больных с хронической болью в спине и суставах. В исследование были включены 70 пациентов с остеоартритом коленных суставов II–III рентгенологической стадии по Kellgren — Lowrence и интенсивностью боли в коленных суставах >40 мм по визуальной аналоговой шкале, рандомизированные на 2 равные группы методом случайных чисел. Пациентам 1-й группы (n=35) была назначена интермиттирующая схема парентерального введения ХС (Хондрогард®) по 2,0 мл (200 мг) в/м № 20 через день и ГС (Сустагард® Артро) по 3,0 мл (200 мг/2,0 мл действующего вещества и 1,0 мл растворителя) в/м № 20 через день, а также индивидуальный комплекс упражнений для коленного сустава. В немедикаментозную программу была включена ежедневная ходьба с индивидуальной интенсивностью (5000–12 000 шагов в сутки), согласованная консилиумом специалистов. Пациентам 2-й группы (контроль, n=35) была назначена стандартная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).*

Результаты исследования: *у пациентов 1-й группы при использовании комплексной программы (интермиттирующей схемы парентерального введения ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуальным комплексом физических упражнений) наблюдалось более значимое уменьшение боли в коленных суставах (p<0,05) в сравнении с пациентами 2-й группы — на 25,7 и 16,5% соответственно.*

Выводы: *комплексное лечение пациентов с рецидивом хронической боли в коленных суставах оказалось высокоэффективным и безопасным, что позволяет рекомендовать его как альтернативу терапии НПВП у коморбидных пациентов с ограничениями или противопоказаниями к последним.*

Ключевые слова: *остеоартрит, рецидив хронической боли, комплексный подход, Хондрогард, Сустагард Артро, немедикаментозная терапия.*

Для цитирования: *Наумов А.В., Ткачева О.Н., Ховасова Н.О. Клинические возможности комплексного подхода в лечении рецидива хронической боли в коленных суставах у пациентов с коморбидными заболеваниями. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):36–42.*

ABSTRACT

Clinical possibilities of a comprehensive approach in the chronic knee pain relapse treatment in patients with comorbid diseases

A.V. Naumov, O.N. Tkacheva, N.O. Khovasova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Aim: *to evaluate the comprehensive approach results: with medication (an intermittent regimen with CS and GS parenteral administration) and without (daily walking and an exercise set) in patients with chronic knee pain relapse.Patients and methods: an open prospective comparative phase IV study was conducted. 118 patients with chronic back and joint pain underwent the screening. The study included 70 patients with the knee osteoarthritis radiograph of grade 2–3 according to Kellgren–Lawrence (KL) classification and the knee pain intensity >40 mm determined by visual analog scale (VAS). These patients were randomized into two equal groups by random numbers. Group 1 (n=35) was prescribed an intermittent regimen with parenteral administration of: CS № 20 (Chondroguard®) 2.0 ml (200 mg) i.m. on alternate days, GS № 20 (Sustaguard® Artro) 3.0 ml i.m. (200 mg/2.0 ml of active substance and 1.0 ml of solvent) on alternate days and an individual exercises set for the knee joint. The non-medication regimen included daily individual walking (5000–12 000 steps per day), agreed by the case conference. Group 2 (control, n=35) was prescribed standard therapy with NSAIDs.*

Results: *In group 1, which used the comprehensive program (the intermittent regimen with CS+GS parenteral administration in conjunction with daily walking and the individual exercise set), there was a more significant knee pain reduction (p<0.05) in comparison with group 2 — by 25.7% and 16.5%, respectively.*

Conclusion: *comprehensive treatment of patients with chronic knee pain relapse has proved to be highly effective and safe, which allows to recommend it as an alternative to the therapy with NSAIDs in patients with comorbid diseases, who have restrictions or contraindications for the latter.*

Keywords: *osteoarthritis, chronic pain relapse, comprehensive approach, Chondroguard, Sustaguard Artro, non-medication therapy.*

For citation: *Naumov A.V., Tkacheva O.N., Khovasova N.O. Clinical possibilities of a comprehensive approach in the chronic knee pain relapse treatment in patients with comorbid diseases. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):36–42.*

Актуальность проблемы

Важной тенденцией клинической медицины в XXI в. стала глобальная распространенность коморбидной патологии. Результаты масштабного исследования были опубликованы в журнале The Lancet в 2015 г. Группа ученых во главе с Teo Boc из университета Вашингтона (Сиэтл) для исследования глобального уровня заболеваний в мире проанализировала источники информации о проблемах здоровья за 1990–2013 гг. Полученные данные продемонстрировали значительное увеличение доли коморбидных больных, а также увеличение количества заболеваний, приходящихся на одного больного (индекса коморбидности). Каждый третий человек страдает пятью заболеваниями и более. Причем чем старше человек, тем индекс коморбидности выше, а чем выше индекс коморбидности, тем хуже прогноз. Так, при 3–4 хронических заболеваниях риск смерти составляет 25%, а при 5 и более — 80%.

Сегодня коморбидность не может рассматриваться только как некая суммация нозологических единиц. Множество патофизиологических процессов, одновременно протекающих в организме, обусловливает развитие определенного набора заболеваний, которые взаимно отягощают друг друга, что приводит к снижению качества жизни либо к ее сокращению. Подобный подход отражен в обзоре R. Yancik (рис. 1) [1].

Такой взгляд на развитие коморбидности позволяет объяснить столь частое и типичное сочетание некоторых заболеваний, например кардиоваскулярных болезней и болезней костно-суставной системы, в частности остеоартрита (ОА). Так, исследование, проведенное в Южной Корее, показало, что распространенность ОА коленного сустава у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) была значительно выше, чем у пациентов без АГ (ОШ=1,26, 95% ДИ 1,08–1,48). Такая же закономерность прослеживалась и у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа (ОШ=1,19, 95% ДИ 1,00–1,41) [2].

Центральным патогенетическим звеном в развитии и прогрессировании как ОА, так и кардиоваскулярных заболеваний является системное воспаление. В ответ на эндотелиальную дисфункцию, нестабильность атеросклеротических бляшек, гипергликемию, повышение артериального давления (АД) происходит избыточный синтез провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины активируют рецепторы на хондроците, что, в свою очередь, приводит к синтезу металлопротеиназ, ИЛ-1, 6, 8, ФНО-а, молекул оксида азота и в итоге — к деградации хряща, апоптозу хондроцитов и новому синтезу провоспалительных медиаторов. Исследователи M.Y. Lee et al. выделили трансмембранный белок Z39Ig из атеросклеротической бляшки сонной артерии, а также синовиальной жидкости сустава у пациентов с ОА, что также подтверждает единство механизмов повреждений [3]. Было показано, что у пациентов с СД 2 типа хондроциты при гипергликемии не способны регулировать перенос глюкозы глюкозным транспортером типа 1 (GLUT-1). Нарушение регуляции GLUT-1, в свою очередь, ведет к дегенерации хондроцитов, тем самым ускоряя прогрессирование ОА у пациентов с СД 2 типа [4].

Рис. 1. Механизмы развития коморбидности.

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; НК – недостаточность кровообращения; СД – сахарный диабет; ОИМ – острый инфаркт миокарда

Кроме того, синовиальная оболочка способна депонировать липопротеины низкой плотности, так же как и эндотелий сосудов, что инициирует развитие воспаления и боли — значимого клинического симптома, который, с одной стороны, выполняет защитную функцию, свидетельствуя о неблагополучии. С другой стороны, при длительном сохранении боли защитный механизм переходит в патологический процесс.

Боль — особенно неблагоприятный фактор для коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Известно, что хроническая боль активирует симпатоадреналовые реакции. Клинически это проявляется увеличением частоты сердечных сокращений, повышением АД. Если лечение болевого синдрома не будет адекватным и своевременным, то возрастет риск развития кардиоваскулярных осложнений. Данные, опубликованные в Европейском журнале сердца, демонстрируют увеличение рисков развития инфаркта миокарда с ОШ 3,09, 95% ДИ (2,69–3,54); инсульта 2,47 (2,22–2,75); хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2,40 (2,06–2,79) и кардиоваскулярной летальности 1,71 (1,49–1,98) у пациентов с ОА [5].

Безусловно, при обсуждении купирования боли в суставах препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако в лечении болевого синдрома у коморбдных пациентов с ССЗ не все так однозначно, и прежде всего потому, что все НПВП за счет своего действия на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 опосредованно изменяют соотношение антитромбогенных и протромбогенных факторов в сторону увеличения последних, тем самым повышая кардиоваскулярный риск. Например, риск сердечно-сосудистых осложнений составляет 1,09 (1,02–1,16) для напроксена, 1,17 (1,08–1,27) для целекоксиба, 1,2 (1,07–1,33) для мелоксикама и 2,05 (1,45–2,88) для эторикоксиба [6]. Еще больше кардиоваскулярный риск возрастает при совместном приеме НПВП и антиагрегантов или антикоагулянтов. Так, при добавлении НПВП к ацетилсалициловой кислоте риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает на 46%, к клопидогрелю — на 75%. Наиболее высокий риск отмечен при применении комбинации оральных антикоагулянтов (ОАК) и диклофенака. На сегодняшний день применение ОАК, двойной или тройной антиагрегантной терапии, а также анамнестические данные о перенесенном ранее оперативном вмешательстве на крупных артериях являются противопоказаниями к применению НПВП. С другой стороны, хорошо известна гастро-, гепато- и нефротоксичность НПВП. Все это крайне сужает возможности применения НПВП у пациентов с ОА и коморбидными ССЗ.

Возникает вопрос: как лечить рецидив болевого синдрома при ОА у коморбидного пациента? Европейские, американские и российские рекомендации единогласно говорят о необходимости использования немедикаментозных методов, включающих аэробику, упражнения на растяжку, бальнеотерапию, лечебную ходьбу. При этом разные коллективы ученых показали, что аэробика имеет более высокий эффект обезболивания по сравнению с НПВП (0,67 и 0,29 соответственно) [7]. Показательны данные Кохрейновских систематических обзоров 2015 г.: уменьшение болевого синдрома по сравнению с исходным уровнем составляет 10% при медикаментозной терапии, тогда как на фоне лечебной физкультуры — 12% [8]. Этот эффект имеет патогенетическое обоснование. Как известно, суставной хрящ в своем строении лишен кровеносных сосудов, и весь метаболизм осуществляется посредством циркулирующей синовиальной жидкости. Чем активнее сустав, тем лучше циркуляция жидкости, а значит, и метаболизм в хряще. Таким образом, поступление питательных веществ и лекарственных препаратов в хрящевую ткань прямо пропорционально объему двигательной активности суставов, достигаемой ходьбой в объеме не менее 10 тыс. шагов в день и регулярными физическими упражнениями.

Еще одну интервенцию, которую надо обсуждать при ОА, особенно у пациентов, имеющих противопоказания к НПВП, — это назначение симптоматических медленно действующих препаратов. M.C. Hochberg в проведенном им исследовании показал сопоставимую с эффектом НПВП анальгетическую эффективность комбинированного применения хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) в течение 6 мес. [9]. Чуть позже, в 2015 г., был опубликован систематический Кохрейновский обзор, продемонстрировавший превосходство комбинации ХС и ГС над плацебо по влиянию на боль в суставах при ОА [10]. V. Calamia et al. (2010) в исследовании, проведенном на культуре хондроцитов, показали синергетический эффект ХС и ГС: определенные белки (HSPB1, DPYL2, PGAM1, TAGL2), отвечающие за передачу сигнала, энергетический потенциал клетки, синтез, окислительно-восстановительные и обменные процессы в хондроцитах, синтезируются только при совместном использовании ХС и ГС [11].

Таким образом, совместное применение немедикаментозных методов и комбинации ХС и ГС у пациентов с коморбидными кардиоваскулярными заболеваниями имеет патогенетическое обоснование [12–15]. Это и явилось поводом для проведения исследования.

Цель исследования: оценить результаты комплексного подхода — медикаментозного (интермиттирующая схема парентерального введения ХС и ГС) и немедикаментозного (ежедневная ходьба и комплекс физических упражнений) — у пациентов с рецидивом хронической боли в коленных суставах.

Материал и методы

Исследование проведено как открытое проспективное сравнительное IV фазы. Из участвовавших в скрининге 118 человек с хронической болью в спине и суставах в исследование были отобраны 70 больных, которые соответствовали критериям включения и исключения. Они были рандомизированы на 2 равные группы методом случайных чисел.

Критерии включения: ОА коленных суставов II–III рентгенологической стадии по Kellgren — Lowrence; интенсивность боли в коленных суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) >40 мм; готовность отказаться от приема иных обезболивающих препаратов, кроме назначенных в исследовании; согласие следовать требованиям протокола в течение всего периода исследования, в т. ч. быть доступными для консультаций и наблюдения в течение всего периода исследования начиная с момента включения в него; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: отчетливый невропатический и/или психогенный компонент болевого синдрома; онкологические заболевания любой локализации; СД 1 типа; хроническая болезнь почек с выраженной почечной недостаточностью (уровень креатинина ≥180 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин); тяжелые заболевания печени; болезни крови; злоупотребление алкоголем (в среднем ≥20 г чистого этанола в день); психические заболевания; вторичный артроз (инфекционный, подагра); гиперурикемия, которая не объясняется метаболическим синдромом; асептический некроз мыщелков бедренной и большеберцовой костей; операции на коленном суставе или позвоночнике в анамнезе; внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 нед. до начала исследования.

Для изучения эффективности и безопасности комплексного применения медикаментозной (интермиттирующая схема парентерального введения ХС и ГС) и немедикаментозной (ежедневная ходьба и комплекс физических упражнений) терапии у пациентов с рецидивом хронической боли в коленных суставах были определены следующие первичные и вторичные точки оценки.

Первичные точки: доля пациентов с ответом на терапию в виде уменьшения боли по общепринятой стандартной оценке (уменьшение боли по ВАШ на ≥50%); оценка динамики боли по ВАШ; сроки наступления обезболивания, удовлетворяющего пациента.

Вторичные точки: изменение качества жизни; влияние на основные биохимические параметры (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), глюкоза крови, креатинин крови), динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) в 1-й группе, частота нежелательных явлений (НЯ).

Пациенты были разделены на 2 равные по численности группы. Пациентам 1-й группы (n=35) была назначена интермиттирующая схема парентерального введения ХС (Хондрогард®[1]) по 2,0 мл (200 мг) в/м № 20 через день и ГС (Сустагард® Артро[2]) по 3,0 мл (200 мг на 2,0 мл действующего вещества и 1,0 мл растворителя) в/м № 20 через день. Препараты вводили в режиме чередования по дням: 1, 3, 5, 7-й и т. д. — ХС; 2, 4, 6-й и т. д. — ГС. Консилиумом терапевта, реабилитолога и врача лечебной физкультуры (ЛФК) разработаны индивидуальные комплексы упражнений для коленного сустава. Первые 10 занятий проходили в клинике, далее до конца исследования упражнения выполнялись под контролем инструктора ЛФК. Также в немедикаментозную программу была включена ежедневная ходьба с индивиду-

[1] Фармакопейная субстанция CS-Bioactive©, Биоиберика С.А.У., Испания, — препарат Хондрогард® (Сотекс).

[2] Фармакопейная субстанция Биоиберика С.А.У., Испания, — препарат Сустагард® Артро (Сотекс).

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартрита и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия[1,2,3,4]:**
  схема чередования парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия[5]:**
  пероральный глюкозамина сульфат в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО

Реклама

ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения

1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09

СУСТАГАРД® АРТРО

ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09, ЛП-003149

СОТЕКС

1. М.И.Удовика, «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов». РМЖ Ревматология №7, 2017
2. А.В.Наумов, М.Н.Шаров, Н.О.Ховасова, Ю.С.Прокофьева, «Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов». РМЖ Неврология №11, 2018
3. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова, «Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу». РМЖ Ревматология №5, 2018
4. Л.В.Васильева, А.В.Никитин, Е.Ф.Евстратова, Н.С. Бурдина, «Опыт сочетанного парентерального применения глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата у больных с остеоартритом», Сборник тезисов:/ Под редакцией: Академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимовой Е.А., Спб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018
5. В.В. Бадокин, «Сустагард Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, №19

альной интенсивностью (от 5000 до 12 000 шагов в сутки), согласованная консилиумом специалистов. У большинства пациентов данную физическую нагрузку корректировали в зависимости от переносимости с минимумом 10 000 шагов в сутки к концу 3-й нед. терапии.

Пациентам 2-й группы (контроль, n=35) была назначена стандартная терапия НПВП, подобранными с учетом клинического и фармакологического анамнеза. Два (5,7%) пациента этой группы, имевшие противопоказания к НПВП (ОАК для профилактики тромботических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий), получали парацетамол в дозе до 3 г/сут. Остальным пациентам были назначены следующие НПВП: кетопрофен — 7 (35%) пациентам, лорноксикам — 8 (22,9%), диклофенак — 10 (28,6%), ибупрофен — 8 (22,9%). Дозы определяли индивидуально и титровали в зависимости от чувствительности и переносимости. Терапию НПВП и парацетамолом продолжали до достижения обезболивающего эффекта, удовлетворяющего больного, что соответствует стандартным амбулаторным стратегиям лечения обострений болевого синдрома. Для профилактики НПВП-гастропатии назначали пантопразол 20 мг/сут.

Таблица 1. Клинические показатели, характеристика болевого синдрома и тяжести ОА у пациентов

Показатель		1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)
Возраст, лет		52,7±4,5*	54,6±9,3
Пол, n (%):	мужчины	11 (31,4)*	12 (34,3)
	женщины	24 (68,6)*	23 (65,7)
ИМТ, кг/м^2 (M±m)		30,7±5,1*	29,2±2,1
АГ, n (%)		13 (37,1)*	16 (45,7)
ИБС, аритмическая форма (фибрилляция предсердий, постоянная форма), n (%)		3 (8,6)*	2 (5,7)
СД 2 типа, n (%)		7 (20)*	6 (17,1)
ДГПЖ, n (%)		5 (14,3)*	4 (11,4)
Ожирение, n (%)		16 (45,7)*	17 (48,6)
Патология щитовидной железы (эутиреоз), n (%)		6 (17,1)*	8 (22,9)
ХОБЛ / ХВН / ЯБ в анамнезе / МКБ		3 (8,6) / 3 (8,6) / 1 (2,9) / 1 (2,9)**	2 (5,7) / 5 (14,3) / 1 (2,9) / 4 (11,4)
Длительность ОА, лет		6,5±3,2*	5,4±4,2
Рентгенологическая стадия ОА коленных суставов, n (%): II / III		13 (37,1)* / 22 (62,9)*	16 (45,7) / 19 (54,3)
Длительность последнего рецидива боли в коленных суставах, дней (M±m)		6,2±2,7*	5,8±3,4
Интенсивность боли в коленных суставах по ВАШ, мм (M±m)		60,2±11,9*	69,7±12,8

Примечание. *Межгрупповые различия: *p>0,05 (здесь и в табл. 4); **p<0,05; ИМТ – индекс массы тела; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ЯБ – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; МКБ – мочекаменная болезнь.*

Клинические данные, характеристика болевого синдрома и тяжесть ОА больных представлены в таблице 1, из которой видно, что обе группы были сопоставимы по полу и возрасту, антропометрическим и клиническим показателям, а также по коморбидным заболеваниям.

Пациенты также были сопоставимы по характеристикам болевого синдрома и тяжести ОА.

В начале исследования, на 10-й, 20-й дни, через 6 нед. и через 6 мес. от начала исследования оценивали эффективность лечения по ВАШ 100 мм; тяжесть ОА коленных суставов — по валидизированной шкале WOMAC; качество жизни — по валидизированной русскоязычной версии общего опросника EuroQol-5D.

Для анализа безопасности терапии в начале и в конце исследования были изучены уровни глюкозы в крови натощак, АЛТ, АСТ, креатинина. Кроме того, регистрировали частоту любых НЯ. У пациентов 1-й группы дополнительно изучали уровень СРБ в сыворотке крови.

База данных создана в программе Microsoft Ecxel 2011 для MacOS. Вычисляли средние значения и стандартные отклонения. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (двухпарный с неравным отклонением). Анализ данных проводили в программах Microsoft Excel.

Результаты исследования

Все пациенты полностью закончили исследование. К 10-му дню терапии у пациентов обеих групп отмечено отчетливое улучшение. Однако, как показано в табл. 2, у пациентов 1-й группы при использовании комплексной программы (интермиттирующая схема парентерального введения ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуальным комплексом физических упражнений) наблюдалось более значимое уменьшение боли в коленных суставах (p<0,05) в сравнении с пациентами 2-й группы — на 25,7 и 16,5% соответственно.

У пациентов 2-й группы НПВП отменены в среднем через 17,6±4,7 дня. Два пациента принимали парацетамол на протяжении 6 нед. исследования. К концу приема НПВП боль в суставах уменьшилась на 47,8% (p<0,05). При этом у 22 (62,9%) больных к концу лечения отмечено уменьшение боли в среднем на 56,4%, а у 13 — лишь на 39,2%. Таким образом, добиться эффективного обезболивания удалось у 62,9% пациентов 2-й группы. Однако

Таблица 2. Динамика уменьшения боли в коленных суставах (по ВАШ, мм)

Срок исследования	1-я группа	Изменение в сравнении с исходным показателем, %	2-я группа	Изменение в сравнении с исходным показателем, %
Начало исследования	60,2	—	69,7	—
10-й день	44,7	-25,7*	58,2	-16,5
20-й день	36,9	-38,7*	36,4	-47,8*
Через 6 нед.	22,9	-61,96*	42,4	-39,2*
Через 6 мес.	10,1	- 83,2	52,6	-24,5

Примечание. *p<0,05.

к концу наблюдения (6 мес.) у этих пациентов отмечено недостоверное увеличение болевого синдрома в коленных суставах (рис. 2).

Межгрупповая разница в уменьшении боли к 6-й нед. наблюдения в коленных суставах составила 22,7% (p<0,05). Срок наступления обезболивающего эффекта, удовлетворяющего пациента, составил 23,1±3,9 дня в 1-й группе. У большинства пациентов 2-й группы НПВП отменены в среднем через 17,6±4,7 дня.

К 6-му мес. наблюдения сохранялось снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ: 10,1 мм — средний показатель в 1-й группе, 52,6 мм — во 2-й группе. В группе контроля 6 пациентам потребовалось возобновление приема НПВП. Полученные данные демонстрируют сохранение эффекта терапии на протяжении полугода, что позволяет рекомендовать интермиттирующую схему терапии ХС и ГС курсовыми приемами 2 р./год.

Интенсивность боли и степень функциональной недостаточности коленных суставов, оцененные по опроснику WOMAC в начале и в конце исследования, имели достоверные различия в обеих группах (табл. 3). Так, на 6-й нед. исследования в 1-й группе наблюдалось снижение интенсивности боли на 76,5% (p<0,05), во 2-й — на 45,9% (p<0,05), степень функциональной недостаточности уменьшилась на 62,1 и 35,3% соответственно (p<0,05 для обеих групп). Через 6 мес. в 1-й группе отмечалось снижение интенсивности боли на 91,9% (p<0,05), во 2-й — на 45,9% (p<0,05), степень функциональной недостаточности уменьшилась на 62,1 и 35,3% соответственно (p<0,05 для обеих групп).

Динамика показателя качества жизни по валидизированной русскоязычной версии общего опросника EuroQol-5D показала его прирост на 39,1% к концу инъекционного курса в 1-й группе и на 8,2% — в группе контроля (p<0,05, межгрупповое различие). У пациентов 2-й группы в последующие визиты выявлено снижение этого показателя (рис. 3), тогда как у пациентов 1-й группы при последующих визитах наблюдалась положительная динамика показателя качества жизни: в конце 2-го мес. он составил 85,7±9,4, в конце 6-го мес.— 87,2±10,8 (p<0,05 по сравнению со стартом).

На фоне терапии лекарственными препаратами контролировались основные биохимические показатели, значимых изменений не отмечено (табл. 4). Отдельно была проанализирована динамика уровня глюкозы в крови натощак у 7 пациентов с СД 2 типа: в начале и конце исследования не отмечено достоверных изменений (6,4±0,7 и 6,2±0,4 ммоль/л соответственно). Это свидетельствует об отсутствии влияния интермиттирующей схемы ХС и ГС на развитие гипергликемии, что благоприятно для коморбидных пациентов с ОА и СД 2 типа.

Интенсивность системного воспаления на фоне проводимой терапии у пациентов 1-й группы определяли по концентрации СРБ, было отмечено ее снижение на 25,5% (p<0,05). У 11 (31,4%) пациентов этой группы стартовый уровень СРБ превышал референсные значения, и в среднем его концентрация составила 12,6±2,3 мг/л. К окончанию активной терапии концентрация СРБ у них снизилась до 4,8±3,1 мг/л (на 38,1%).

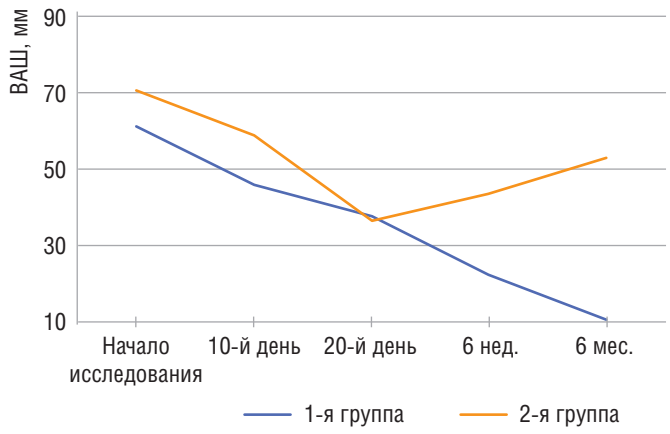


Рис. 2. Динамика боли в коленных суставах у пациентов 1-й и 2-й групп

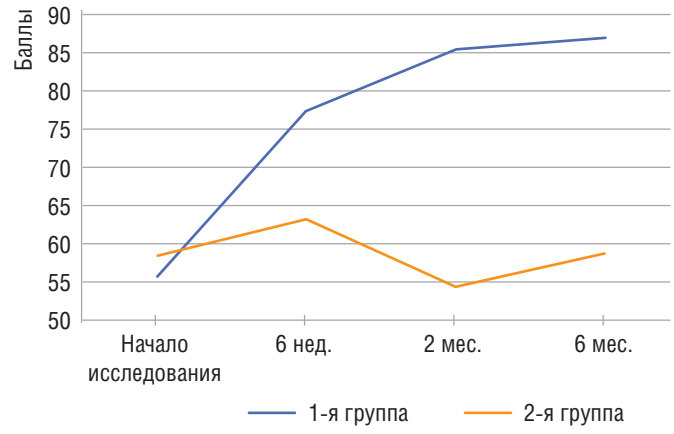


Рис. 3. Динамика качества жизни (по опроснику EuroQol-5D)

Таблица 3. Динамика функциональной недостаточности коленных суставов по WOMAC

Показатель	Группа	Начало исследования	Через 6 нед.	Через 6 мес.
Интенсивность боли	1	155,6±54,18	36,6±2,7*	12,3±1,9
	2	161,4±55,3	87,3±6,9*	123,4±12,7
Функциональная недостаточность	1	587,2±165,3	222,8±73,7*	87±11,5
	2	594,3±187,2***	384,7±112,7*,**	456,4±76,3

Примечание.*p<0,05 (различия с исходным значением); **p<0,05 (межгрупповое различие в конце исследования); ***p>0,05 (отсутствие стартовых межгрупповых различий).*

Таблица 4. Динамика биохимических показателей в начале и через 6 нед. исследования

Показатель	Начало исследования		Через 6 нед.	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
АСТ, Ед/л	28,5	26,7	30,9*	31,4*
АЛТ, Ед/л	27,7	28,1	31,2*	29,7*
Креатинин, мкмоль/л	74,2	72,5	77,1*	78,3*
Глюкоза, ммоль/л	5,1	5,3	5,1*	5,1*

У больных 1-й группы не выявлено серьезных НЯ. Три (8,6%) пациента отметили дискомфорт в месте инъекций, однако это не послужило поводом для отмены терапии. Во 2-й группе 6 (17,1%) пациентов указали на дискомфорт в эпигастральной области, что потребовало увеличения дозы пантопразола до 40 мг/сут. У 2 больных, которым в начале исследования был назначен ибупрофен, к 5-му дню лечения эффект отсутствовал, и они были переведены на терапию диклофенаком натрия.

Заключение

Таким образом, комплексный подход (медикаментозный — интермиттирующая схема парентерального введения препаратов Хондрогард® и Сустагард® Артро и немедикаментозный — ежедневная ходьба и комплекс физических упражнений) у пациентов с рецидивом хронической боли в коленных суставах оказался высокоэффективным, безопасным, что позволяет рекомендовать его как альтернативу НПВП у коморбидных пациентов с ограничениями или противопоказаниями к приему последних. А сохраняющийся до 6 мес. после лечения обезболивающий эффект позволит уменьшить риски, связанные с полипрагмазией у пациентов с коморбидной отягощенностью.

Литература

1. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. Cancer. 1997;80(7):1273–1283. DOI: 10.1002/ (sici) 1097-0142 (19971001) 80:7<1273:: aid-cncr13>3.0.co;2-4.
2. Kim H.S., Shin J.-S., Lee J. et al. Association between Knee Osteoarthritis, Cardiovascular Risk Factors, and the Framingham Risk Score in South Koreans: A Cross-Sectional Study. PLoS One. 2016;11(10): e0165325. DOI: 10.1371/journal.pone.0165325.
3. Lee M.Y., Kim W.J., Kang Y.J. et al. Z39Ig is expressed on macrophages and may mediate inflammatory reactions in arthritis and atherosclerosis. J Leukoc Biol. 2006;80:922–928.
4. Rosa S.C., Goncalves J., Judas F. et al. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. Arthritis Res Ther. 2009;11: R80.
5. Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T. et al. Osteoarthritis is an independent risk factor for major adverse cardiovascular events-nationwide case-control studies. European Heart Journal. 2013;34(1):5173.
6. Association of NSAID Use With Risk of Bleeding and Cardiovascular Events in Patients Receiving Antithrombotic Therapy After Myocardial Infarction. JAMA. 2015;313(8):805–814.
7. Zhang Y., Huang L., Su Y. The Effects of Traditional Chinese Exercise in Treating Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2017;12(1): e0170237. DOI: 10.1371/journal.pone.0170237.
8. Hansen J.B., Juhl C.B., Boutron I. et al. Assessing bias in osteoarthritis trials included in Cochrane reviews: protocol for a meta-epidemiological study. BMJ Open. 2014;4(10): e005491. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005491.
9. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):37–44. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
10. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. The Cochrane Collaboration Chondroitin for osteoarthritis (Review) Cochrane Libr; 2015.
11. Calamia V., Ruiz-Romero C., Rocha B. et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. Arthritis Res. Ther. 2010;12(4):138.
12. Вакуленко О.Ю., Жиляев Е.В. Остеоартроз: современные подходы к лечению. РМЖ. 2016;22:1494–1498. [Vakulenko O. Yu., Zhilyaev E.V. Osteoarthritis: modern approaches to treatment. RMJ. 2016;22:1494–1498 (in Russ.)].
13. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит — патоморфоз названия и прогресс знаний о болезни. РМЖ. 2011;25:1525. [Khitrov N.A. Osteoarthritis and osteoarthritis — pathomorphosis of the name and the progress of knowledge about the disease. RMJ. 2011;25:1525 (in Russ.)].

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

сайт
для практикующих
врачей
всегда на связи
www.rmj.ru
Полные тексты статей и рекомендации для практикующих врачей.
Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное»
после регистрации в личном кабинете!
Реклама

Ацетил-L-карнитин в лечении периферической нейропатической боли: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (реферат)

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *в ходе систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований определить эффективность и безопасность ацетил-L-карнитина по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической и недиабетической периферической нейропатией.*

Материал и методы: *выполнен поиск релевантных статей по базам данных MEDLINE (1996–2014), EMBase (1974–2014) и CENTRAL с использованием ключевых слов: «карнитин», «нейро», «нейропатическая боль» и «нейропатия». Статистический анализ осуществляли с помощью программного обеспечения Review Manager 5.2.7 (Копенгаген, Северный Кохрейновский центр, Кохрейновское сотрудничество, 2012). Для характеристики непрерывных данных для каждого исследования вычисляли среднее отклонение (MD) и 95% доверительный интервал (ДИ). Анализ по подгруппам проводили в зависимости от причины нейропатии (сахарный диабет или иное) и способа введения ацетил-L-карнитина.*

Результаты исследования: *после скрининга подходящими были признаны 3 статьи, в которых сообщалось о 4 рандомизированных клинических исследованиях с участием 523 пациентов. Во всех 4 исследованиях влияние ацетил-L-карнитина на болевой синдром оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Совокупные результаты свидетельствуют о том, что ацетил-L-карнитин уменьшает болевой синдром по сравнению с плацебо, причем разница статистически достоверна (MD по ВАШ 1,20; 95% ДИ 0,68–1,72; P<0,00001). Результаты анализа свидетельствуют о том, что у пациентов с диабетом, получавших ацетил-L-карнитин, сумма баллов по ВАШ достоверно уменьшилась по сравнению с суммой баллов у пациентов из группы плацебо (MD 1,47; 95% ДИ 1,06–1,87; P<0,00001). У пациентов без диабета отмечено менее выраженное уменьшение суммы баллов по ВАШ (MD 0,71; 95% ДИ -0,01–1,43; P=0,05).*

Выводы: *ацетил-L-карнитин является эффективным и безопасным средством лечения периферической нейропатической боли, особенно на фоне сахарного диабета. Необходимы новые исследования с бóльшим объемом выборки, разнообразием популяций испытуемых и с более продолжительным периодом наблюдения.*

Ключевые слова: *периферическая нейропатическая боль, диабетическая и недиабетическая периферическая нейропатия, ацетил-L-карнитин.*

Для цитирования: *Ацетил-L-карнитин в лечении периферической нейропатической боли: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (реферат). РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):43–48.*

ABSTRACT

Acetyl L-carnitine in the peripheral neuropathic pain treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials (report)

Aim: *to conduct a systematic review of randomized controlled clinical trials determining acetyl L-carnitine efficacy and safety compared with placebo in patients with diabetic and non-diabetic peripheral neuropathy.*

Patients and Methods: *a search for relevant articles in MEDLINE (1996–2014), EMBase (1974–2014) and CENTRAL databases was performed using the following keywords: "carnitine", "neuro", "neuropathic pain" and "neuropathy". Statistical analysis was conducted using the Review Manager 5.2.7 software (Copenhagen, North Cochrane Center, Cochrane Collaboration, 2012). Mean deviation (MD) and 95% confidence interval (CI) were calculated to characterize the continuous data for each study. Subgroup analysis was performed depending on causes of neuropathy (diabetes mellitus or other) and the acetyl L-carnitine administration method.*

Results: *three articles, in which four randomized clinical trials involving 523 patients were reported, were deemed appropriate after the screening. The acetyl L-carnitine impact on pain syndrome was evaluated by VAS in all 4 clinical trials. Acetyl L-carnitine somehow reduces pain compared with placebo, with the difference being statistically significant (MD according to VAS — 1.20; 95% CI 0.68–1.72 with P<0.00001), according to the cumulative results. Also, the analysis results suggest that patients with diabetes who were prescribed with acetyl L-carnitine had significantly lower VAS scores compared with patients from the placebo group (MD — 1.47; 95% CI 1.06–1.87 with P<0.00001). A less pronounced VAS score decrease was observed in patients without diabetes (MD — 0.71; 95% CI -0.01–1.43, P=0.05).*

Conclusions: *acetyl L-carnitine is an effective and safe treatment for peripheral neuropathic pain, especially in the setting of diabetes. There is a need in new clinical trials with larger sample size and subjects' population diversity with a longer follow-up period.*

Keywords: *peripheral neuropathic pain, diabetic and non-diabetic peripheral neuropathy, acetyl L-carnitine.*

For citation: *Acetyl L-carnitine in the peripheral neuropathic pain treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials (report). RMJ. Medical Review. 2019;4(II):43–48.*

Введение

Периферическая нейропатическая боль обусловлена поражением периферических нервов, которое может быть результатом осложнений сахарного диабета, побочного действия лекарственных препаратов или иных состояний. Периферическая нейропатическая боль, хотя и не угрожает жизни, существенно влияет на ее качество. Она ассоциирована с большой распространенностью

депрессии [1] и других психических расстройств, которые могут усугублять основное заболевание.

В настоящее время основную стратегию лечения периферической нейропатической боли составляет симптоматическая терапия [2]. Однако, несмотря на высокую стоимость медикаментов и их потенциальное побочное действие, во многих случаях подобное лечение оказывается малоэффективным [3]. Поэтому поиск новых препаратов для купирования периферической нейропатической боли весьма актуален.

Ацетил-L-карнитин играет фундаментальную роль в метаболизме жирных кислот в митохондриях и модулирует действие факторов роста нервов и нейротрансмиттеров в нервной системе [4]. Хотя в последние годы неоднократно предпринимались попытки использовать ацетил-L-карнитин для лечения диабетической и недиабетической периферической нейропатии, его эффекты остаются противоречивыми. Учитывая вышеизложенное, мы провели систематический обзор рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) с целью определить эффективность и безопасность ацетил-L-карнитина по сравнению с плацебо или другими активными препаратами у пациентов с диабетической и недиабетической периферической нейропатией.

Материал и методы

Методология настоящего исследования соответствует положениям инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа» (PRISMA).

Поиск по базам данных

Выполнен поиск релевантных статей по базам данных MEDLINE (1996–2014), EMBase (1974–2014) и CENTRAL (May 2014) вплоть до 27 июня 2014 г. с использованием комбинаций следующих ключевых слов: «карнитин», «нейро», «нейропатическая боль» и «нейропатия». Кроме того, осуществлялся поиск вручную по списку литературы с целью обнаружения дополнительных потенциально значимых исследований. Публикации проверяли на дублирование. Также определяли наличие перекрывающихся публикаций. Популяции пациентов считали перекрывающимися, если они имели одинаковые критерии: больница, автор, период наблюдения и разновидность вмешательства. В случае дублированных или перекрывающихся популяций пациентов мы включали в метаанализ более информативные или более поздние публикации.

Критерии включения и исключения

Подходящие исследования должны были удовлетворять следующим критериям: 1) относились к РКИ; 2) включались пациенты с диабетом и без диабета с периферической нейропатической болью, диагностированной по клинической картине и/или нейрофизиологическим изменениям конечностей; 3) назначался ацетил-L-карнитин (любой способ введения); 4) в качестве контроля использовались плацебо или другие положительные контрольные препараты; 5) для оценки первичной конечной точки применялась визуально-аналоговая шкала (ВАШ), в качестве вторичных конечных точек выступали побочные эффекты.

В метаанализ включали только публикации на английском языке. Мы исключали: тезисы конференций, не содержащие оригинальных данных; исследования без адекватного анализа конечных точек; дублированные и перекрывающиеся публикации.

Извлечение данных

Два независимых исследователя (S.L. и Q.L.) просматривали все публикации, обнаруженные в ходе поиска. Разногласия устранялись путем консультации с третьим экспертом (H.T.). Данные из выделенных исследований отбирались независимым образом с использованием специальной формы. Регистрировались следующие характеристики исследований: первый автор, год публикации, название, дизайн, источник финансирования, страна, по пациентам — пол, средний возраст, индекс массы тела (ИМТ), вмешательство, численность в основной и контрольной группах, продолжительность периода наблюдения, критерии диагноза нейропатии, количество баллов по ВАШ и число побочных эффектов в каждой группе.

Оценка риска смещения исследований

Два исследователя (S.L. и Q.L.) независимо оценивали риск смещения каждого из включенных исследований с помощью инструмента «оценка смещения» из рекомендаций Кохрейновского сотрудничества [5], который включает 7 доменов (генерация рандомизационных последовательностей, сокрытие распределения испытуемых в группы вмешательства, ослепление испытуемых и медицинских работников, ослепление экспертов, предоставление сведений о неполных исходах, предоставление сведений о селективных исходах и «другое»). Инструмент снабжен понятными и четкими инструкциями, которые помогают оценить риск смещения как «высокий», «низкий» или «неопределенный». Разногласия в оценке устранялись путем обсуждения.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществляли с помощью программного обеспечения Review Manager 5.2.7 (Копенгаген, Северный Кохрейновский центр, Кохрейновское сотрудничество, 2012). Для характеристики непрерывных данных для каждого исследования вычислялось среднее отклонение (MD) и 95% доверительный интервал (ДИ). Гетерогенность исследований изначально оценивалась графически путем анализа форест-графиков, а затем с использованием критерия однородности хи-квадрат (χ^2) и индекса несовместимости (I^2) [6]. Исследования считались статистически достоверно гетерогенными при $P<0,1$ или $I^2>50\%$. Исследования объединялись в пул с помощью модели со случайными эффектами [7] при наличии статистической или иной гетерогенности или с помощью модели с фиксированными эффектами во всех иных случаях [8]. Анализ по подгруппам проводили в зависимости от причины нейропатии (сахарный диабет или иное) и способа введения ацетил-L-карнитина. Для оценки стабильности результатов анализировалась чувствительность путем исключения одного исследования за раз.

Результаты исследования

На рисунке 1 представлены результаты отбора статей. После скрининга 717 статей подходящими были признаны 3 статьи [9–11], в которых сообщалось о 4 РКИ с участием 523 пациентов. В 3 исследованиях участвовали пациенты с диабетической периферической нейропатией [9, 10],

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Дизайн	Страны	Популяция	Возраст, лет	Женщины, %	ИМТ, кг/м^2	Вмешательство	Контроль	Число пациентов	Период наблюдения	Финансирование
Sima, UC (2005)	РКИ	США, Канада	ДПН	—	—	—	3000 мг/день перорально	Плацебо	118	52 нед.	—
Sima, UCE (2005)	РКИ	США, Канада, страны Европы	ДПН	—	—	—	3000 мг/день перорально	Плацебо	119	52 нед.	—
De Grandis (2002)	РКИ	Италия	ДПН	—	43,5	—	1000 мг/день в/м в течение 10 дней, затем 2000 мг/день перорально в течение 355 дней	Плацебо	147	1 год	Sigma-Tau, Италия
Youle (2007)	РКИ	Аргентина, Израиль, Италия, Голландия, Великобритания	ПН на фоне АРВ	44,4	20,0	23,88	1000 мг/день в/м в течение 14 дней, затем 2000 мг/день перорально	Плацебо	87	14 дней	Sigma-Tau, Италия

Примечание. *ИМТ – индекс массы тела, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ДПН – диабетическая периферическая нейропатия, ПН – периферическая нейропатия, АРВ – антиретровирусная терапия.*

а в одном — пациенты с периферической нейропатией, вызванной действием противовирусных препаратов [11]. Только в 1 исследовании [11] были представлены данные о возрасте испытуемых (в среднем 44,4 года) и ИМТ (в среднем 23,88 кг/м^2, табл. 1). Во всех исследованиях эффекты ацетил-L-карнитина сравнивались с эффектами плацебо. В ходе 2 исследований [9] ацетил-L-карнитин вводился перорально, в ходе других 2 исследований [10, 11] — последовательно внутримышечно и перорально. Продолжительность периода наблюдения варьировала от 14 дней до одного года.

Результаты оценки качества представлены на рисунке 1 и в таблице 2. Только 1 исследование [10] оказалось лишено всех вариантов смещения за исключением того смещения, о котором в нем сообщалось. Что касается других исследований [9, 11], то по ним остались вопросы относительно смещения отбора, смещения оценки, смещения обнаружения и селективного смещения.

Влияние ацетил-L-карнитина на болевой синдром

Во всех 4 исследованиях [9–11] влияние ацетил-L-карнитина на болевой синдром оценивали по ВАШ. Несмотря на отсутствие статистически достоверной гетерогенности исследований, для анализа была использована модель со случайными эффектами, поскольку популяции испытуемых были разными. Совокупные результаты свидетельствуют о том, что ацетил-L-карнитин уменьшает болевой синдром по сравнению с плацебо, причем разница ста-

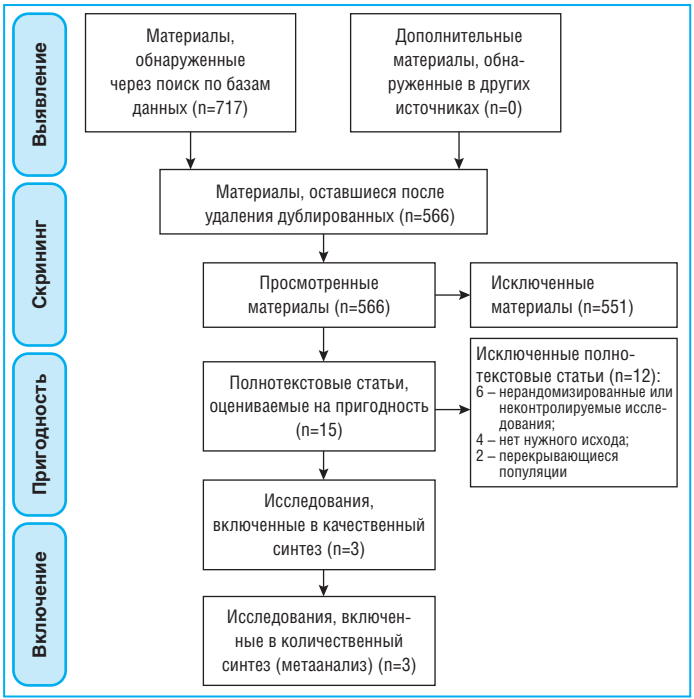


Рис. 1. Блок-схема метаанализа в соответствии с инструкцией PRISMA

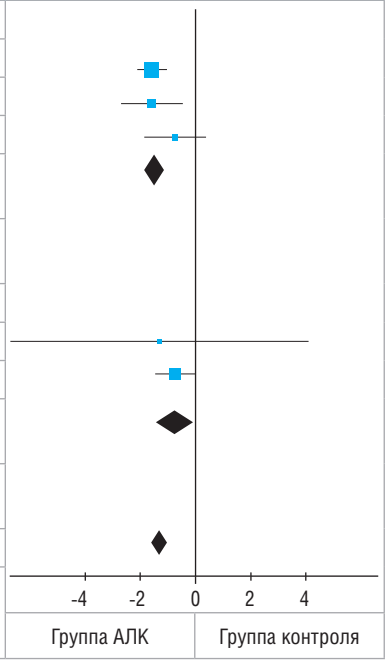
Таблица 2. Метаанализ по ВАШ

Исследование или подгруппа	Ацетил-L-карнитин (АЛК)			Контроль			%	Средняя разница ИП, случайный, 95% ДИ	Стандартизованная разность средних и 95% ДИ
	Среднее	*СО*	*Всего*	*Среднее*	*СО*	*Всего*			
De Grandis, 2002	-1,93	2,09	95	-0,35	1,1	104	44,5	-1,58 [-2,05; -1,11]	
Sima, UC, 2005	-2,53	2,875	70	-0,972	3,112	48	13,9	-1,56 [-2,67; -0,45]	
Onofrij, 1995	-2,85	10,11	32	-1,56	11,58	31	0,7	-1,29 [-0,66; 4,08]	
Sima, UCE, 2005	-2,175	3,458	58	-1,451	2,749	61	13,6	-0,72 [-1,85; 0,40]	
Youle, 2007	-1,32	1,84	43	-0,61	1,55	44	27,3	-0,71 [-1,43; 0,01]	
Всего (95% ДИ)	—	—	298	—	—	288	100,0	-1,22 [-1,67; -0,77]	
Гетерогенность: T^2=0,06; χ^2=5,19; df=4 (P=0,27); I^2=23% Тестирование на общий эффект: Z=5,30 (P<0,00001)									-4 -2 0 2 4 Группа АЛК / Группа контроля

Примечание. *ВАШ – визуально-аналоговая шкала, UCE – Американо-Канадско-Европейское исследование, UC – Американо-Канадское исследование, СО – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал, ИП – интервальная переменная.*

Таблица 3. Анализ по подгруппам (ВАШ) у пациентов с диабетом и без диабета

Исследование или подгруппа	Ацетил-L-карнитин (АЛК)			Контроль			Средняя разница ИП, случайный, 95% ДИ	Стандартизованная разность средних и 95% ДИ
	Среднее	СО	Всего	Среднее	СО	Всего		
2.2.1. Сахарный диабет								
De Grandis, 2002	-1,93	2,09	95	-0,35	1,1	104	-1,58 [-2,05; -1,11]	
Sima, UC, 2005	-2,53	2,875	70	-0,972	3,112	48	-1,56 [-2,67; -0,45]	
Sima, UCE, 2005	-2,175	3,458	58	-1,451	2,749	61	-0,72 [-1,85; 0,40]	
В целом по подгруппе (95% ДИ)	—	—	223	—	—	213	-1,47 [-1,87; -1,06]	
Гетерогенность: T^2=1,92; df=2 (P=0,38); I^2=0% Тестирование на общий эффект: Z=7,11 (P<0,00001)								
2.2.2. Нет сахарного диабета								
Onofrij, 1995	-2,85	10,11	32	-1,56	11,58	31	-1,29 [-0,66; 4,08]	
Youle, 2007	-1,32	1,84	43	-0,61	1,55	44	-0,71 [-1,43; 0,01]	
В целом по подгруппе (95% ДИ)	—	—	75	—	—	75	-0,72 [-1,43; -0,01]	
Гетерогенность: χ^2=0,04; df=1 (P=0,83); I^2=0% Тестирование на общий эффект: Z=1,99 (P=0,05)								
Всего (95% ДИ)	—	—	298	—	—	288	-1,28 [-1,63; -0,93]	
Гетерогенность: χ^2=5,18; df=4 (P=0,27); I^2=23% Тестирование на общий эффект: Z=7,16 (P<0,00001) Тестирование на разницу между подгруппами: χ^2=3,21; df=1 (P=0,07); I^2=68,9%								



Примечание. *ВАШ – визуально-аналоговая шкала, UCE – Американо-Канадско-Европейское исследование, UC – Американо-Канадское исследование, СО – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал, ИП – интервальная переменная.*

тистически достоверна (MD по ВАШ 1,20; 95% ДИ 0,68–1,72; P<0,00001; см. табл. 2). У пациентов, получавших ацетил-L-карнитин, отмечено гораздо более выраженное уменьшение суммы баллов по ВАШ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Представленные данные демонстрируют изменение суммы баллов по ВАШ в сравнении с исходным значением.

Анализ по подгруппам осуществляли путем РКИ в зависимости от генеза периферической нейропатии (диабетическая или недиабетическая). В 3 исследованиях [9, 10] участвовали пациенты с диабетической периферической нейропатией, в 1 исследовании [11] — пациенты с недиабетической периферической нейропатией. В подгруппе с диабетом не обнаружено достоверной гетерогенности исследований (I^2=0%, P=0,38), в связи с чем была выбрана модель с фиксированными эффектами. Результаты анализа (табл. 3) свидетельствуют о том, что у пациентов с диабетом, получавших ацетил-L-карнитин, сумма баллов по ВАШ достоверно уменьшилась по сравнению с суммой баллов у пациентов из группы плацебо (MD -1,47; 95% ДИ -1,87; 1,06, P<0,00001). У пациентов без диабета отмечено менее выраженное уменьшение суммы баллов по ВАШ (MD -0,71; 95% ДИ -1,43; -0,01, P=0,05). Анализ проводился на основании диабетического или недиабетического генеза периферической нейропатической боли. У пациентов с диабетом сумма баллов по ВАШ была существенно меньше.

Также был проведен анализ по подгруппам в зависимости от способа введения ацетил-L-карнитина. В ходе 2 РКИ [10, 11] ацетил-L-карнитин вводили последовательно внутримышечно и перорально, в ходе 2 других [9] — только перорально. Влияние способа введения на сумму баллов по ВАШ оказалось одинаковым (MD 1,19; 95% ДИ 0,34–2,04; P=0,006 и MD 1,15; 95% ДИ 0,33–1,96; P=0,006).

Побочные явления

Между группами лечения не было выявлено статистически достоверной разницы по частоте встречаемости побочных эффектов (табл. 4).

Таблица 4. Побочные эффекты

Автор	Побочные эффекты	Возможные явления, связанные с действием лекарств	Выбывшие
Sima [9]	Не выявлено повышенной частоты встречаемости побочных эффектов на фоне приема ацетил-L-карнитина в обоих РКИ	Не сообщается	Нет выбывших из-за небезопасности препарата, 9 смертельных исходов, не связанных с препаратом, в обоих РКИ
De Grandis [10]	Нет статистически достоверной разницы между ацетил-L-карнитином и плацебо	Возможные побочные явления, связанные с препаратом, включали головную боль, парестезии лица, тошноту, позывы на рвоту, желчные колики, рвоту, боли в эпигастрии, желудочно-кишечные расстройства	6 пациентов из группы ацетил-L-карнитина и 2 пациента из группы плацебо выбыли из-за побочных эффектов, связанных с приемом препарата
Youle [11]	У 9 пациентов (20,9%), получавших ацетил-L-карнитин, и 14 пациентов (29,8%), получавших плацебо, наблюдалось 16 и 20 побочных явлений соответственно. В обеих группах выявлено по 1 серьезному побочному эффекту, обусловленному препаратом	Возможные побочные явления, связанные с препаратом, включали парестезии, боли, анорексию, сухость рта и нейропатии	Выбыли 2 пациента из группы ацетил-L-карнитина и 6 пациентов из группы плацебо. Из группы ацетил-L-карнитина из-за побочных эффектов, связанных с препаратом, выбыл только 1 пациент

Примечание. *РКИ – рандомизированное клиническое исследование.*

Обсуждение результатов

Периферической нейропатической боли придается особое значение в силу того, что она доставляет пациентам страдания, оказывая существенное влияние на качество жизни [12]. Одной из основных причин этого болевого синдрома является сахарный диабет. Примерно треть пациентов с сахарным диабетом испытывают нейропатические боли [13]. Хотя ацетил-L-карнитин часто назначают при периферической нейропатической боли, этот препарат не упоминается в большинстве современных руководств по лечению болевого синдрома на фоне диабетической нейропатии [14]. Мы не встречали среди научных публикаций ни одного систематического обзора, в котором рассматривалось бы влияние ацетил-L-карнитина на периферическую нейропатическую боль. Учитывая это, мы отобрали и проанализировали все значимые РКИ и выяснили, что ацетил-L-карнитин эффективно и безопасно облегчает болевой синдром при периферической нейропатии.

Ацетил-L-карнитин необходим для метаболизма жирных кислот в митохондриях. Он способен повышать болевой порог за счет активации холинергических влияний [15], что, как считают, связано с экспрессией гена GRM2 [16]. Дефицит карнитина приводит к подавлению выработки энергии вследствие нарушения деградации жирных кислот [17] и, по сообщениям, ассоциирован с развитием сахарного диабета и его осложнений [18]. У пациентов с диабетической ретинопатией, диабетической нейропатией и сахарным диабетом в сочетании с гиперлипидемией существенно снижен уровень общего и свободного карнитина по сравнению с пациентами с диабетом без осложнений или сопутствующих заболеваний. Результаты ряда обсервационных исследованай свидетельствуют о явном облегчении симтоматики после назначения ацетил-L-карнитина пациентам с периферической нейропатической болью [19–21].

Как было продемонстрировано в ходе нашего мета-анализа, ацетил-L-карнитин статистически достоверно уменьшает сумму баллов по ВАШ. И хотя подсчет суммы баллов по этой шкале субъективен, доказано, что ВАШ — это новый достоверный способ оценки симптоматики при периферической нейропатической боли, т. е. таким больным можно помочь путем назначения ацетил-L-карнитина. Результаты другого исследования [21], в котором использовали модифицированную краткую форму опросника боли Макгилла, свидетельствуют о значительном уменьшении болевого синдрома через 3 нед. после начала лечения ацетил-L-карнитином по сравнению с исходным уровнем. В ходе ряда других исследований [10, 21–23] в группах получавших ацетил-L-карнитин и плацебо сравнивали данные электромиографии — стандартного исследования при периферической нейропатической боли [14]. Данные электромиографии позволяют говорить о существенном повышении скорости проведения возбуждения по чувствительным и двигательным нервам на фоне лечения ацетил-L-карнитином. Абстрагируясь от периферической нейропатической боли, упомянем, что корешковую боль можно облегчить с помощью ацетил-L-карнитина [24, 25].

Согласно результатам анализа по подгруппам, пациенты с периферической нейропатической болью на фоне сахарного диабета, по-видимому, лучше реагируют на ацетил-L-карнитин, чем пациенты с болевым синдромом иного генеза, что соотносится с выводами

Лечение диабетической полинейропатии с болевым синдромом

- Снижает выраженность болевого синдрома и симптомов депрессии [1-4]
- Улучшает регенерацию нервных волокон [5]
- Включен в клинические рекомендации РОИБ «Невропатическая боль», 2018 г. [6]
- Включен в стандарты лечения легкой и умеренной депрессии, 2012 г. [7]

Рег. № ЛСР-000167/08

1 - Sheyu Li et al. Acetyl-L-Carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2015. Plos one | doi:10.1371/journal.Pone.0119479
2 - Veronesea N. et al. Effect of acetyl-l-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Elsevier Masson SAS/European Geriatric Medicine. 2017.
3 - Veronese N. et al. Acetyl-l-carnitine supplementation and the treatment of depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. Psychosomatic Medicine. 2018; 80: 154-159.
4 - Meister R. et al. Comparative Safety of Pharmacologic Treatments for Persistent Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Western University of Health Sciences, United states. Plos one | doi:10.1371/journal.pone.0153380. 2016.
5 - Anders A.F. Sima et al. Acetyl-l-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2005; 28: 96–101.
6 - Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Строков И.А. и соавт. Москва, Невропатическая боль. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. 2018; 88.
7 - Приказ МЗ РФ №1219н от 20.12.2012г.

последних систематических обзоров [26, 27]. Так, результаты одного из обзоров по диабетической нейропатии [26], который включал 2 РКИ [10, 28], свидетельствуют о том, что ацетил-L-карнитин облегчает болевой синдром при нейропатии. Впрочем, результаты другого обзора, по ВИЧ-ассоциированной нейропатии, который включал 1 РКИ [11], не демонстрируют превосходства ацетил-L-карнитина перед плацебо. Эту разницу можно объяснить восстановлением уровня карнитина у пациентов с периферической нейропатической болью диабетического генеза. Поскольку в обзоре ВИЧ-ассоциированной нейропатии [11] речь шла только об 1 РКИ, неэффективность ацетил-L-карнитина также может быть связана с ограничениями самого исследования, такими как низкая доза препарата и короткий период наблюдения. Как бы то ни было, выводы неоднозначны из-за ограниченного объема данных. Результаты другого анализа по подгруппам указывают на то, что пероральный прием ацетил-L-карнитина оказывает тот же эффект, что и последовательное применение (внутримышечное и пероральное), но пероральный прием удобнее.

Вопрос об эффективной дозе ацетил-L-карнитина пока остается открытым. Однако результаты исследований, включенных нами в метаобзор, демонстрируют больший эффект от дозировки более 2000 мг/день [9, 10], в то время как при дозе менее 1500 мг/день суммы баллов по шкале ВАШ (величина Р неизвестна) уменьшается не столь выраженно [9]. Необходимы новые исследования для подбора дозы ацетил-L-карнитина.

Поскольку химическая структура ацетил-L-карнитина идентична незаменимым компонентам организма, его введение не должно причинять вреда. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что ацетил-L-карнитин безопасен и не вызывает никаких побочных эффектов.

Приведенный метаанализ имеет некоторые ограничения, в частности непродолжительный период наблюдения.

Выводы

Таким образом, современные данные позволяют предполагать, что ацетил-L-карнитин является эффективным и безопасным средством лечения периферической нейропатической боли, особенно на фоне сахарного диабета. Рекомендован пероральный прием ацетил-L-карнитина, поскольку при сопоставимой эффекивности он более удобный. Впрочем, необходимы новые исследования с бóльшим объемом выборок, разнообразием популяций испытуемых и более продолжительным периодом наблюдения. ▲

Реферат подготовлен редакцией «РМЖ» по материалам статьи: Li S., Li Q., Li Y. et al. Acetyl-L-Carnitine in the Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2015;10(3):e0119479. DOI: 10.1371/journal.pone.0119479.

Литература

1. Radat F., Margot-Duclot A., Attal N. Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicentre cohort study. Eur J Pain. 2013;17:1547–1557. DOI: 10.1002/j.1532-2149. 2013.00334.x.
2. Brix Finnerup N., Sindrup S.H., Jensen T.S. Management of painful neuropathies. Handb Clin Neurol. 2013;115:279–290. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00017-5.
3. Singh R., Kishore L., Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. Pharmacol Res. 2014;80:21–35. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.12.005.
4. Chiechio S., Copani A., Nicoletti F., Gereau R.W. 4th. L-acetylcarnitine: a proposed therapeutic agent for painful peripheral neuropathies. Curr Neuropharmacol. 2006;4:233–237.
5. Higgins J.P.T., Green S. (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. (Electronic resource). URL: http://handbook-5–1.cochrane.org/ (access date: 09.04.2019).
6. Higgins J.P.T., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327:557–560.
7. Der Simonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986;7:177–188.
8. Mantel N., Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst. 1959;22:719–748.
9. Sima A.A., Calvani M., Mehra M., Amato A. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebocontrolled trials. Diabetes Care. 2005;28:89–94.
10. De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Drugs R D. 2002;3:223–231.
11. Youle M., Osio M. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study of acetyl L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection. HIV Med. 2007;8:241–250.
12. Jensen M.P., Chodroff M.J., Dworkin R.H. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. Neurology. 2007;68:1178–1182.
13. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R. et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. Diabetes Care. 2011;34:2220–2224. DOI: 10.2337/dc11-1108.
14. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2011;76:1758–1765. DOI: 10.1212/WNL. 0b013e3182166ebe.
15. Curti D., Dagani F., Galmozzi M.R., Marzatico F. Effect of aging and acetyl-L-carnitine on energetic and cholinergic metabolism in rat brain regions. Mech Ageing Dev. 1989;47:39–45.
16. Onofrj M., Ciccocioppo F., Varanese S. et al. Acetyl-L-carnitine: from a biological curiosity to a drug for the peripheral nervous system and beyond. Expert Rev Neurother. 2013;13:925–936. DOI: 10.1586/14737175.2013.814930.
17. Fritz I.B. Action of carnitine on long chain fatty acid oxidation by liver. Am J Physiol. 1959;197:297–304.
18. Tamamogullari N., Silig Y., Icagasioglu S., Atalay A. Carnitine deficiency in diabetes mellitus complications. J Diabetes Complications. 1999;13:251–253.
19. Bianchi G., Vitali G., Caraceni A. et al. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel-or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. Eur J Cancer. 2005;41:1746–1750.
20. Hur J., Sullivan K.A., Callaghan B.C. et al. Identification of factors associated with sural nerve regeneration and degeneration in diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2013;36:4043–4049. DOI: 10.2337/dc12-2530.
21. Osio M., Muscia F., Zampini L. et al. Acetyl-l-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study. J Peripher Nerv Syst. 2006;11:72–76.
22. Ulvi H., Aygul R., Demir R. Effect of L-carnitine on diabetic neuropathy and ventricular dispersion in patients with diabetes mellitus. Turk J Med Sci. 2010;40(2):169–175.
23. Mondal S., Choudhury K.B., Sharma S. et al. Comparative study among glutamine, acetyl-L-carnitine, vitamin-E and methylcobalamine for treatment of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. Clin Cancer Investig J. 2014;3:213–219.
24. Onofrj M., Fulgente T., Melchionda D. et al. L-acetylcarnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain. Int J Clin Pharmacol Res. 1995;15:9–15.
25. Memeo A., Loiero M. Thioctic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc: a randomized, double-blind, comparative study. Clin Drug Investig. 2008;28:495–500.
26. Pittler M.H., Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. Clin J Pain. 2008;24:731–733. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181759231.
27. Phillips T.J., Cherry C.L., Cox S. et al. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS One. 2010;5:e14433. DOI: 10.1371/journal.pone.0014433.
28. Quatraro A., Roca P., Donzella C. et al. Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy. Diabetologia. 1995;38:123.

Возможности лекарственной коррекции кардиогенной энцефалопатии отечественным препаратом метаболического действия

Д.м.н. М.Е. Можейко, Е.В. Бушуева, М.В. Потанина, к.м.н. Е.А. Рябихин

ГБУЗ ЯО «ЯОКГВВ-МЦ «Здоровое долголетие», Ярославль

РЕЗЮМЕ

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) метаболический дисбаланс является одним из важных механизмов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), кардиогенной энцефалопатии. Для улучшения метаболизма миокарда и пополнения запасов аденозинтрифосфата (АТФ) в период ишемии применяется левокарнитин в дополнение к основным препаратам у данной категории больных.

Цель исследования: *изучить эффективность и безопасность метаболического препарата левокарнитина, используемого для коррекции морфофункциональных параметров сердца и мозгового кровотока при кардиогенной энцефалопатии у больных ИБС и ХСН.*

Материал и методы: *в открытом сравнительном исследовании приняли участие 60 пациентов со стабильной стенокардией 1–3-го функционального класса (ФК), имеющие ХСН с сохраненной фракцией выброса 2-го ФК, разделенных на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы. Больным назначали препарат Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл производства компании ПИК-ФАРМА (Россия). Для оценки когнитивных показателей использовали Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-mental State Examination).*

Результаты исследования: *в группе, получавшей левокарнитин, наблюдалось достоверное улучшение когнитивных показателей по сравнению с контрольной группой, отмечено позитивное влияние терапии на диастолическую функцию левого желудочка.*

Заключение: *добавление левокарнитина к стандартной терапии позволяет улучшить когнитивные функции пациентов с ИБС, а также положительно влияет на диастолическую функцию левого желудочка, что можно расценивать как уменьшение сердечно-сосудистого риска.*

Ключевые слова: *ИБС, ХСН, кардиогенная энцефалопатия, когнитивная функция, качество жизни, левокарнитин.*

Для цитирования: *Можейко М.Е., Бушуева Е.В., Потанина М.В., Рябихин Е.А. Возможности лекарственной коррекции кардиогенной энцефалопатии отечественным препаратом метаболического действия. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):49–53.*

ABSTRACT

Possibility of cardiac encephalopathy medicinal correction by the metabolic action drug

M.E. Mozheyko, E.V. Bushueva, M.V. Potanina, E.A. Riabikhin

Yaroslavl Regional Clinical Hospital of War Veterans — International Center for Elderly Problems Zdorovoe Dolgoletie

Metabolic imbalance is one of the important mechanisms of chronic heart failure (CHF) development and progression and cardiac encephalopathy occurrence in patients with coronary heart disease (CHD). The possibility of improving myocardial metabolism and ATP replenishment with levocarnitine prescription during ischemia can be considered as a real method of treatment alongside the main drugs in this cohort of patients.

Aim: *to study the efficacy and safety of the metabolic drug levocarnitine, which is used to correct the morphological and functional parameters of the heart and cerebral blood flow in cardiac encephalopathy in patients with CHD and CHF.*

Patients and Methods: *an open comparative study involved 60 patients with stable angina pectoris of II–III functional class (FC), having CHF with a preserved ejection fraction of II FC. They were divided into two groups comparable in age and sex. Patients were prescribed Elcar®, 100 mg/ml solution for intravenous and intramuscular administration, manufactured by PIC-PHARMA, Russian Federation. Mini-mental State Examination (MMSE) was used for evaluation of cognitive indicators.*

Results: *the group treated with levocarnitine had a significant improvement in cognitive performance compared to the control group — there was a positive therapeutic effect on left ventricular diastolic function.*

Conclusion: *levocarnitine addition to standard therapy can improve the cognitive functions of patients with CHD, and it has a positive effect on the left ventricular diastolic function as well. Thus, it can be considered as a cardiovascular disease risk reduction.*

Keywords: *CHD, CHF, cardiac encephalopathy, cognitive function, life quality, levocarnitine.*

For citation: *Mozheyko M.E., Bushueva E.V., Potanina M.V., Riabikhin E.A. Possibility of cardiac encephalopathy medicinal correction by the metabolic action drug. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):49–53.*

У пациентов с ИБС метаболический дисбаланс является одним из важных механизмов прогрессирования ХСН и кардиогенной энцефалопатии. Применение левокарнитина для улучшения метаболизма миокарда и поддержания запасов АТФ в период ишемии можно рассматривать как дополнение к основной терапии у данной категории больных. Уровень левокарнитина в миокарде снижается при ишемической болезни сердца (ИБС), остром инфаркте миокарда и сердечной недостаточности различного генеза [1–3]. На сегодняшний день получены убедительные доказательства пользы левокарнитина при ИБС, ХСН [4–8]. Антиангинальный и противоишемический эф-

фект левокарнитина не связан с изменением гемодинамических параметров, а возникает в результате улучшения метаболизма миокарда за счет поддержания запасов АТФ в период ишемии. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке [1, 9–12], улучшение ряда показателей: физического и эмоционального состояния (по опроснику MacNew), прогноза после инфаркта миокарда (в т. ч. за счет снижения фатальных аритмий, спровоцированных ишемией миокарда и дисметаболическими нарушениями), качества жизни после перенесенного инфаркта миокарда [5, 6, 13]. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих лечение левокарнитином пациентов с ХСН, показано не только улучшение качества жизни пациентов, но и влияние на объективные характеристики, такие как морфометрические и функциональные показатели ультразвукового исследования сердца, а также снижение уровня сыворотки мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [14].

Оценку влияния левокарнитина на морфофункциональные параметры сердца, мозговой кровоток, когнитивную функцию у пациентов с кардиогенной энцефалопатией на фоне ИБС и ХСН считают важной, своевременной и актуальной клинической задачей, учитывая высокую распространенность данной патологии.

Цель: изучить эффективность и безопасность метаболического препарата левокарнитина при лечении кардиогенной энцефалопатии у больных ИБС и ХСН.

Материал и методы

В период с 2018 по 2019 г. проводилось пилотное открытое сравнительное исследование. В нем приняли участие 60 пациентов со стабильной стенокардией 2–3-го функционального класса (ФК) и ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) 2-го ФК. Пациенты были разделены на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета ЯОКГВВ МЦ «Здоровое долголетие». За период наблюдения пациенты совершили 2 визита: 1-й визит (включение в исследование) и через 10 дней 2-й, контрольный визит. В течение 10 дней 30 пациентам 1-й группы стандартную терапию дополняли препаратом левокарнитина Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл (компания ПИК-ФАРМА) по 1000 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе, 30 пациентов 2-й группы получали только стандартную терапию ИБС и ХСН.

Критерии включения в исследование: письменное информированное согласие, возраст старше 40 лет, диагноз ИБС, осложненной ХСН и кардиогенной энцефалопатией, установленной за 6 мес. до включения в исследование.

Критерии исключения из исследования: несогласие на участие в исследовании, инфаркт, инсульт давностью менее 6 мес., декомпенсированная ХСН, выраженные нарушения функции почек и печени, онкологические заболевания, непереносимость исследуемого препарата.

Все пациенты в качестве базовой терапии получали: иАПФ или сартаны, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины, антиагреганты, при необходимости — короткодействующие нитраты. Значимых различий в лечении между группами не было. В таблице 1 представлена медикаментозная терапия пациентов.

Таблица 1. Медикаментозная терапия пациентов на момент включения в исследование

Группа препаратов	Общее количество пациентов (n=60)		p
	Группа контроля, n=30 (%)	Группа левокарнитина, n=30 (%)	
иАПФ	19 (63,3)	21 (70)	>0,05
АРА II	11 (36,7)	9 (30)	>0,05
β-АБ	30 (100)	30 (100)	>0,05
АМКР	3 (10)	3 (10)	>0,05
Диуретики	14 (46,6)	16 (53,3)	>0,05
Аспирин	27 (90)	28 (93,3)	>0,05
Клопидогрел	3 (10)	2 (6,7)	>0,05
Статины	30 (100)	30 (100)	>0,05

Примечание. *p – достоверность различий при сравнении между группами, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, β-АБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.*

Эффективность терапии определяли с учетом оценки врачами и самими пациентами, влияние терапии на когнитивную функцию оценивали с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса MMSE (Mini-mental State Examination). Пациентам проводили стандартное обследование, включавшее трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) по общепринятому протоколу в М- и В-режимах и ультразвуковую допплерографию (УЗДГ) сосудов головы и шеи на ультразвуковом аппарате «Toshiba Aplio 80».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения SAS, версия 6.12, предусматривающего возможность параметрического и не-

Таблица 2. Характеристика пациентов

Параметр	Группа левокарнитина, n (%)	Группа контроля, n (%)
Всего	30 (100)	30 (100)
Мужчины	10 (33,3)	9 (30)
Женщины	20 (66,7)	21 (70)
Возраст, лет	64,7±7,4	64,5±7,6
Индекс массы тела, кг/м^2 ◆ норма ◆ избыточная масса тела ◆ ожирение I степени ◆ ожирение II степени ◆ ожирение III степени	30,2±5,0 3 (10) 4 (13,3) 9 (30) 14 (46,7) 0	30,1±5,1 3 (10) 3 (10) 11 (36,7) 13 (43,3) 0
Курящие	2 (2,6)	3 (4,0)
Артериальная гипертензия в анамнезе, ХСН-сФВ II ФК	30 (100)	30 (100)
Предшествующий инфаркт миокарда	5 (16,6)	4 (13,3)
Мозговой инсульт	6 (20)	6 (20)
Сахарный диабет 2 типа	5 (16,6)	7 (23,3)
Стабильная стенокардия 2-го ФК	30 (100)	30 (100)
Длительность дисциркуляторной энцефалопатии, лет	9,7±5,4	10,0±5,2

параметрического анализа. Оценку динамики показателей на фоне лечения проводили с применением непараметрического метода анализа по Вилкоксону. Различия считали достоверными при p<0,05. Результаты представлены в виде M±SD (M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение). Всего в исследовании участвовали 60 пациентов, все они завершили исследование полностью. Характеристика двух групп пациентов представлена в таблице 2.

Результаты и обсуждение

При проведении ЭхоКГ у пациентов была выявлена сохранная сократительная способность (ФВ>49%) и диастолическая дисфункция левого желудочка (ХСН-сФВ). Был проведен анализ влияния левокарнитина на ремоделирование и функцию левого желудочка. Изменение эхокардиографических параметров представлено в таблице 3.

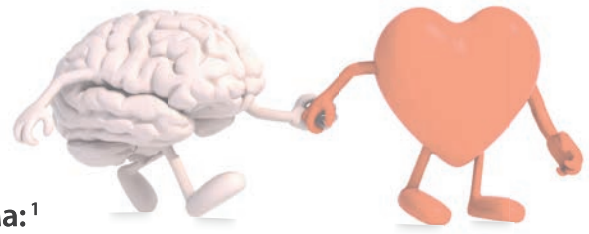
У пациентов за время применения левокарнитина изменения размеров сердца не зафиксировано. Срок применения препарата Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл составил 10 дней, и этого срока было недостаточно для изменения морфологических параметров сердца. Однако отмечено достоверное положительное влияние на отношение трансмитральных потоков в группе левокарнитина, что свидетельствовало об уменьшении диастолической дисфункции. В группе контроля не зафиксировано достоверных различий морфофункциональных параметров за время наблюдения. В основе теории ХСН при ИБС лежит гипотеза «энергетического голода», т. е. недостаточное обеспечение миокарда АТФ [15]. Поэтому положительное влияние левокарнитина на энергетический метаболизм кардиомиоцитов может объяснить улучшение диастолической функции сердца, которое было зарегистрировано не только в нашем исследовании, но и в ранее опубликованной работе A.R. Serati et al. м[16]. Известно, что левокарнитин — мощный природный антиоксидант [9]. В экспериментальном исследовании показано, что добавление левокарнитина (Элькар® раствор для внутри-

Таблица 3. Динамика значений эхокардиографических параметров в исследуемых группах больных ИБС, осложненной ХСН-сФВ

Параметр	Группа контроля (n=30)		Группа левокарнитина (n=30)	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	48,6±4,0	48,7±4,0	49,7±5,0	49,7±5,1
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	29,0±4,0	29,4±4,0	30,0±3,8	29,4±3,9
Ударный объем ЛЖ, мл	81,9±20,1	81,8±17,5	82,0±20,1	83,9±20,5
ФВ ЛЖ, %	67,8±6,5	67,6±6,5	67,4±6,5	67,94±6,3
ЛП, мм	44,0±6,2	43,0±6,0	45,4±6,4	44,0±6,2
E/A	0,74±0,07	0,76±0,07	0,71±0,07	0,77±0,05*

Примечание. ** p<0,05 – достоверность различий между визитами в группе; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие.*

Элькар®
левокарнитин
Наполнит энергией сердце и мозг



♡ Действует на патогенез кардиоцеребрального синдрома:[1]
– оптимизирует энергообеспечение миокарда
– улучшает кровоснабжение головного мозга

♡ Повышает эффективность реабилитации больных при ишемическом инсульте[2, 3]

♡ Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда[4-7]

♡ Обладает высоким профилем безопасности, хорошо переносится[1-3, 8, 9]

Рег. №: ЛСР-002224/08

www.elkar.ru

Реклама

1 - Головкин В., Зуев А., Привалова М. и др. Врач. 2018; 29 (4): 51–3.
2 - Чичановская Л.В. и соавт. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 12; Вып. 2: 65-9.
3 - Бодыхов М.К., Стаховская Л.В. и соавт. РМЖ. Неврология. Психиатрия. 2011; 9: 588-90.
4 - Iliceto S. et al. J Am Coll Cardiol. 1995; 2 : 380-7.
5 - Глезер М.Г., и соавт. Кардиология. 2016; 9: 69-74.
6 - Дониколантонио Дж. Дж. и соавт. РМЖ Кардиология. 2013; 12: 651-6.
7 - Эффективность и безопасность применения L-карнитина при ХСН: метаанализ РКИ. (Реферат). РМЖ. 2017; 20: 1471-80.
8 - Верткин А.Л. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.) 2012; 1: 83-6.
9 - Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Терапевтический архив. 2019; 91: 114-20.

пик·фарма

Таблица 4. Динамика показателей УЗДГ сосудов головного мозга в исследуемых группах

Мозговая артерия	Скорость потока мозговых артерий, см/с. Группа контроля (n=30)		Скорость потока мозговых артерий, см/с. Группа левокарнитина (n=30)	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
Передняя левая	44,6±4,4	44,6±4,5	44,4±7,1	46,4±7,1
Передняя правая	44,6±4,4	44,6±4,5	45,2±7,5	47,3±7,2
Средняя левая	78,4±10,1	78,5±10,1	75,9±11,5	77,7±12,1
Средняя правая	78,9±8,2	79,0±8,2	76,4±12,2	78,2±12,4
Задняя правая	46,8±3,9	46,9±3,8	46,1±5,2	49,1±6,3
Задняя левая	47,1±3,8	46,9±3,9	45,7±4,7	48,4±5,6

Таблица 5. Изменение скорости потоков мозговых артерий в исследуемых группах

Мозговая артерия	Динамика показателей скорости потока мозговых артерий, см/с. Группа контроля (n=30)	Динамика показателей скорости потока мозговых артерий, см/с. Группа левокарнитина (n=30)
Передняя левая	0	2,0
Передняя правая	0	2,1
Средняя левая	0,1	1,8
Средняя правая	0,1	1,8
Задняя правая	-0,8	3,0
Задняя левая	-0,2	2,7

венного и внутримышечного введения 100 мг/мл) в кровь пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в фармакологических концентрациях дозозависимо снижает образование радикалов кислорода предактивированными фагоцитами крови, т. е. левокарнитин может снижать системный окислительный стресс у этой категории пациентов [17]. Снижение уровня активных форм кислорода под влиянием левокарнитина тормозит образование пероксинитрита — цитотоксического агента, необратимо взаимодействующего с различными белковыми мишенями, который образуется при действии супероксид-анионов на радикалы оксида азота (NO). Таким образом, левокарнитин увеличивает биодоступность NO — универсального регулятора эндотелиальных клеток сосудов, тем самым улучшая кровоснабжение клеток сердца и мозга в условиях ишемии. Поэтому левокарнитин сегодня используют в лечении нарушений энергетического метаболизма в качестве дополнения к основной терапии ИБС и ХСН. Левокарнитин представляет собой эффективный препарат, улучшающий энергетический метаболизм сердца и оказывающий быстрое влияние на диастолическую функцию левого желудочка, вызванную дефицитом АТФ.

Нами проанализирована динамика показателей УЗДГ сосудов мозговых артерий, включая оценку скорости потока передней, средней и задней мозговых артерий (табл. 4).

Достоверных различий в группах не отмечено. В группе левокарнитина, в отличие от группы контроля, отмечалась отчетливая тенденция увеличения средней скорости потока крови во всех магистральных мозговых артериях (табл. 5). Отсутствие статистически достоверной разницы исследуемых параметров УЗДГ в группах, вероятно, можно объяснить недостаточной длительностью воздействия и дозы левокарнитина, а также малым числом пациентов в пилотном исследовании.

Терапия в группе, получавшей левокарнитин, оказалась высокоэффективной по влиянию на когнитивную функцию пациентов, что согласуется с ранее опубликованными результатами исследования В. Головкина и соавт. [18]. Исходно отмечалось умеренное снижение показателей когнитивной функции у пациентов обеих групп по шкале MMSE, достоверных различий в группах на 1-м визите не отмечено ($p>0,05$) (табл. 6).

В группе левокарнитина значения возросли с 22,1±1,9 до 27,2±1,6 ($p<0,05$). В группе контроля отмечена лишь тенденция к увеличению показателей по шкале MMSE, но без достоверных различий. Положительное действие левокарнитина на когнитивную функцию можно объяснить его дополнительными эффектами: уменьшением оксидативного стресса [19], повышением уровня NO [20], замедлением процесса ремоделирования миокарда [21] и улучшением функции эндотелия [22–27].

Недавно опубликованные результаты экспериментального исследования показали отсутствие влияния левокарнитина на активность системы CYP 3A4 P450, которая метаболизирует большинство лекарственных препаратов, что говорит о хорошем профиле безопасности данного препарата с точки зрения межлекарственных взаимодействий [28]. Исследуемый препарат показал хорошую переносимость и не давал каких-либо перекрестных реакций с лекарственными препаратами, применяемыми у данных пациентов. В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

Заключение

В обеих группах на фоне стандартного лечения больных со стабильной ИБС, осложненной ХСН-сФВ и кардиогенной энцефалопатией, было достигнуто улучшение состояния пациентов. В группе с дополнительным назна-

Таблица 6. Динамика показателей когнитивной функции в исследуемых группах

Шкала MMSE	Группа контроля (n=30)		Группа левокарнитина (n=30)	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
Исходный показатель когнитивной функции, баллы	25,6±2,0	26,0±1,1**	22,1±1,9	27,2±1,6*
Прирост показателей когнитивной функции, баллы	0,4		5,1	

Примечание. ** p<0,05; ** p>0,05 – достоверность различий между визитами в группах.*

чением левокарнитина отмечено уменьшение головокружения, головной боли, увеличение физической активности, значительное субъективное улучшение состояния на фоне хорошей переносимости лечения. В этой группе по сравнению с группой контроля улучшились также показатели диастолической функции левого желудочка, когнитивная функция, по субъективной оценке улушилось качество жизни.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл (компания ПИК-ФАРМА) является важной составляющей комплексной терапии больных ИБС, осложненной ХСН-сФВ и кардиогенной энцефалопатией: оказывает положительное воздействие на физический и интеллектуальный статус, что в сочетании с его хорошей переносимостью является важным основанием для его применения и повышает приверженность больных лечению. ▲

Литература

1. Верткин А.Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты. Неврология и ревматология. 2012;1:83–86. [Vertkin A.L. L-carnitine in medical practice: proven effects. Neurology and rheumatology. 2012;1:83–86 (in Russ.)].
2. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2006;2:12–14. [Leontyeva I.V., Sukhorukov V.S. The value of metabolic disorders in the genesis of cardiomyopathy and the possibility of using L-carnitine for therapeutic correction. Bulletin of Pediatric Pharmacology and Nutrition. 2006;2:12–14 (in Russ.)].
3. Yoshihisa A., Watanabe S., Yokokawa T. et al. Associations between acylcarnitine to free carnitine ratio and adverse prognosis in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2017;4(3):360–364.
4. Helton E., Darragh R., Francis P. et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. Pediatrics. 2001;105:1260–1270.
5. Lango R., Smolenski R., Narkiewicz M. et al. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. Cardiovasc Res. 2001;51:21–29.
6. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;2:58–65. [Astashkin E.I., Glezer M.G. The role of L-carnitine in the energy metabolism of cardiomyocytes and the treatment of diseases of the cardiovascular system. Cardiology and cardiovascular surgery. 2012;2:58–65 (in Russ.)].
7. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А., Иванова Е.В. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013;3:43–46. [Semigolovsky N.Yu., Vertsinsky E.K., Azanov B.A., Ivanova E.V. Positive inotropic properties of levocarnitine in low discharge syndrome in patients with acute myocardial infarction. Cardiology and cardiovascular surgery. 2013;3:43–46 (in Russ.)].
8. Семиголовский Н.Ю. Применение левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. Российский семейный врач. 2013;1:45–49. [Semigolovskiy N.Yu. The use of levocarnitine in low discharge syndrome in patients with acute myocardial infarction. Russian family doctor. 2013;1:45–49 (in Russ.)].
9. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. Медицинский совет. 2016;10:104–110. [Astashkin E.I., Glezer M.G. The effect of L-carnitine on oxidative stress in cardiovascular diseases. Medical Council. 2016;10:104–110 (in Russ.)].
10. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. Therapeutic effects of Lcarnitineand propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. Ann N Y Acad Sci. 2004;1033:79–91.
11. Аронов Д.М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии. Российский кардиологический журнал. 2013;5:73–80. [Aronov D.M. The realities and prospects of the use of L-carnitine in cardiology. Russian Journal of Cardiology. 2013;5:73–80 (in Russ.)].

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

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»,
Союз реабилитологов России и Российская ассоциация
по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов,
Региональная общественная организация поддержки развития медицинских технологий
и стандартов качества медицинской помощи

РЕАБИЛИТАЦИЯ и санаторно-курортное лечение

XVII Международный конгресс
«РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ»
26-27 сентября 2019

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Регистрация на сайте www.expodata.info обязательна

Место проведения конгресса:
Москва, ул. Новый Арбат, 36.
Проезд: до ст. метро «Арбатская», «Смоленская», «Краснопресненская»

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

ЭКСПО ПРЕСС expodata.info образовательный портал
МедПроф стандарт

Сравнительная оценка эффективности однократного и курсового применения аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в терапии рассеянного склероза

Д.м.н. А.С. Федулов[1], к.м.н. А.В. Борисов[1], д.м.н. М.М. Зафранская[2], д.м.н. С.И. Кривенко[3], профессор Л.Н. Марченко[1], к.м.н. Т.В. Качан[1], Ю.В. Московских[1], к.б.н. Д.Б. Нижегородова[2]

[1]Учреждние образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск
[2]Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск
[3]Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *провести сравнительную оценку эффективности однократной и курсовой аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (АуТМСК) у пациентов с рассеянным склерозом (РС), а также изучить отдаленные результаты лечения.*

Материал и методы: *в статье изложены результаты проспективного открытого лонгитюдного одноцентрового исследования, в котором 19 пациентам с РС проводилась однократная (n=12) либо повторная/курсовая (n=7) АуТМСК. В группу сравнения вошли 12 пациентов с РС, получавшие симптоматическую терапию. Для оценки эффективности АуТМСК использовались: шкала выраженности инвалидизации EDSS, МРТ головного мозга с введением парамагнетика, оптическая когерентная томография. Период мониторинга составил 2 года.*

Результаты исследования: *у пациентов с РС, которым проводилась АуТМСК (n=19), статистически значимого различия в выраженности инвалидизации за период наблюдения не отмечено (критерий Вилкоксона T=1,7, p=0,090). В группе больных, получавших симптоматическую терапию, отмечено нарастание неврологического дефицита (T=2,67, p=0,008). У пациентов, перенесших АуТМСК, количество активных очагов демиелинизации было достоверно меньше (χ^2=7,2, p=0,0073), чем у пациентов группы сравнения.*

После повторной трансплантации наблюдали снижение инвалидизации (T=2,02, p=0,04). Среди больных, прошедших однократную АуТМСК, значимых изменений показателей шкалы EDSS не отмечено (T=0,37, p=0,710). Толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) после курсовой АуТМСК статистически значимо нарастала (T=2,37, p=0,017). Оптимальный временной интервал для курсовых введений МСК с учетом продолжительности их антипролиферативного действия составил 9–12 мес. Полученные результаты указывают на клиническую эффективность АуТМСК и обоснованность повторных реинфузий МСК.

Выводы: *АуТМСК у пациентов с РС позволяет достичь стабилизации либо положительной динамики неврологического статуса, нейровизуализационных данных, а также увеличения толщины СНВС в течение 2 лет после трансплантации. Курсовая АуТМСК является более эффективной, чем однократная. Повторная реинфузия МСК должна проводиться через 9–12 мес. после их первого введения.*

Ключевые слова: *рассеянный склероз, аутологичная трансплантация, мезенхимальные стволовые клетки.*

Для цитирования: *Федулов А.С., Борисов А.В., Зафранская М.М. и др. Сравнительная оценка эффективности однократного и курсового применения аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в терапии рассеянного склероза. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):54–58.*

ABSTRACT

Comparative effectiveness evaluation of autologous mesenchymal stem cells transplantation in terms of a single and repeated application in the multiple sclerosis treatment

A.S. Fedulov[1], A.V. Borisov[1], M.M. Zafranskaya[2], S.I. Krivenko[3], L.N. Marchenko[1], T.V. Kachan[1], Yu.V. Moskovskikh[1], D.B. Nizhegorodova[2]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk
[2]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk
[3]Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology

Aim: *to conduct a comparative effectiveness evaluation of a single and repeated autologous mesenchymal stem cells transplantation (AMSCT) and to study AMSCT long-term results in patients with multiple sclerosis (MS).*

Patients and Methods: *the article presents the results of the prospective, open, longitudinal, single-center study which included 19 patients underwent single (n=12) or repeated (course) AMSCT (n=7). The control group included 12 patients with MS receiving symptomatic therapy. To following tools were used for the AMSCT effectiveness evaluation: expanded disability status scale (EDSS), brain MRI with gadolinium enhancement, optical coherent tomography (OCT). The monitoring period was 2 years.*

Results: *statistically significant differences in EDSS weren't observed (T=1.7, p=0.090) among patients with MS who underwent AMSCT. An increase in the neurological deficit was observed (T=2.67, p=0.008) in the control group receiving symptomatic treatment. The number*

of active demyelination foci was significantly less in the group underwent AMSCT (χ^2=7.2, p=0.0073), in comparison to the control group. After repeated transplantation, there was a decrease in disability (T=2.02, p=0.04). Single AMSCT doesn't significantly change the EDSS indicators in patients (T=0.37, p=0.710). The retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness statistically significantly increased after repeated AMSCT (T=2.37, p=0.017). The optimal time interval for repeated AMSCT is 9–12 month considering their antiproliferative ability. Obtained results indicated AMSCT clinical efficacy and MSC reinfusion relevancy.

Conclusion: *AMSCT in patients with MS allows to achieve stabilization or positive dynamics in neurological status, decrease activity in MRI and increase the RNFL thickness within 2 years after transplantation. Repeated AMSCT is more effective than a single one. MSC reinfusion should be carried out in 9–12 months after their first injection.*

Keywords: *multiple sclerosis, autologous transplantation, mesenchymal stem cells.*

For citation: *Fedulov A.S., Borisov A.V., Zafranskaya M.M. et al. Comparative effectiveness evaluation of autologous mesenchymal stem cells transplantation in terms of a single and repeated application in the multiple sclerosis treatment. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):54–58.*

Введение

Рассеянный склероз (РС) представляет собой мультифакторное аутоиммунное хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), проявляющееся многоочаговой неврологической симптоматикой и имеющее в типичных случаях на ранних стадиях ремиттирующий характер течения [1]. РС занимает 5-е место среди неврологических заболеваний и наиболее часто встречается у лиц молодого, трудоспособного возраста [2]. В специальной литературе в настоящее время накопилось определенное количество публикаций, в которых исследуется эффективность аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (АуТМСК) при данном заболевании [3–5]. Терапевтический потенциал мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при РС заключается в эффектах иммуномодуляции и нейропротекции [6–10].

Однако остается невыясненным ряд вопросов, касающихся применения АуТМСК. В связи с тем что время жизни МСК в организме ограничено несколькими неделями, актуально изучение отдаленных результатов их использования при РС, эффективности повторных (курсовых) реинфузий МСК и временных интервалов, через которые они должны проводиться.

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности и изучить отдаленные результаты однократной и курсовой АуТМСК у пациентов с РС.

Материал и методы

Дизайн: проспективное открытое одноцентровое лонгитюдное исследование.

Критерии включения: верифицированный на основании критериев McDonald et al. в редакции 2010 г. диагноз РС [11]; рецидивирующе-ремиттирующая клиническая форма заболевания; возраст 18–45 лет; продолжительность заболевания от 1 года до 10 лет; нарастание выраженности инвалидизации за последний год >1 балла по расширенной шкале оценки степени инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale).

Однократную либо повторную АуТМСК проводили 19 пациентам с рецидивирующе-ремиттирующим РС (РРРС). Период от забора МСК до трансплантации составлял 22,8+3,3 (M+σ) дня. Количество клеточных пассажей — от 2 до 3. Подготовленные и паспортизированные в соответствии с локальным нормативным регламентом ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» аутологичные МСК вводили внутривенно в дозе $1{,}0\times10^6$/кг массы тела. Повторную трансплантацию осуществляли через 9 мес. после первой. В группу сравнения рекрутировано 13 больных РС, которым проводили симптоматическую терапию, а при экзацербациях использовали глюкокортикостероиды. Эффективность однократной и повторной АуТМСК оценивали через 9 мес. соответственно после выполнения процедуры. Период наблюдения пациентов при оценке отдаленных результатов АуТМСК составил 2 года. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Для определения выраженности инвалидизации больных РС использовали шкалу EDSS с оценкой неврологического статуса по функциональным системам.

Нейровизуализационное исследование пациентов осуществляли с помощью аппарата Philips Intera 1.0T (Голландия) в стандартизованных последовательностях МРТ (T1-взвешенное изображение с внутривенным усилением, T2-взвешенное изображение в режиме FLAIR — Fluid attenuation inversion recovery). Для внутривенного усиления вводили парамагнетик гадодиамид в дозе 20–40 мл (в зависимости от массы тела).

Для проведения оптической когерентной томографии (ОКТ) заднего отрезка глазного яблока использовался оптический когерентный томограф Stratus OCT, модель 3000, фирмы Carl Zeis Meditec с источником света — суперлюминесцентным диодом и длиной волны 820 nm. При этом оценивали следующие показатели: толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), полный макулярный объем, площадь диска зрительного нерва, объем и площадь нейроретинального ободка, объем и площадь экскавации.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных РС (n=32)

Параметр	Однократная АуТМСК	Повторная АуТМСК	Группа сравнения
Количество пациентов	12	7	13
Пол, ж/м, абс. (%)	7 (58,3)/ 5 (41,7)	4 (57,1)/ 3 (42,9)	5 (38,5)/ 8 (61,5)
Возраст, лет, M±σ (+ 95% ДИ)	30,1±6,8	34,3±4,8	32,8±5,0
Длительность заболевания, лет, M±σ (+ 95% ДИ)	3,2±3,1	5,1±4,8	3,1±1,5
EDSS на этапе скрининга, баллов, Me (25%–75%)	2,5 (2,0–3,0)	3,0 (2,0–3,0)	2,5 (2,5–3,5)
Количество обострений за год до АуТМСК, Me (25%–75%)	1 (1–1)	2 (1–2)	1 (1–1)

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программы Statistica 10.0 (StatSoftInc., США). Определение достоверных различий между сравниваемыми группами осуществляли непараметрическими методами: U-критерий Манна — Уитни (две независимые группы); T-критерий Вилкоксона (одна группа до и после лечения); критерий соответствия хи-квадрат (χ^2). Во всех случаях различия считались значимыми при вероятности ошибки $p<0,05$.

Результаты исследования

Результаты однократной и повторной АуТМСК у больных РС

На этапе скрининга выраженность инвалидизации у групп пациентов с однократной и повторной АуТМСК существенно не отличалась (U= -0,75, p=0,450). При оценке неврологического статуса у пациентов с РС, которым проводили АуТМСК (n=19), через 9 мес. после трансплантации установлено, что статистически значимого различия в отношении данного показателя за указанный период наблюдения также не определялось (T=1,7, p=0,090).

Спустя 9 мес. после реинфузии МСК выраженность инвалидизации по шкале EDSS в группе пациентов, проходивших однократную АуТМСК (n=12), существенно не изменилась (T=0,37, p=0,710). Среди больных РС, которым проводили повторную АуТМСК (n=7), выраженность инвалидизации по шкале EDSS после первой реинфузии аутологичных МСК также достоверно не отличалась от таковой на этапе скрининга (p=0,11). Вместе с тем повторное введение МСК привело к статистически значимому снижению данного показателя в этой группе (T=2,02, p=0,04) (рис. 1).

Оценка выраженности инвалидизации по шкале EDSS на этапе скрининга не выявила достоверных различий между пациентами, которым была выполнена АуТМСК, и пациентами группы сравнения (U=-1,004, p=0,310). Анализ неврологического статуса пациентов, получавших симптоматическое лечение, за период мониторинга установил нарастание количества баллов по шкале EDSS (T=2,5, p=0,010).

Спустя 9 мес. после трансплантации больные, прошедшие АуТМСК, имели менее выраженный неврологический дефицит, чем пациенты, которым трансплантация не выполнялась (U=-3,36, p=0,0008). Причем различие в выраженности инвалидизации было статистически значимо как между группой сравнения и пациентами, которым выполняли однократную АуТМСК (U=-2,73, p=0,006), так и между группой сравнения и пациентами после повторной трансплантации (U=-2,85, p=0,004).

Количество активных очагов демиелинизации на этапе скрининга у пациентов основной группы и группы сравнения было сопоставимым и составляло 0–2 очага, накапливающих парамагнетик. После АуТМСК статистически значимых различий по данному параметру между группами пациентов, которым проводилась однократная и повторная трансплантация, не определялось (p=0,376). В то же время снижение числа активных очагов чаще отмечалось после курсовой реинфузии МСК по сравнению с однократной: соответственно 57,1 и 33,3% (табл. 2).

После однократной трансплантации аутологичных МСК у большинства пациентов с РС новые очаги демиелинизации не визуализировались либо отмечалось не более 1 такого очага — 83,3%. Среди больных РС, которым выполнялась повторная трансплантация, в 71,4% случаев имелось не более 1 нового очага, в 28,6% — регресс 1 или нескольких таких очагов. В то же время в группе сравнения после 9 мес. наблюдения у 53,8% пациентов появилось более 2 новых очагов демиелинизации (рис. 2).

Среди параметров ОКТ наиболее значимым оказалась толщина СНВС. У пациентов с РС, прошедших АуТМСК, установлено статистически значимое увеличение толщины

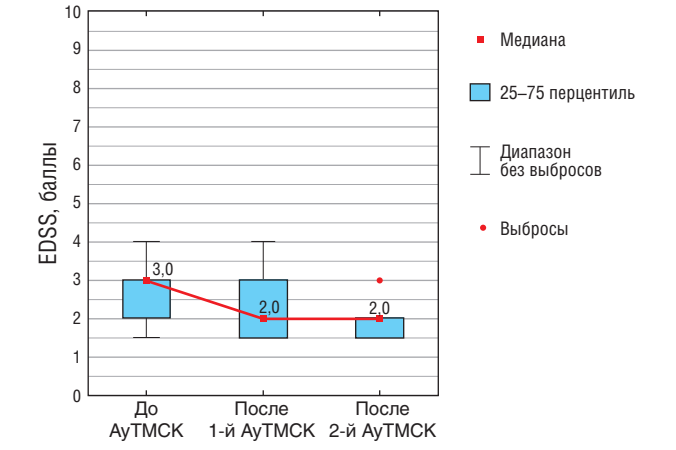


Рис. 1. Динамика выраженности инвалидизации больных РС после курсовой АуТМСК (n=7)

Таблица 2. Количество активных очагов демиелинизации у больных РС после однократной и повторной АуТМСК, по данным МРТ головного мозга

Группа	Количество пациентов	Активные очаги	
		Количество очагов уменьшилось	Количество очагов без динамики
Однократная АуТМСК, абс. (%)	12	4 (33,3)	8 (66,7)
Повторная АуТМСК, абс. (%)	7	4 (57,1)	3 (42,9)
Всего, абс. (%)	19	8 (42,1)	11 (57,9)

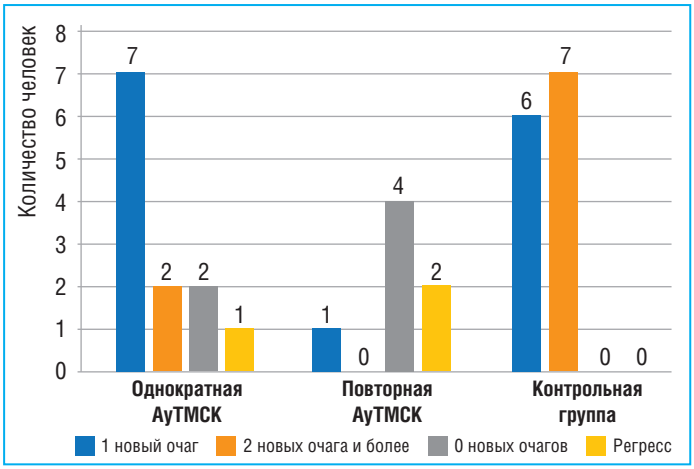


Рис. 2. Количество новых очагов демиелинизации, по данным МРТ головного мозга, у больных РС после однократной АуТМСК (n=12), курсовой АуТМСК (n=7) и пациентов группы сравнения (n=13)

СНВС (T=2,85, p=0,004). Сравнение динамики данного показателя у пациентов с однократной и повторной трансплантацией выявило, что более значительное его нарастание наблюдалось в группе с курсовой АуТМСК (рис. 3). Достоверное увеличение толщины СНВС было установлено в группе с повторной трансплантацией (T=2,37, p=0,017), в то время как у больных РС с однократной АуТМСК этот показатель существенно не изменился по сравнению с предтрансплантационным уровнем (T=1,21, p=0,230).

Отдаленные последствия АуТМСК у больных РС

Среднее значение EDSS на этапе скрининга в группе больных после однократной трансплантации составляло 2,5 (2,0–3,0) балла, после повторной реинфузии МСК — 3,0 (2,0–3,0), в группе сравнения — 2,5 (2,5–3,5) балла. За 2-летний период наблюдения среди пациентов, проходивших АуТМСК, среднее значение EDSS увеличилось на 0,25 балла. В то же время статистически значимого нарастания неврологического дефицита за указанный период времени в этой группе не выявлено (T=1,47, p=0,14). У пациентов, получавших симптоматическое лечение, отмечалось более значительное, чем в исследуемых группах, нарастание среднего значения EDSS на 1 балл, выраженность инвалидизации по EDSS достоверно увеличилась (T=2,67, p=0,008) до 3,75 (3,5–4,5) балла (рис. 4).

В группе сравнения относительный риск нарастания выраженности инвалидизации более чем на 0,5 балла по шкале EDSS в 1,83 раза (95% ДИ 0,92–3,82) превосходил таковой у пациентов после АуТМСК. Абсолютное снижение риска ухудшения неврологического статуса в условиях применения АуТМСК составило 41,7% (95% ДИ 4,8–78,6%).

В результате нейровизуализации были получены следующие данные. В группе пациентов с РС, которым выполнялась АуТМСК, количество активных очагов демиелинизации было достоверно меньше (χ^2=7,2, p=0,0073), чем в группе сравнения. Относительный риск возникновения активных очагов после проведения АуТМСК по сравнению с таковым при лечении по традиционным протоколам равен 0,25 (95% ДИ 0,064–0,974). Относительный шанс возникновения активных очагов после АуТМСК составил 0,63 (95% ДИ 0,006–0,644) от шансов появления таких очагов при применении симптоматической терапии. Абсолютное увеличение пользы (АУП) у пациентов исследуемой группы — 60,0% (95% ДИ 22,7–97,3%) по сравнению с больными группы сравнения. Число пациентов, которых необходимо подвергнуть лечению с использованием АуТМСК для предотвращения одного дополнительного случая возникновения активных очагов демиелинизации, составляет 2 (95% ДИ 1–4).

Технология трансплантации аутологичных МСК характеризовалась хорошей переносимостью и безопасностью. Введение трансплантата МСК не сопровождалось побочными реакциями. Осложнений в раннем и позднем посттрансплантационных периодах, а также в отдаленном периоде после АуТМСК за время наблюдения не отмечено.

Таким образом, в группе пациентов, проходивших однократную или повторную АуТМСК, имела место стабилизация либо положительная динамика неврологического статуса, в отличие от группы сравнения, где наблюдалось увеличение инвалидизации (p<0,05). У пациентов, которым осуществляли реинфузию аутологичных МСК, отмечалось снижение количества активных и новых очагов демиелинизации, а также увеличение толщины СНВС. В группе больных, получавших симптоматическое лечение, напротив, имели место увеличение числа таких очагов и снижение толщины СНВС (p<0,05).

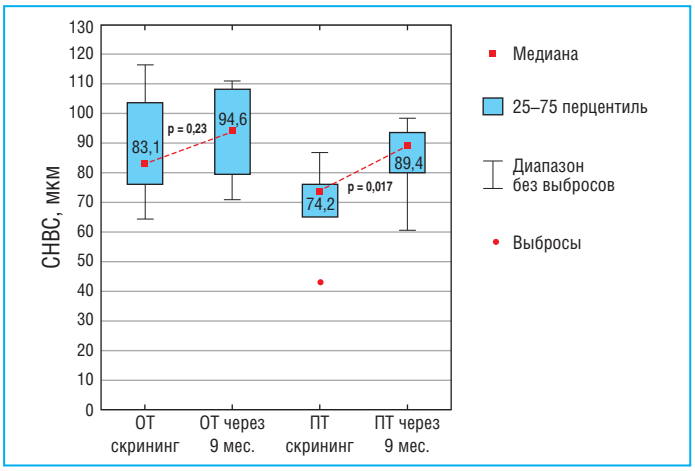


Рис. 3. Динамика толщины СНВС у больных РС после однократной трансплантации (ОТ) (n=12) и повторной трансплантации (ПТ) аутологичных МСК (n=7)

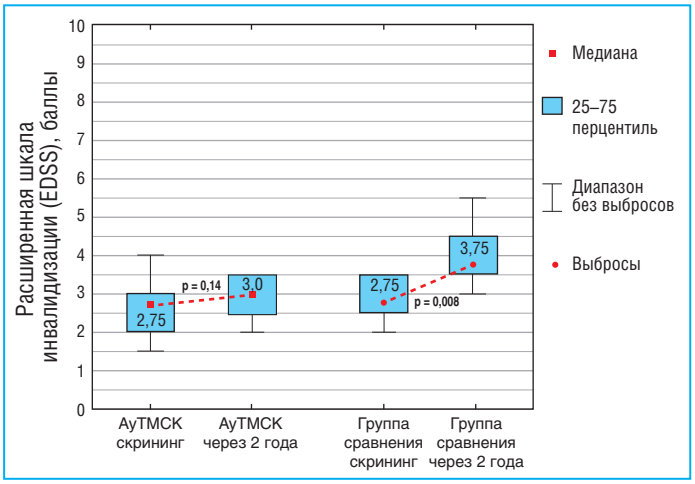


Рис. 4. Динамика выраженности инвалидизации больных РС в отдаленном периоде после АуТМСК (n=19)

Сопоставление результатов однократной и повторной АуТМСК выявило более высокую эффективность курсовой реинфузии МСК. Это выразилось в снижении уровня инвалидизации у пациентов с РС после повторной трансплантации (T=2,02, p=0,04), в то время как у больных, прошедших однократную АуТМСК, значимых изменений шкалы EDSS не отмечено (T=0,37, p=0,710). У пациентов, которым проводилась повторная реинфузия аутологичных МСК, имело место более значительное снижение количества очагов, накапливающих парамагнетик (гадодиамид), чем у пациентов с однократной АуТМСК: соответственно 57,1 и 33,3%. Кроме того, повторная реинфузия аутологичных МСК уменьшала частоту появления новых очагов демиелинизации. Толщина СНВС после курсовой АуТМСК статистически значимо нарастала (T=2,37, p=0,017), вместе с тем в группе пациентов, которым она проводилась однократно, наблюдалась стабилизация данного параметра (T=1,21, p=0,230). Вышеуказанные результаты, а также тот факт, что антипролиферативное действие МСК (т. е. их способность снижать уровень пролиферации активированных Т-лимфоцитов на специфические антигены, согласно данным имму-

нологических исследований) в полной мере развивается к 9–12-му мес. после их введения [12], позволяют рассматривать этот временной интервал как оптимальный для осуществления повторных реинфузий.

Отдаленные последствия АуТМСК указывают на достаточно длительный эффект реинфузии аутологичных МСК. Это проявляется в отсутствии статистически значимого нарастания выраженности инвалидизации за 2-летний период мониторинга (T=1,47, p=0,14). Кроме того, оценка ряда параметров доказательной медицины также свидетельствует о продолжительном эффекте АуТМСК. Так, абсолютное снижение риска ухудшения неврологического статуса при применении АуТМСК за указанный период наблюдения составило 41,7% (95% ДИ 4,8–78,6%), относительный риск возникновения активных очагов после проведения трансплантации по сравнению с таковым после симптоматической терапии оказался равен 0,250 (95% ДИ 0,064–0,974); АУП у пациентов, прошедших реинфузию МСК, относительно группы сравнения составило 60,0% (95% ДИ 22,7–97,3%).

М.М. Одинак и соавт. вводили аутологичные МСК 8 пациентам с РС путем внутривенной инфузии в дозе $2{,}0\times10^6$/кг массы тела повторно с интервалом 30 дней на протяжении 4–8 мес. Через 12 мес. после АуТМСК у 6 (75,0%) из 8 больных отмечалось снижение выраженности инвалидизации по EDSS (на 0,5–1,0 балла) с полным отсутствием признаков прогрессирования заболевания [13]. Таким образом, результаты данного исследования также свидетельствуют о стабилизации либо снижении неврологического дефицита при применении повторной АуТМСК.

В исследовании A. Uccelli et al. АуТМСК была выполнена 15 пациентам с РС, а также 19 пациентам с боковым амиотрофическим склерозом [14]. МСК в количестве $2{,}5\times10^6$/кг массы тела были трансплантированы интратекально (n=34) и внутривенно (n=14). Причем в 9 случаях они маркировались суперпарамагнетиком (оксидом железа). Максимальный посттрансплантационный период составил 25 мес.

Среднее значение выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS после АуТМСК снизилось с 6,7 до 5,9 балла. Признаков клинической или нейрорадиологической активности заболевания не обнаружено. МРТ головного и спинного мозга с использованием парамагнетика выявила наличие МСК в головном мозге (преимущественно в перивентрикулярных отделах), нервных корешках и спинном мозге.

Таким образом, исследование продемонстрировало эффективность АуТМСК у пациентов с РС, а также доказало способность МСК мигрировать в ЦНС. Вместе с тем интратекальное введение МСК не показало своих преимуществ в клинической эффективности по сравнению с внутривенной реинфузией. Кроме того, из пациентов, которые получали МСК интратекально, у 21 отмечались побочные явления в виде преходящей лихорадки, у 15 пациентов — головная боль, в то время как внутривенное введение МСК не приводило к подобного рода побочным эффектам.

В открытом сравнительном исследовании, в котором 24 пациентам с РС (10 — с РРРС, 14 — с вторично-прогредиентным РС) проводили реинфузию аутологичных МСК в средней дозе $1{,}9\times10^6$/кг с последующим наблюдением в течение 2 лет, были получены следующие результаты [15]. После трансплантации не отмечено активных либо новых очагов демиелинизации, по данным МРТ. За время наблюдения у 18 (75%) пациентов не было рецидивов, 3 (12,5%) пациента имели 1 обострение, а 3 (12,5%) пациента — 2 рецидива. За исключением одного случая экзацербация отмечалась только у пациентов с РРРС.

Следовательно, результаты этого исследования согласуются с нашими данными в отношении подавления активности процесса демиелинизации после реинфузии МСК в течение длительного периода наблюдения (2 года). В то же время неожиданным и требующим дополнительного анализа является лучший результат АуТМСК при вторично-прогредиентном РС по сравнению с таковым при РРРС.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что АуТМСК представляет собой безопасный и эффективный метод лечения РС. Продолжительность терапевтического действия МСК достигала 2 лет. Полученные результаты указывают на клиническую эффективность АуТМСК и целесообразность использования курсового введения аутологичных МСК пациентам с РС.

Выводы

1. АуТМСК у пациентов с РС позволяет достичь стабилизации либо положительной динамики неврологического статуса, нейровизуализационных данных, а также увеличения толщины СНВС в течение 2 лет после трансплантации.
2. Курсовая трансплантация аутологичных МСК является более эффективной, чем однократная. Повторная реинфузия МСК должна проводиться через 9–12 мес. после их первого введения.
3. Внутривенный способ введения МСК позволяет достичь системного эффекта от введения МСК и при этом избегнуть побочных действий.
4. Для проведения клеточной терапии РС аутологичные МСК должны использоваться в дозе 1×10^6/кг веса и более.

Литература

1. Muraro P.A., Martin R., Mancardi G.L. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology. 2017;13:391–405.
2. Figueroa F.E., Carrian F., Villanueva S., Khoury M. Mesenchymal stem cell treatment for autoimmune diseases: a critical review. Biol. Res. 2012;45(3):269–277.
3. Cohen J.A. Mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2013;333(1–2):43–49.
4. Darlington P.J., Boivin M.N., Bar-Or A. Harnessing the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. Expert Rev. Neurother. 2011;11(9):1295–1303.
5. Payne N., Sun G., McDonald C. et al. Distinct immunomodulatory and migratory mechanisms underpin the therapeutic potential of human mesenchymal stem cells in autoimmune demyelination. Cell. Transplant. 2013;22(8):1409–1425.
6. Федулов А.С., Борисов А.В., Московских Ю.В. и др. Аутологичная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток как метод модификации клинического течения рассеянного склероза. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2016;4:516–522. [Fedulov A.S., Borisov A.V., Moskovskikh Yu.V. et al. Autologous transplantation of mesenchymal stem cells as a method of modifying the clinical course of multiple sclerosis. Neurology and neurosurgery. Eastern Europe. 2016;4:516–522 (in Russ.)].
7. Федулов А.С., Борисов А.В., Зафранская М.М. и др. Применение аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при рецидивирующе-ремиттирующей форме рассеянного склероза. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2017;2:297–307. [Fedulov A.S., Borisov A.V., Zafranskaya M.M. et al. The use of autologous transplantation of mesenchymal stem cells in the relapsing-remitting form of multiple sclerosis. Neurology and neurosurgery. Eastern Europe. 2017;2:297–307 (in Russ.)].
8. Cipriani P., Carubbi F., Liakouli V. et al. Stem cells in autoimmune diseases: Implications for pathogenesis and future trends in therapy. Autoimmun. Rev. 2013;12(7):709–716.
9. Ren G., Chen X., Dong F. et al. Concise review: mesenchymal stem cells and translational medicine: emerging issues. Stem Cells Transl. Med. 2012;1(1):51–58.

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

Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии

Д.м.н. Е.С. Акарачкова[1], д.м.н. А.Р. Артеменко[2], А.А. Беляев[3], к.м.н. Л.Р. Кадырова[4], К.С. Керимова[5], к.м.н. О.В. Котова[1,6], к.м.н. Д.И. Лебедева[7], к.м.н. А.С. Орлова[2], к.м.н. И.А. Радченко[8], к.м.н. О.В. Рябоконь[9], Е.В. Травникова[10], Е.В. Царева[11], О.Н. Яковлев[12]

[1] АНО «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств», Москва
[2] ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
[3] ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва
[4] КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань
[5] ООО «МедиСПА», Москва
[6] ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва
[7] ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России
[8] ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
[9] РАНХиГС, Москва
[10] ООО «Унисон», Москва
[11] ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва
[12] Психотерапевтическая амбулатория, Трир, Германия

РЕЗЮМЕ

Более 70 лет в медицине используется термин «стресс». Его автор Ганс Селье определил стресс как «неспецифическую реакцию организма на любую потребность». Стресс представляет собой реакцию на воздействие любого фактора, способного угрожать гомеостазу организма. Эти реальные или предполагаемые угрозы называются стрессорами и представляют собой длинный список потенциально неблагоприятных факторов, которые могут быть как эмоциональными, так и физическими. Стрессоры вызывают в центральной нервной системе комплекс реакций, цель которых восстановить или сохранить гомеостаз. Однако стресс и значимые жизненные события невозможно рассматривать отдельно от человека и имеющихся у него заболеваний. В статье рассматриваются взаимосвязь стресса и артериальной гипертензии и их влияние на головной мозг, который в таких условиях не способен обеспечить адекватную адаптацию. Отмечается необходимость применения комплексной гипотензивной и сосудистой ноотропной терапии с целью обеспечить головной мозг необходимым уровнем метаболической активности для создания адаптационного резерва и повышения стрессоустойчивости. Это, в свою очередь, позволяет создать условия для реализации профилактических мероприятий, которые, как правило, из-за общности патогенетических механизмов совпадают при стрессе и артериальной гипертензии. Отдельное внимание уделяется основам профилактики стресса и артериальной гипертензии, которые приемлемы в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: *стресс, гипертензия, стрессоустойчивость, нейропластичность, головной мозг, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, симпатическая нервная система, Церетон, Нейпилепт, Нейрокс.*

Для цитирования: *Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):59–64.*

ABSTRACT

Brain as a target of stress and hypertension

E.S. Akarachkova[1], A.R. Artemenko[2], A.A. Beliaev[3], L.R. Kadyrova[4], K.S. Kerimova[5], O.V. Kotova[1,6], D.I. Lebedeva[7], A.S. Orlova[2], I.A. Radchenko[8], O.V. Riabokon[9], E.V. Travnikova[10], E.V. Tsareva[11], O.N. Iakovlev[12]

[1]International Association for the Study and Effective Control of the Stress and Related Disorders, Moscow
[2]Sechenov University, Moscow
[3]N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of First Aid, Moscow
[4]Kazan State Medical Academy, the branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
[5]MediSPA LLC, Moscow
[6]National Medical Research Center of Cardiology, Moscow
[7]Tyumen State Medical University
[8]National Medical and Surgical Center Named after N.I. Pirogov, Moscow
[9]The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow
[10]Unison LLC, Moscow
[11]Russian State Social University, Moscow
[12]Psychotherapy Outpatient Clinic at the University of Trier, Germany

The term "stress" has been used for more than 70 years. Its author, Hans Selye, defined stress as "a non-specific body reaction to any need". Stress is a reaction to any factor impact that can threaten the body homeostasis. These genuine or perceived threats are called "stressors" — they represent a long list of potentially adverse factors that can be both emotional and physical. Stressors cause a reaction complex in the

central nervous system, the purpose of which is to restore or maintain homeostasis. However, stress and significant life events cannot be considered separately from human and his existing history. The article deals with the association of stress and arterial hypertension and their impact on the brain, which is not able to provide adequate adaptation in such conditions. The article also discusses the need for the complex hypotensive and vascular nootropic therapy use to provide the brain with the necessary level of metabolic activity, thus, to create an adaptive reserve and increase stress resistance. This, in turn, allows creating conditions for the preventive measures implementation, which, as a rule, coincide with stress and hypertension due to the common pathogenetic mechanisms. Special attention is paid to the basics of stress and hypertension prevention, which are acceptable in real clinical practice.

Keywords: *stress, hypertension, stress resistance, neuroplasticity, brain, hypothalamic pituitary adrenal axis, sympathetic nervous system, Cereton, Neipilept, Neurox.*

For citation: *Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Beliaev A.A. et al. Brain as a target of stress and hypertension. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):59–64.*

Головной мозг, играя ключевую роль в нервной регуляции, запускает ответную реакцию организма на стресс, процессы преодоления, адаптации и восстановления. Мозг определяет, что угрожает и, следовательно, что вызывает стресс у человека. Субъективное восприятие стресса в сочетании с индивидуальными (генетическими, биологическими, психологическими) различиями в поведении может приводить к развитию негативных психологических, соматических и поведенческих последствий стресса. Структуры мозга — гиппокамп, миндалина и области префронтальной коры обеспечивают системный нейроэндокринный ответ, который проявляется в изменении активности симпатической и эндокринной систем, тем самым регулируя физиологические и поведенческие стрессовые процессы. Последние могут быть адаптивными в краткосрочной и дезадаптивными в долгосрочной перспективе [1].

Представление о том, что стрессы могут влиять на физическое здоровье, отнюдь не ново. Хорошо изучена связь между мозгом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), риск которых при стрессах повышается в 4 раза [2].

Установлено, что при интенсивном, затяжном или часто возникающем стрессе физиологически нормальные кардиоваскулярные ответы на стрессор становятся анормальными [3]. Это оказывает влияние как на состояние сердечно-сосудистой системы, так и на состояние самого мозга.

Во-первых, нарушение баланса вегетативной регуляции с повышением активности симпатической нервной системы создает предпосылки для артериальной гипертензии и последующего поражения органов-мишеней. Во-вторых, у пациентов с гипертонической болезнью присутствуют стрессовые биомаркеры [4]. В-третьих, корреляция между мозгом и артериальной гипертензией очень тесная. Через гипоталамус мозг может быстро адаптировать уровень артериального давления для поддержания мозгового кровотока. Острое повышение артериального давления, если оно превышает возможности ауторегуляции, требует срочного вмешательства для уменьшения неврологических проблем, таких как энцефалопатия. В хронических ситуациях артериальная гипертензия является частой причиной инсульта, сосудистой деменции, усугубляет нейродегенеративные процессы в мозге [5].

Нейроэндокринные и поведенческие изменения, сопровождающие реакцию на стресс, влияют не только на сердечно-сосудистую систему, но и на гомеостаз всего организма, в т. ч. гомеостаз нейронов. Медиаторы нейроэндокринного стрессового ответа (адренокортикотропный гормон, кортизол, норадреналин и др.), если они повышены многократно или хронически, оказывают прямое пагубное воздействие на мозг, нарушая метаболизм, пластичность и выживаемость нейронов. Хронический стресс негативно влияет также на клетки микроглии, особенно астроциты (клетки микроглии, обеспечивающие питание и физическую поддержку нейронам, выделяют нейромедиаторы аденозинтрифосфат (АТФ), гамма-аминомасляную кислоту, серин и др., т. е. напрямую участвуют в процессе передачи и обработки информации в нервной ткани) [6].

Индуцированные стрессом гормональные и поведенческие реакции участвуют в развитии гипертензии, атеросклероза, инсулинорезистентности и других периферических нарушений, которые усугубляют имеющиеся нейропатологические процессы. В свою очередь, изменения нейропластичности могут повлиять на восприятие, адаптацию и устойчивость к стрессу [7].

При гипертензии могут наблюдаться различные нарушения церебральной микроциркуляции начиная от функциональных изменений, влияющих на вазомоторную функцию и изменяющих кровоток, до полного морфологического повреждения, например в результате тромбоза [8].

Последующий критический глобальный или регионарный дефицит церебральной перфузии вызывает подавление активности мозга и когнитивной функции [9].

Кроме того, нарушение функции эндотелия под влиянием медиаторов воспаления приводит к повреждению сосудистой стенки, в результате чего снижается функциональность микроциркуляторного русла, развивается ишемия клеток, а длительное воздействие медиаторов воспаления приводит к необратимому повреждению нейронов [10].

Диффузное повреждение белого вещества (лейкоареоз) также связано с высоким систолическим артериальным давлением, характеризуется снижением плотности белого вещества, что приводит к нарушению когнитивного функционирования [11].

Важную роль в патофизиологии гипертензии играют нарушения микроциркуляции, поскольку в первую очередь мелкие артерии и артериолы определяют периферическое сопротивление. Структурные изменения на этом уровне поддерживают хроническую гипоксию мозга из-за нарушения функции сосудов. В итоге гипертензия оказывает множественные негативные воздействия на сосудистую сеть, нарушает ауторегуляцию мозгового кровотока, что ведет к поражению серого и белого вещества головного мозга [12].

Изменения при стрессе оказывают влияние на мозг, делают его уязвимым. И уже сами структуры мозга, которые определяют ответные реакции, становятся мишенями для стресса, подвергаются дезадаптивному влиянию на кору, гиппокамп, гипоталамус, миндалину, а также на реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с последующим нарушением работы вегетативной и нейроэндокринной систем [1]. В итоге истощается адаптивный резерв и снижается стрессоустойчивость.

Подобные проявления наблюдаются у лиц любого возраста в состоянии хронического стресса. У пациентов с ко-

морбидными соматическими расстройствами, в т. ч. ССЗ, при которых облигатно страдает головной мозг, процессы адаптации к стрессу нарушены. Таким образом, и стресс, и гипертензия оказывают мощное влияние на строение и функционирование головного мозга, одна из важных функций которого — поддержание гомеостаза при стрессе. В этой связи мозг становится ключевой мишенью терапии, призванной повысить его стрессоустойчивость и обеспечить необходимым ресурсом для адекватной реакции на влияние стрессоров [13].

Следует отметить, что базовое антигипертензивное лечение снижает риск развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции, но не позволяет обратить вспять уже развившуюся когнитивную дисфункцию, связанную с гипертензией [14].

Для этих пациентов актуально сочетание гипотензивной и нейропротективной терапии. Последняя направлена на сохранение нейронов и улучшение их функций. На протяжении нескольких десятилетий нейрометаболические стимуляторы, препараты с антиоксидантным, холинергическим и глутаматергическим действием, первоначально предложенные для лечения болезни Альцгеймера, демонстрируют высокую эффективность и при хронической недостаточности мозгового кровообращения. Например, показано, что холина альфосцерат (Церетон®) проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и метаболизируется с образованием двух метаболитов: холина (предшественника ацетилхолина) и глицерофосфата (предшественника фосфатидилхолина, входящего в состав фосфолипидов мембран нейронов), что способствует нейропротекции и восстановлению структуры и функции синаптической сети, оказывает положительное влияние на познавательные и поведенческие реакции больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Холина альфосцерат стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях, улучшает синаптическую передачу, функцию рецепторов [15].

Длительная терапия холина альфосцератом позволяет добиться значительного улучшения когнитивных и поведенческих функций, уменьшения депрессивных и астенических расстройств, что повышает приверженность лечению и эффективность других стрессопротективных методов. Эффективность отечественного воспроизведенного холина альфосцерата (Церетон®) подтверждена в ходе клинических исследований у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями различной степени выраженности. В исследовании Т.Н. Батышевой и соавт. (2009) на фоне терапии пациенты сообщали о появлении «ощущения легкости, ясности в голове», «облегчения процессов запоминания», «повышения умственной работоспособности»; 39,4% пациентов оценивали улучшение состояния как «значительное», 36,7% — как «умеренное». Результаты самонаблюдения больных соотносились с объективизированными данными психометрической оценки их состояния. Указанная динамика выражалась в увеличении показателя по визуальной аналоговой шкале состояния на 9,85 пункта по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$). Прирост показателей по шкале MMSE составлял в среднем 1,5 балла ($p<0,05$). Кроме того, согласно шкале общего клинического впечатления «значительное улучшение» состояния отмечалось у 32,6% больных, «умеренное» — у 30,4% пациентов [16].

В исследовании С.А. Гавриловой была произведена оценка эффективности и безопасности терапии Церетоном лиц с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа, получавших Церетон® в капсулах по 400 мг 3 раза в день (1200 мг/сут). Продолжительность курса терапии составляла 90 дней. У большинства пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа было выявлено резкое повышение содержания фосфатидилхолина в плазме крови и увеличение экспрессии гена кислой сфингомиелиназы после лечения Церетоном [17].

По данным Н.В. Пизовой, на состояние пациентов, получавших Церетон® в дозе 1000 мг в 200 мл физиологического раствора в течение 15 дней, затем амбулаторно в дозе 400 мг (1 капсула) 3 р./сут в течение 3 мес. в стационаре, препарат оказывал выраженное положительное воздействие, в т. ч. снижал умеренные когнитивные расстройства. Средний возраст пациентов составлял 53,8±1,3 года. Субъективно этот эффект пациенты ощущали с 5–6-го дня терапии, а с 15-го дня он становился более заметным и стабильным. По окончании полного курса лечения отмечалось уменьшение тревожно-депрессивных симптомов. Отмечено положительное влияние на комплекс клинических проявлений с достоверным улучшением памяти, концентрации внимания, гибкости мышления и умственной работоспособности. В результате тестирования больных по всем показателям опросника SF-36 все параметры качества жизни были существенно выше у пациентов на момент окончания исследования по сравнению с днем включения; средний балл общего показателя качества жизни был выше 50 [18]. При парентеральном приеме (10 мг/кг) препарат преимущественно накапливается в мозге, легких и печени, абсорбируется на 88%. Холина альфосцерат легко проникает через ГЭБ (при пероральном приеме концентрация в мозге составляет 45% от таковой в плазме), 85% препарата экскретируется легкими в виде диоксида углерода, остальное количество (15%) выводится почками и через кишечник [15].

В начале курса лечения Церетон® можно использовать в/в или в/м по 1000 мг/сут в течение 10–15 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием в оптимальной суточной дозе 1200 мг (по 400 мг 3 р./сут). Продолжительность лечения может варьировать от 3 до 6 мес. [19].

Среди нейротрофических препаратов определенное место занимает предшественник холина — цитиколин (Нейпилепт®), влияющий на восстановление когнитивных функций, что важно для адекватной субъективной оценки стресса и стрессоустойчивости мозга. Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин), естественное производное нуклеотидов, представляет собой сложную органическую молекулу, которая функционирует в качестве промежуточного соединения в процессе биосинтеза фосфолипидов клеточной мембраны. Он способен включаться в защиту мозга за счет стабилизации клеточных мембран и снижения образования свободных радикалов. В ряде исследований показана эффективность его применения при ишемическом инсульте и хронической ишемии мозга. Исследование IDEALE (2013 г.) было посвящено оценке эффективности цитиколина в длительной терапии сосудистых умеренных когнитивных расстройств у пожилых пациентов. 349 пациентам с умеренными когнитивными расстройствами преимущественно сосудистого генеза назначали 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 препаратом отмечалась положительная динамика

когнитивных функций при их оценке по шкале MMSE (улучшение через 9 мес. в среднем на 0,5 балла), в группе плацебо отмечалось прогрессирование когнитивных нарушений (ухудшение через 9 мес. 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 умеренными когнитивными расстройствами [20].

Нейпилепт® производится из японской субстанции в виде раствора для в/в и в/м введения (125 и 250 мг/мл), а также для приема внутрь во флаконах по 30 и 100 мл [19, 21]. В многоцентровом сравнительном исследовании с участием 152 пациентов подтверждена терапевтическая эквивалентность препарата оригинальному цитиколину в терапии ишемического инсульта [22].

Ведущие специалисты кафедры неврологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, разработали и предложили алгоритм превентивной терапии неврологических проявлений хронической ишемии мозга врачом общей практики (рис. 1) [19].

Стресс рассматривают как фактор риска, усугубляющий течение многих заболеваний. В современном мире артериальная гипертензия рассматривается как хроническое неинфекционное заболевание, к которому применима та же лечебно-профилактическая тактика комбинированной комплексной терапии, дополненная модификацией поведения, что и при ведении пациентов со стрессом [23]. Цель такого лечения — вернуть организму нарушенное равновесие со средой, восстановить гомеостаз, повысить стрессоустойчивость, создать адаптационный резерв, обеспечить адекватный нейроэндокринный ответ и не дать развиться дистрессу. Достигается это повышением уже имеющихся у пациента естественных (базовых) охранительных механизмов и приспособительных (адаптационных) возможностей.

Первоначально предпочтительно воздействие на стрессовые факторы, которым человек подвергается и которые оказывают прямое и опосредованное влияние на мозг. Самое важное — выявить и постараться ликвидировать причины стресса. Далее применяется комплекс поведенческих, психотерапевтических и медикаментозных методов, а также рекомендуются меры по нормализации биологических ритмов, физической активности, питания, что в итоге способствует повышению уровня самоконтроля и формированию и/или улучшению навыков преодоления стресса (копинг-стратегии) [3].

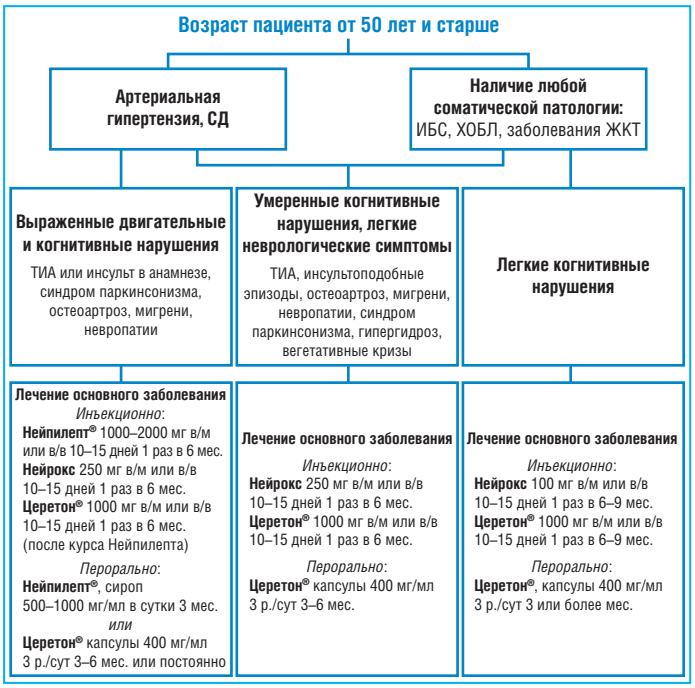


Рис. 1. Алгоритм превентивной терапии неврологических проявлений хронической ишемии мозга врачом общей практики

Профилактика стресса в зависимости от типа личности

Отдельного внимания заслуживают вопросы профилактики стресса в связи с определенными типами поведения. Поведение типа А — это индивидуальная особенность, заключающаяся в уязвимости перед стрессом. В 1860 г. голландский кардиолог T. von Dusch впервые выявил, что избыточно интенсивная работа является фактором сердечно-сосудистого риска, который непосредственно зависит от стресса [24]. Гораздо позже, в 1959 г., американские кардиологи Meyer Friedman и Ray Rosenman описали тип поведения, который расценили как потенциальный фактор риска ССЗ. Более чем восьмилетнее наблюдение за здоровыми мужчинами в возрасте от 35 до 59 лет показало, что поведение типа А удваивает риск ишемической болезни сердца у здоровых людей [25]. В настоящее время считается, что поведение типа А — это социальная форма привычного поведения, которая вызвана стрессом, индивидуальные особенности, негативно влияющие на стрессовый ответ. Ключевые характеристики этого поведенческого типа: ориентированность на лидерство, повышенная напряженность в условиях срочности (неотложности, экстренности), стремление к накопительству, чувство незащищенности, перфекционизм, агрессия и враждебность.

Противоположный тип поведения (тип поведения В) создает защиту против расстройств, связанных со стрессом. Люди с типом поведения В чередуют работу и отдых, им не свойственно состояние эмоционального напряжения, они расслаблены, неторопливы. Их речь и жесты мягче и спокойнее. Все это, однако, совсем не означает, что они ленивы, пассивны в отношении своих обязанностей и работают неэффективно.

Чтобы модифицировать поведение типа А, человека необходимо обучить новому поведению с развитием самоконтроля. Контроль гнева и враждебности — это ключевой навык для людей с данным типом поведения. Поэтому им рекомендуется больше общаться с их «поведенческими антиподами» — личностями типа В, которые помогают успокоиться, а также способны критически оценить ситуацию, прежде чем реагировать на нее.

Пошаговые рекомендации по изменению поведения у личностей типа А:

Шаг 1. Спросите себя: «Почему я все время спешу?».

Бывают случаи, когда пребывание в цейтноте оправданно. Если это не так, успокойтесь и не торопитесь.

Шаг 2. Охладите свой гнев.

Шаг 3. Прежде чем взорваться в порыве гнева, сделайте шаг назад и глубоко подышите.

Шаг 4. Участвуйте в неконкурентной деятельности.

В последние годы стали выделять тип D-личности — дистресс-личности с выраженным профилем уязвимости от психологического стресса и последующими нарушениями в психическом и физическом здоровье. Это люди, склонные к тревоге и депрессии, но при этом они не делят-

ся своими эмоциями, их социальные контакты ограничены (в силу страха быть непонятыми) и социальная поддержка недостаточна. Тип D-личности сам по себе не является патологическим, скорее, это нормальный вариант личности со стабильным состоянием в течение длительного периода времени [26]. Вместе с тем эти люди характеризуются широким спектром негативных эмоций и социальной изоляцией, что неблагоприятно сказывается на течении коморбидных соматических заболеваний, и в первую очередь сердечно-сосудистых [27]. У этого типа людей низкая приверженность лечению [28]. Также установлено, что в их крови воспалительные маркеры представлены в концентрациях выше средних в популяции [29]. Пациенты с типом личности D имеют двукратно повышенный риск смертности и нефатального инфаркта миокарда [30, 31].

Профилактические меры для личностей типа D — это в первую очередь определение индивидуально значимой социальной поддержки. Уверенные в себе люди взаимодействуют, выстраивают и поддерживают благоприятные отношения с другими людьми. Чтобы помочь человеку выстроить и поддержать позитивные социальные отношения, можно рекомендовать следующие правила:

1) быть честным и внимательным со своим окружением;
2) быть готовым извиниться, когда это необходимо;
3) ценить то, что вы получаете от отношений;
4) отдавать и делиться охотно;
5) быть внимательным к идеям, мыслям и чувствам других людей.

Эмоциональной разрядке часто препятствуют социальные барьеры. Поэтому можно рекомендовать три безопасные техники адекватного выхода эмоций.

1. Личные дневники, которые обеспечивают конфиденциальность, должны использоваться по собственному усмотрению и для их реализации всего лишь потребуется:
– найти тихое уединенное место, в котором будет комфортно писать;
– использовать записную книжку или компьютер, которые могут обеспечить безопасность и недоступность информации для других;
– выбрать стрессовое переживание или событие из настоящего или прошлого и написать об этом переживании.
2. Выражение эмоций в беседе с людьми, с которыми вас связывают доверительные отношения. Это, возможно, одно из самых конструктивных средств решения конкретных стрессовых проблем.
3. Позволить себе плач, смех, крик в соответствующей обстановке, где эмоции могут быть беспрепятственно и естественно выражены.

Регулярная физическая активность

Регулярная физическая активность позволяет снять напряжение, повысить адаптацию и стрессоустойчивость. Рекомендуется поддерживать надлежащие уровни физической активности на протяжении всей жизни. Общие рекомендации ВОЗ: не менее 30 мин умеренно интенсивной физической активности (особенно полезны аэробные упражнения: бег трусцой, быстрая ходьба, езда на велосипеде или гребля) 5 раз в неделю [32].

Занятия должны проводиться под контролем сердечного ритма с помощью нагрудного или запястного кардиодатчика на кардиотренажере (беговой дорожке, велотренажере, эллипсе, степпере или гребном тренажере) или фитнес-трекере. Тренировки проводятся под контролем ЧСС и в целевых зонах пульса с адекватным повышением частоты дыхания и метаболизма. Аэробный кардиотренинг способствует:

– урежению ЧСС в покое до 23%, тем самым снижается нагрузка на сердце и сосуды;
– увеличению ударного объема;
– снижению уровня катехоламинов в покое;
– сбалансированному взаимодействию между симпатической и парасимпатической нервными системами;
– более быстрому восстановлению после стрессовых событий [33].

Сон и биоритмы

Любому человеку нужно спать столько часов, сколько требуется организму (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендуемая длительность сна в зависимости от возраста [34]

Возраст	Рекомендуемая длительность, ч	Максимум и минимум, ч
18–25 лет	7–9	10–11 и 6
26–64 года	7–9	10 и 6
Старше 65 лет	7–8	9 и 5–6

Стрессы часто приводят к нарушению сна. Даже после краткосрочного стресса, ставшего причиной плохого сна в течение нескольких ночей, человек может сосредоточить свое внимание на неспособности спать, тем самым закрепляя проблему. Тревога также сопровождается нарушением сна, переходящим в хроническую форму, особенно у женщин. На фоне тревожности нарушается засыпание, до 50% тревожных людей отмечают ранние пробуждения. В дневное время отмечается эмоциональная лабильность, раздражительность. Нарушение сна связано с повышенной активностью симпатической нервной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, метаболическими эффектами, изменением циркадных ритмов и провоспалительными реакциями. Даже у здоровых взрослых краткосрочные последствия нарушения сна включают повышенную чувствительность к стрессу, эмоциональную лабильность, а также когнитивные нарушения, нарушения памяти и работоспособности. Долгосрочные последствия нарушения сна у здоровых людей включают гипертензию, дислипидемию, ССЗ, избыточный вес, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и колоректальный рак [35].

В основе всех рекомендаций лежит необходимость лечить основное заболевание и соблюдать гигиену сна, чтобы приучиться к засыпанию и пробуждению в установленное время и обеспечить непрерывность ночного сна. Для нормализации сна в первую очередь необходимо соблюдать гигиену сна:

– ложиться спать и вставать в одно и то же время (в т. ч. с помощью будильника). Также важно по выходным дням избегать отклонения от оптимального времени пробуждения более чем на 2 ч;
– не ложиться спать в рассерженном состоянии;
– выработать определенный ритуал засыпания (например, прогулка перед сном, теплая ванна);
– использовать водные процедуры перед сном (например, теплый душ) до ощущения легкого мышечного

расслабления. Использование контрастных водных процедур, излишне горячих или холодных ванн не рекомендуется;
– использовать кровать только для сна, а не для того, чтобы есть, читать, лежать;
– не наедаться на ночь;
– не следует перед сном в качестве отдыха играть в компьютерные игры, пользоваться гаджетами, т. к. это оказывает возбуждающее действие;
– уменьшить стрессовые ситуации, умственную нагрузку, особенно в вечернее время;
– регулярно заниматься физическими упражнениями в утреннее, дневное или вечернее время, но не позднее чем за 3 ч до сна;
– если заснуть не удается, не следует себя заставлять. Нужно встать через 30–40 мин и чем-нибудь заняться до появления желания заснуть.

Питание

Постоянное ухудшение качества современной пищи, которую человек потребляет изо дня в день, негативно влияет на организм. Это влияние постоянно и гораздо мощнее снижает стрессоустойчивость по сравнению с другими факторами. Хоть питание играет косвенную роль в реакции на стресс, тем не менее правильное питание способствует улучшению общего состояния человека. Здоровые пищевые привычки уменьшают подверженность стрессу. Соотношение питательных веществ, витаминов и микроэлементов, поступающих в организм с пищей, должно быть сбалансировано. С 2016 г. для жителя России в целях профилактики стресса установлена ежедневная норма потребления: 15% белков, 18% жиров, 67% углеводов. Врач должен рекомендовать пациенту сбалансированную по зерновым (40%), овощам (25%), бобовым (20%), фруктам (10%) и продуктам животного происхождения (5%) пищу в каждый прием. Стоит учитывать, что кофеин стимулирует реакцию на стресс. Люди, употребляющие более 600 мг кофеина в день (5–6 чашек кофе), подвергаются риску стать зависимыми. Безопасным для взрослых считается ежедневное потребление кофеина менее 300 мг.

Медикаментозная поддержка

В качестве медикаментозной поддержки можно рекомендовать препараты с антиоксидантной активностью, повышающие стрессоустойчивость на клеточном и системном уровнях, что создает благоприятные условия для реализации поведенческой терапии. Примером служит этилметилгидроксипиридина сукцинат (комбинация соли эмоксипина и янтарной кислоты, препарат Нейрокс), сочетающий антиоксидантное, антигипоксическое, нейротрофическое действие на мозговой метаболизм и пластичность. Нейрокс влияет на активность перекисного окисления липидов, улучшает состояние мембранных структур клеток, увеличивает текучесть липидного бислоя, модулирует активность ряда ферментов и ионных каналов. Кроме этого, Нейрокс стимулирует митохондрии и улучшает энергетический обмен в клетке, который резко страдает при стрессе за счет истощения синтеза АТФ в митохондриях при любых стрессорных влияниях. Препарат обладает гиполипидемической активностью, снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов, тем самым нормализуя реологические свойства крови и улучшая микроциркуляцию, в частности в головном мозге. Стоит отметить, что благоприятное влияние препарата на адаптационный резерв на клеточно-тканевом уровне реализуется также и у пациентов с имеющимися сосудистыми нарушениями. Исследования, выполненные у лиц с хронической сосудистой мозговой недостаточностью, показывают, что после повторных курсов препарата улучшаются интеллектуально-мнестические функции, уменьшается тревожность, раздражительность, эмоциональная лабильность [36].

Производные янтарной кислоты обладают выраженным стрессопротективным действием, которое проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов «сон — бодрствование», нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических изменений в различных структурах головного мозга (включены в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств) [37].

В качестве протективного лечения для профилактики последствий стресса можно рекомендовать курсовой прием препарата в/м в дозе 100 мг 2 р./сут в течение 10–14 дней. Пациентам молодого возраста, пребывающим в состоянии стресса, для повышения клеточного адаптационного резерва рекомендуется назначать Нейрокс в/м в дозе 50–400 мг/сут в течение 14 дней, а пациентам пожилого возраста с легкими когнитивными нарушениями — Нейрокс® 100 мг в/м или в/в 10–15 дней 1 раз в 6–9 мес. (см. рис. 1) [19].

Заключение

Таким образом, рекомендации по повышению стрессоустойчивости и профилактике (первичной и вторичной) артериальной гипертензии в целом совпадают, что еще раз свидетельствует об общности патогенетических механизмов и участии одних и тех же структур в реализации адаптивных реакций на стресс и регуляции артериального давления. Стресс-факторы, связанные с неправильным образом жизни, курение, нерациональное питание и сидячий образ жизни увеличивают риск ССЗ. Связанные со стрессом депрессия и тревога способствуют биологическим изменениям, таким как усиленное воспаление или дисфункция эндотелия, вызывающие ССЗ. При стрессе и тревоге вегетативная дисфункция и острые сердечно-сосудистые изменения также играют важную роль. Хорошо известна недооценка психологических проблем. Понимание разрушительного воздействия психологического стресса на физическое здоровье может повысить у пациентов приверженность программам скрининга и получению своевременной психиатрической помощи [38].

Стоит отметить, что нейротрофика, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез — фундаментальные биологические процессы, естественно и постоянно протекающие в нервной системе. Несмотря на разнообразие этиологических факторов и клинических проявлений заболеваний нервной системы, патологические процессы по своим патофизиологическим механизмам во многом сходны, их итогом становится смерть клеток по типу некроза или апоптоза. Своевременное и комплексное блокирование патологических каскадов уменьшает нейрональные потери, что и является целью нейропротекции. Тонкая и своевременная стимуляция механизмов нейропластичности и естественного нейрогенеза способствует структурной и функциональной нейрорепарации, что служит залогом быстрой и успешной клинической реабилитации [39–44].

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

Реклама

Удобство ступенчатой терапии

- Ноотроп-мембранопротектор с высоким уровнем доказательности[1]
- Субстанция произведена в Японии Качество GMP
- Терапевтически эквивалентен оригинальному цитиколину

СОТЕКС

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

РУ ЛП-003817 от 31.08.2016, РУ ЛП-003116 от 29.07.2015

Информация для медицинских специалистов. Информация для врачей.

Аффективные расстройства в постинсультном периоде: клинико-психологическая реабилитация

К.м.н. А.А. Кузюкова, к.п.н. О.И. Одарущенко, профессор А.П. Рачин

ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье изложены принципы комплексной клинико-психологической реабилитации пациентов с депрессивными состояниями в постинсультном периоде с учетом современных диагностических критериев. Подчеркивается важность ранней диагностики депрессивных расстройств и их детальной верификации на основании нозологической принадлежности, а также важность персонифицированного подхода к медицинской реабилитации. Описаны показания и подходы к биологическому лечению и/или психологической коррекции.

При легких депрессивных эпизодах различной нозологической принадлежности, а также при реактивной депрессии умеренной степени медикаментозное лечение рекомендуется начинать с транквилизаторов. Как наиболее приемлемый вариант рассматривается тофизопам (Грандаксин®). Большое внимание уделяется антидепрессантам и выбору отдельных препаратов среди них. Показаны способы коррекции терапии при недостаточной эффективности назначенного антидепрессанта: увеличение дозировки, аугментация (на примере буспирона), переход на другой антидепрессант (на примере венлафаксина). Рассмотрены способы психологической реабилитации и индивидуального их применения при эмоциональных нарушениях у пациентов с депрессивными состояниями в постинсультном периоде.

Ключевые слова: *постинсультная депрессия, реабилитация при депрессии, реабилитация при инсульте, психологическая реабилитация.*

Для цитирования: *Кузюкова А.А., Одарущенко О.И., Рачин А.П. Аффективные расстройства в постинсультном периоде: клинико-психологическая реабилитация. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):66–70.*

ABSTRACT

Affective disorders after a stroke — clinical and psychological rehabilitation

A.A. Kusyukova, O.I. Odarushchenko, A.P. Rachin

National Medical Research Center for Rehabilitation and Health Resort Studies, Moscow

The article describes the comprehensive clinical and psychological rehabilitation principles of patients with depressive conditions in the post-stroke period, taking into account modern diagnostic criteria. Emphasis is made on the importance of a depressive disorder early diagnosis and its detailed verification on the basis of nosological affiliation, allowing personified medical rehabilitation. The article also presents approaches to the therapy, indications for biological treatment and/or psychological correction.

In cases of mild depressive episodes of different nosological affiliation and moderate reactive depression, conservative prevention should be started with tranquilizers where it is necessary to. Tofisopam (Grandaxin®) is considered as a viable option. Considerable attention is paid to antidepressants and approaches to the selection of their individual options. Therapy correction methods in lack of efficiency of the assigned antidepressant are described as follows: dosage increment, augmentation (for instance, buspirone), switching to another antidepressant (for example, venlafaxine). Psychological rehabilitation and individual correction methods of emotional disorders in patients with depressive conditions in the post-stroke period are considered.

Keywords: *post-stroke depression, depression rehabilitation, stroke rehabilitation, psychological rehabilitation.*

For citation: *Kusyukova A.A., Odarushchenko O.I., Rachin A.P. Affective disorders after a stroke — clinical and psychological rehabilitation. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):66–70.*

Актуальность проблемы

Инсульт представляет собой важную медицинскую, социальную и экономическую проблему. Смертность от инсульта в РФ занимает второе место после ишемической болезни сердца. По данным Национального регистра инсульта, в России ежегодно острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) переносят около 500 тыс. человек, у 35% из них наступает летальный исход, а среди выживших треть нуждаются в посторонней помощи. Каждый пятый пациент не может самостоятельно передвигаться, и лишь один из пяти возвращается к обычной жизни.

Эффективность реабилитационных мероприятий напрямую зависит от эмоционального состояния пациента. По данным М.А. Савиной (2016 г.), после перенесенного ОНМК в течение первого года частота встречаемости депрессии варьирует от 35% в остром периоде до 31,4% в конце первого года, достигая пика — 44,7% — в раннем восстановительном периоде [1]. Крупномасштабное исследование КОМПАС (2004 г.) выявило потребность в терапии депрессии у 33,1% больных с ОНМК. Депрессивное состояние неблагоприятно отражается на проведении реабилитационных мероприятий: медленнее идет восстановление, ухудшается качество жизни и увеличивается частота повторных инсультов, инфарктов, когнитивных нарушений [2]. Вышеперечисленные угрозы делают актуальным раннее распознавание депрессивной патологии для скорейшего проведения клинико-психологической

коррекции, направленной на восстановление нарушенных функций, социальных контактов и возвращение больного в общество.

Депрессивные состояния постинсультного периода различаются по срокам возникновения: в одних случаях они играют роль факторов и предшествуют развитию ОНМК, в других — развиваются вслед за инсультом как его последствие и представляют собой собственно постинсультную депрессию.

Постинсультная депрессия занимает особое место в клинической картине инсульта. Она является универсальным ответом психики больного на различные аспекты развития заболевания: сам факт заболевания; органическое поражение головного мозга; многочисленные симптомы такого поражения; социальные последствия инсульта [3].

Диагностика постинсультной депрессии

По определению ВОЗ, депрессия — это психическое расстройство, для которого характерны уныние, потеря интересов и желаний, чувство вины и низкая самооценка, нарушение сна и аппетита, усталость и плохая концентрация внимания. Указанный симптомокомплекс носит стойкий характер и сохраняется как минимум две недели.

Для диагностики депрессивного эпизода наиболее удобно пользоваться критериями МКБ-10, в которых выделяются основные и дополнительные симптомы.

Основные симптомы: 1) сниженное настроение в течение большей части дня вне зависимости от ситуации; 2) ослабление до полной утраты интересов и способности испытывать удовольствие от деятельности, которая раньше вызывала положительные эмоции; 3) уменьшение активности, повышенная утомляемость и вялость; 4) соматический синдром в тяжелых случаях — раннее утреннее пробуждение (за 2 ч и более до обычного времени подъема); 5) усиление депрессии в утренние часы; 6) заметная (объективно наблюдаемая) психомоторная заторможенность или ажитация (двигательное возбуждение); 7) снижение массы тела (на 5% и более в течение последнего месяца); 8) снижение либидо [4].

Дополнительные симптомы: 1) сниженная концентрация внимания; 2) сниженная самооценка и чувство неуверенности в себе; 3) чувство вины, самоуничижение; 4) мрачное, пессимистическое видение будущего; 5) мысли о смерти, самоубийстве или самоповреждении; 6) нарушение сна (преимущественно утреннего); 7) нарушение аппетита (как правило, снижение) [4].

В зависимости от клинических проявлений депрессивные эпизоды делятся на легкие, средние и тяжелые.

Легким депрессивным эпизодом считается наличие двух основных и двух дополнительных симптомов. При этом выполнение обычной работы и поддержание привычного уровня социальной активности становятся затруднительными, но в целом социальная активность не нарушена [4, 5].

Депрессивный эпизод средней степени характеризуется обязательным наличием двух основных и трех-четырех дополнительных симптомов; трудностями в выполнении обычной работы и поддержании обычного уровня социального функционирования [4, 5].

Тяжелый депрессивный эпизод проявляется не менее чем тремя основными, четырьмя и более дополнительными симптомами, часть которых значительно выражены. Трудовая деятельность и социальное функционирование резко ограничены или невозможны. Важно отметить, что если наблюдаются выраженная ажитация (неконтролируемое двигательное беспокойство) или заторможенность, когда больной отказывается или не в состоянии детально сообщать врачу о своем самочувствии, то эпизод определяется как тяжелый [4].

До настоящего времени сохраняют актуальность диагностические шкалы, применяемые для самооценки пациентами своего состояния: Опросник депрессии Бека, Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и Шкала Цунга для самооценки депрессии, которые целесообразно использовать непрофильным специалистам в качестве скрининга на наличие/отсутствие расстройств депрессивного спектра.

Помимо отчетливо регистрируемых форм депрессивных расстройств различной степени тяжести, которые, как правило, не вызывают затруднений в диагностике, существует ряд состояний, трудных для распознавания.

Так, следует отметить субсиндромальные депрессии, характеризующиеся стертой клинической симптоматикой в виде малозаметной подавленности, повышенной раздражительности, нетерпимости, обидчивости, нарушений сна. Данные расстройства, несмотря на малую представленность аффективных проявлений, могут негативным образом отражаться на реабилитационном процессе, вызывая обесценивание оказываемой медицинской помощи и собственных достижений в глазах пациента. Для более точной верификации расстройства нередко бывает необходим подробный опрос родственников, которые могут четко отметить произошедшие у пациентов характерологические изменения, не бросающиеся в глаза и, без знания предшествующего состояния пациента, воспринимающиеся как несущественные. К другим труднодиагностируемым вариантам относятся депрессивные состояния, протекающие под маской сопутствующих апатических, когнитивных расстройств либо болевых симптомов, которые могут иметь органическую основу или быть обусловленными сопутствующей аффективной патологией.

Градация депрессии по степени тяжести имеет большое значение для определения тактики терапии. По данным ВОЗ, депрессивные расстройства легкой и средней степени может лечить врач любой специальности. При депрессивных эпизодах используется психотерапия (поведенческая активация, когнитивно-бихевиоральная и межличностно ориентированная) и фармакотерапия (антидепрессанты). В случаях легких депрессий большое значение придается психосоциальным мероприятиям, а терапия антидепрессантами не является приоритетной, в то время как при умеренных и тяжелых депрессивных эпизодах применяются антидепрессанты.

В постинсультном периоде из всех расстройств депрессивного спектра 72–82% составляют малые депрессии, 16,5±9,0% — большие и 11,5±9,0% — субсиндромальные [1, 6].

В отечественной психиатрии, помимо деления по степени тяжести, депрессивные расстройства делятся по этиологической принадлежности. Как показали исследования М.А. Савиной (2016 г.), депрессивные состояния в постинсультном периоде разнородны и подразделяются на реактивные и эндоморфные, среди последних выделяют эндореактивные, эндогенные и органические [1].

Реактивные (психогенные) депрессии, составляющие около 80% всех депрессивных расстройств в постинсультном периоде, характеризуются сохранением на всем протя-

жении болезни психологически понятной связи клинических проявлений депрессии с содержанием психотравмирующей ситуации, сосредоточенностью на деталях травмирующих событий и нередким наличием извращенного суточного ритма. Эти депрессии следует расценивать как реакцию на недуг.

Эндореактивные/эндогенные депрессии составляют около 15% всех депрессивных расстройств, отмечаемых в постинсультном периоде. В подобной ситуации инсульт играет роль пускового фактора для развития/усугубления заболевания, имеющего наследственную предрасположенность. Депрессивные состояния развиваются по собственным внутренним закономерностям: для эндогенных депрессий характерна яркость клинической картины и беспричинность душевного страдания, отсутствие взаимосвязи проявлений с психотравмирующей ситуацией, а для эндореактивных — сочетание указанных расстройств с психотравмирующими переживаниями. В обоих случаях имеет место правильный суточный ритм: пик выраженности симптоматики с утра и ослабление к вечеру. Характерны витализация аффекта (тягостное щемящее ощущение за грудиной — «предсердная тоска»), ранние утренние пробуждения, состояние разбитости, отсутствие чувства отдыха после сна. В анамнезе таких пациентов часто имеются указания на перенесенные депрессивные эпизоды схожей структуры в прошлом и наследственную отягощенность данной патологией.

Органические депрессии составляют около 4% от всей депрессивной патологии в постинсультном периоде. Помимо сниженного эмоционального фона, наблюдаются дезорганизация психической деятельности, отсутствие четкой взаимосвязи клинической картины депрессии с динамикой психотравмирующей ситуации, тоска не носит витального характера (не сопровождается неприятными телесными ощущениями в загрудинной области). Имеют место отчетливые нейропсихиатрические симптомы: апатия, катастрофичная реакция, эмоциональная лабильность, патологические смех или плач.

Терапия постинсультной депрессии

Поскольку причиной реактивных депрессий является психотравмирующая ситуация, основная помощь при данных состояниях должна быть направлена на ликвидацию/коррекцию психотравмирующего фактора, поиск ресурсов, направленных на улучшение адаптации, изменение отношения к сложившейся ситуации. Ведущую роль в лечении таких пациентов играет психотерапия, тогда как медикаментозное вмешательство (в данных случаях приоритет отдается транквилизаторам и антидепрессантам), как правило, носит вторичный, вспомогательный характер и осуществляется в тех случаях, когда применение психотерапевтического воздействия и социально-реабилитационных мероприятий неэффективно либо имеет место тяжелая депрессия.

При **эндогенных/эндогеноморфных депрессивных расстройствах** приоритет отдается медикаментозному лечению, а психотерапия носит вспомогательный характер [7]. Сочетанное использование психотерапии с фармакотерапией дает более устойчивый терапевтический эффект, улучшает комплаентность, адаптацию пациентов в социуме и уменьшает частоту рецидивов [8]. В Национальном руководстве по психиатрии (2018 г.) отмечено, что в лечении депрессии легкой степени в зависимости от индивидуального предпочтения пациентов возможно назначение антидепрессантов, хотя во многих случаях следует ограничиться психотерапией и социально-реабилитационными воздействиями. В то же время в случаях, когда депрессивные эпизоды носят рецидивирующий характер и имеет место явная наследственная отягощенность, а также при депрессиях средней и тяжелой степени рекомендуется начинать лечение с биологической терапии [9].

Фармакотерапия **эндогенных/эндореактивных депрессий** имеет свои особенности и зависит от того, в рамках какого варианта эндогенного заболевания они реализуются. Если эпизод наблюдается впервые либо заболевание исчерпывается исключительно повторяющимися (рекуррентными) депрессиями, сменяющимися периодами ровного настроения, то приоритетна терапия антидепрессантами. Если заболевание характеризуется чередованием отчетливо выраженных эпизодов эмоционального спада и эпизодов эмоционального подъема с сокращением времени сна, хорошим самочувствием, приливом сил и энергии, ускорением мыслительной деятельности, которые продолжаются несколько дней и больше, то имеет место биполярное аффективное расстройство (БАР). При БАР рекомендуется терапия стабилизаторами настроения (нормотимиками), к которым относятся соли лития и антиконвульсанты. Начинать лечение с антидепрессантов при БАР не рекомендуется в связи с их свойством вызывать инверсию фазы и в перспективе ухудшать течение данного заболевания. Помимо всего прочего, пациенты с БАР нередко плохо переносят антидепрессанты [10]. Таким образом, терапия эндогенных/эндореактивных депрессий чаще всего носит биологический характер, однако выбор соответствующего лечения (антидепрессанты или нормотимики) зависит от того, в рамках какого варианта (моно- или биполярного) данное расстройство реализуется.

При **депрессиях органического происхождения** необходимо лечить основное заболевание, в этом случае приоритетной является нейротрофическая, нейрометаболическая и ангиопротективная терапия. При ее неэффективности рассматривается вопрос о назначении антидепрессивной терапии с применением современных антидепрессантов, которые доказанно положительно влияют на нейропластичность [3]. Психотерапия при органических депрессиях играет вспомогательную роль, однако может оказать весомый вклад в улучшение самочувствия пациента.

Учет вышеуказанных этиологических особенностей депрессивных состояний имеет большое значение, поскольку позволяет персонифицированно подойти к терапии депрессивных пациентов с инсультами и повысить качество оказываемой им помощи.

Как ни парадоксально, но принцип терапии депрессий, основанный на их нозологической классификации, составленной в 1965 г. P. Kielholz, остается актуальным и в настоящее время [11]. Подобный подход объясняет, почему рекомендуемые в настоящее время для врачей других специальностей методы терапии депрессивных состояний, основанные преимущественно на оценке степени тяжести депрессии, далеко не всегда являются верными и эффективными и в ряде случаев могут приводить к ухудшению состояния пациентов (имеющих БАР) либо быть следствием ненужного назначения антидепрессантов (при реактивных и некоторых органических депрессиях).

Как отмечалось выше, при депрессии легкой степени, а также депрессии реактивной природы (легкой и умерен-

ной степени) приоритетными являются психотерапевтические и социально-реабилитационные воздействия. В случае медикаментозной терапии таких состояний, особенно при наличии отчетливого тревожного компонента, мешающего проводить психологическую коррекцию и активно вовлекать пациента в реабилитационные мероприятия, преимущество надо отдавать краткосрочной терапии транквилизаторами (снимающими тревогу, беспокойство, эмоциональное напряжение). При ОНМК назначаются препараты с хорошей переносимостью и безопасностью применения. К такой категории относятся: аминофенилмасляная кислота, этифоксин, гидроксизин и атипичный бензодиазепиновый транквилизатор тофизопам (Грандаксин®).

Тофизопам, с одной стороны, обладает более выраженным транквилизирующим эффектом по сравнению с остальными названными препаратами, с другой — несмотря на взаимодействие с бензодиазепиновыми рецепторами, в отличие от большинства других бензодиазепиновых транквилизаторов, не оказывает седативного и миорелаксирующего эффекта, обладает вегетостабилизирующим и стимулирующим действием, а также не нарушает концентрацию внимания и может успешно применяться в дневное время. Тофизопам в терапевтических дозах не вызывает зависимости, синдрома отмены и кумулятивного эффекта. Разовая доза составляет 50–100 мг, суточная — 150–300 мг за 2–3 приема. Разрешается принимать в течение 4–12 нед. под регулярным врачебным контролем. Если через 2 нед. на фоне приема адекватных доз тофизопама не произошло отчетливого улучшения, следует рассмотреть вопрос о переходе на терапию антидепрессантами.

При терапии антидепрессантами выбор препаратов основывается на их безопасности, переносимости, индивидуальных особенностях пациента и депрессивного состояния. В настоящее время наиболее часто используются препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): сертралин, эсциталопрам, циталопрам, флувоксамин, флуоксетин, пароксетин — ввиду их безопасности (не обладают кардиотоксичностью, холинолитическим, H_1-антигистаминным и альфа$_1$-адренергическим действием). Эти препараты сочетаются с большинством других лекарственных средств, в диапазоне терапевтических дозировок нетоксичны, удобны в использовании (кратность приема 1 р./сут), выпускаются в виде дженериков, имеющих невысокую стоимость. В то же время для СИОЗС характерны нежелательные лекарственные реакции (НЛР): усиление тревоги, беспокойства, провокация бессонницы, тошнота, диарея и сексуальная дисфункция.

Большинство НЛР проявляются в начале терапии, но при продолжении лечения полностью исчезают либо ослабевают. Для облегчения периода адаптации организма к СИОЗС в первые две недели лечения рекомендуется дополнительно применять бензодиазепиновые транквилизаторы. В данном случае тофизопам можно считать препаратом выбора ввиду безопасности и хорошей переносимости.

Кроме того, часть СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин) являются ингибиторами части ферментов системы цитохрома Р450, что может отражаться на концентрации других принимаемых пациентами препаратов, метаболизируемых данными цитохромами. К другим антидепрессантам, которые можно применять пациентам с ОНМК, относятся миртазапин, пирлиндол, вортиоксетин, которые практически лишены риска лекарственного взаимодействия.

Важной группой антидепрессантов, успешно применяемой в терапии депрессивных состояний при ОНМК, являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН): венлафаксин, милнаципран, дулоксетин. Они превосходят СИОЗС по редукции депрессивного синдрома и предотвращению рецидива.

Особенностью представителя СИОЗСН венлафаксина (Велаксин®) является зависимость его механизма действия от применяемой дозировки: в небольших дозах (до 150 мг/сут) препарат действует преимущественно как СИОЗС, при повышении дозы (225 мг/сут и выше) — как СИОЗСН, а в еще более высоких дозах (375 мг и выше) проявляет способность блокировать обратный захват дофамина. За счет такой особенности препарат обладает рядом преимуществ перед СИОЗС: действует при разных видах депрессивных состояний, когда СИОЗС оказались неэффективными: при тяжелой депрессии, в т. ч. резистентной к терапии; депрессии с сопутствующей соматической симптоматикой, усталостью, алгическими расстройствами; длительных затяжных депрессивных состояниях. Пролонгированная форма венлафаксина — капсулы по 75 и 150 мг лучше переносятся пациентами, что особенно важно в постинсультный период, их принимают 1 р./сут. Применение венлафаксина обеспечивает ремиссию более высокого качества и больший противорецидивный эффект, чем применение СИОЗС. Венлафаксин обладает доказанной эффективностью при расстройствах тревожного спектра (в т. ч. при генерализованном тревожном расстройстве, посттравматическом стрессовом расстройстве), эффективен при депрессиях с коморбидной тревогой. При отсутствии противопоказаний венлафаксин можно применять для лечения депрессивных расстройств в постинсультном периоде, особенно если речь идет о неэффективности терапии СИОЗС, недостаточном качестве ремиссии и рецидивах на фоне приема СИОЗС. Начальная дозировка препарата составляет 37,5–75,0 мг/сут с последующим повышением на 75 мг в 1–2 нед. (но не чаще, чем через 4 дня). Диапазон терапевтических доз варьирует в широких пределах — от 75 до 375 мг/сут. При недостаточной эффективности венлафаксина, как и в случаях с другими антидепрессантами, может использоваться аугментация буспироном (Спитомин®).

Основной целью терапии антидепрессантами являются полное подавление симптомов депрессии и достижение устойчивой ремиссии. Для повышения эффективности в случае отсутствия ответа на терапию в течение 6–8 нед. рекомендуется повысить дозу антидепрессанта, добавить аугментирующий препарат либо перейти на другой антидепрессант. Повышенная доза может приводить к желаемому результату, однако нередко сопровождается появлением/усилением НЛР, что негативно влияет на отношение пациентов к лечению. Аугментация (усиление эффекта антидепрессанта за счет присоединения препарата другой группы) может стать лучшей альтернативой.

В качестве одного из аугментирующих веществ при терапии депрессии применяется буспирон (Спитомин®). Препарат является селективным агонистом 5-НТ-1А серотониновых рецептов, а также селективно блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы дафаминовых нейронов среднего мозга. За счет такого механизма действия реализуются анксиолитический, дофаминомиметический и антидепрессивный эффекты. Буспирон эффективен в качестве монотерапии при невротических и соматоформных расстройствах (генерализованное тревожное расстрой-

ство, паническое расстройство, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы). В лечении депрессивных состояний буспирон выступает в качестве добавочного средства, усиливающего эффект антидепрессанта. Благодаря отсутствию влияния на бензодиазепиновые рецепторы препарат лишен избыточного седативного и миорелаксирующего действия и синдрома отмены, отличается хорошей переносимостью, низким риском лекарственных взаимодействий, безопасностью применения. Начальная доза 15 мг/сут делится на 2–3 приема с возможным постепенным повышением на 5 мг каждые 2–3 дня до 30–60 мг/сут. Эффект от приема препарата носит отсроченный характер и развивается к 2–4-й нед. Буспирон устраняет нарушения сна и сексуальную дисфункцию, резвившиеся в период приема СИОЗС, и может использоваться для коррекции указанных НЛР. Как вариант лечения бензодиазепиновой зависимости применяется перевод пациента на буспирон.

Поскольку у пациентов, перенесших инсульт, в 80% случаев развиваются психогенные депрессии и на долю легких и субсиндромальных форм приходится около 90% всех депрессивных состояний, психологический аспект реабилитации имеет весьма большое значение и является приоритетным для большинства таких больных.

Психологический (психотерапевтический) аспект реабилитации имеет целью коррекцию психического состояния пациента (нормализацию психоэмоционального статуса, лечение соматогений), а также формирование рационального отношения к лечению, врачебным рекомендациям, выполнению реабилитационных мероприятий. Необходимо создать условия для психологической адаптации больного к жизненной ситуации, которая изменилась вследствие болезни.

Проблема психологической адаптации пациентов с депрессивными состояниями после инсульта к условиям жизни и деятельности особенно остро заявляет о себе сегодня, когда увеличена продолжительность профессиональной деятельности человека. В связи с этим большое значение имеет психологическая реабилитация, способствующая настроенности на преодоление возникшего в результате ОНМК дефекта, коррекцию отношения к болезни и лечению, оптимистическую лечебную и жизненную перспективу.

Поскольку пациенты характеризуются определенной эмоциональной неустойчивостью, а также выраженным состоянием тревоги, то целью индивидуальных психокорректирующих воздействий должна стать нормализация их психического, в частности эмоционального, состояния.

В психологической реабилитации пациентов с депрессивными состояниями после инсульта решаются две главные задачи: 1) снижение психоэмоционального напряжения; 2) сужение зоны болезни и формирование положительного отношения к лечению.

Для снижения психоэмоционального напряжения используется система Mind Spa с встроенными программами для релаксации. Система включает в себя управляющее устройство, очки со встроенными светодиодами и наушники. Пациенты принимают процедуру с закрытыми глазами, сидя или лежа в удобной позе, в среднем 22 мин. Система Mind Spa обеспечивает условия для самовосстановления и выхода из чрезмерно напряженного состояния, благодаря эффекту «следования за частотой» (мозг настраивается на частоту световых мельканий). Применяются низкочастотные альфа-волны, соответствующие глубокому расслаблению и легким медитативным состояниям.

Сужение зоны болезни проводят в случае обесценивания собственных усилий пациента. Пациента ориентируют на осознание уже имеющихся достижений в восстановлении функций. Для этого применяют убеждение, внушение, демонстрацию результатов тренировок — все, чтобы пациент убедился в способности организма к выработке новых условных рефлексов и к приобретению новых навыков. На занятиях психолог подчеркивает улучшение состояния больного от занятия к занятию.

Важную роль в психологической реабилитации отводится работе с родственниками больных, которые нередко обращаются за помощью в оптимизации своих отношений с больным, в случаях негативизма больного, отказа от процедур или агрессивного поведения.

С частью пациентов при необходимости проводится индивидуальная поддерживающая психотерапия с элементами телесно-ориентированной психотерапии [12, 13]. Важная роль в психотерапевтической работе отводится развитию эмоционального реагирования и формированию эмоциональной регуляции. Для этого используются различные психотерапевтические подходы и методы: аутогенная тренировка, рациональная и поведенческая психотерапия. По завершении занятий должна отмечаться положительная динамика эмоционального состояния, подтвержденная повторным обследованием с помощью компьютерной диагностической программы.

Предварительное изучение эмоционально-личностной сферы пациентов с депрессивными состояниями после инсульта позволяет определить индивидуальные психологические задачи и выбрать наиболее целесообразные способы психологической реабилитации.

Заключение

Клинико-психологическая коррекция расстройств депрессивного спектра у пациентов, перенесших ОНМК, в период комплексной реабилитации включает раннюю клинико-психологическую диагностику и верификацию депрессивного расстройства с определением его нозологической принадлежности. При этом определяется соответствующая индивидуальная психологическая и биологическая коррекция с формированием общей положительной установки на лечение, что повышает реабилитационные возможности пациента и позволяет достичь более высоких результатов в восстановлении поврежденных функций и избежать необоснованного назначения медикаментозной антидепрессивной терапии [14–17].

Литература

1. Савина М.А. Постинсультные психические расстройства: автореф. дис. … канд. мед. наук. Москва, 2016. [Savina M.A. Post-stroke mental disorders: thesis. Moscow, 2016 (in Russ.)].
2. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА; 2012. [Parhionov V.A., Hasanova D.R. Ischemic stroke. M.: MIA; 2012 (in Russ.)].
3. Медведев А.В., Концевой В.А. Постинсультные депрессии. Психиатрия. Под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина; 2012. [Medvedev A.V., Koncevoi V.A. Post-stroke depression. Psychiatry. Ed. A.S. Tiganov. M.: Medicine; 2012 (in Russ.)].
4. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина; 2010. [Krasnow V.N. Disorders of affective spectrum. M.: Practical medicine; 2010 (in Russ.)].
5. Артюхова М.Г. Депрессия и тревога у кардиологических больных. РМЖ. 2008;12:1724. [Artyukhova M.G. Depression and anxiety in cardiac patients. RMJ. 2008;12:1724 (in Russ.)].

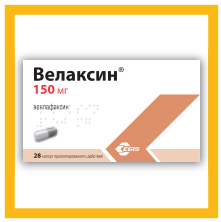
Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru

:-(:-| :-)

Велаксин

венлафаксин

Лечение депрессии (в т.ч. при наличии тревоги)[1]

:-( :-)

ВЕЛАКСИН

ЭВОЛЮЦИЯ НАСТРОЕНИЯ

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата

РН: ЛС 000030. **Торговое название:** ВЕЛАКСИН®. **МНН:** венлафаксин. **Лекарственная форма:** капсулы пролонгированного действия. **СОСТАВ:** активное вещество: каждая капсула содержит 75 мг и 150 мг венлафаксина. **КОД АТХ:** N06AX16. **ПОКАЗАНИЯ:** Депрессии (в т.ч. при наличии тревоги), лечение и профилактика рецидивов. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; одновременный прием ингибиторов МАО (см. также «Взаимодействие»); тяжелые нарушения функции почек и/или печени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 10 мл/мин, ПВ более 18 с); возраст до 18 лет; беременность или предполагаемая беременность; период лактации. *С осторожностью:* недавно перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, заболевания коронарных артерий, изменения ЭКГ, в т.ч. удлинение интервала QT, нарушения электролитного баланса, артериальная гипертензия, тахикардия, судороги в анамнезе, внутриглазная гипертензия, закрытоугольная глаукома, маниакальные состояния в анамнезе, предрасположенность к кровотечениям со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, исходно сниженная масса тела. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, во время еды. Суточную дозу следует принимать за один прием (утром или вечером), каждый раз приблизительно в одно и то же время. *Депрессия.* Рекомендуемая начальная доза – 75 мг 1 раз в день. Если, по мнению врача, необходима более высокая доза (тяжелое депрессивное расстройство или другие состояния, требующие стационарного лечения), можно сразу назначить 150 мг 1 раз в день. Суточную дозу можно увеличивать на 75 мг с интервалом 2 нед. или больше (но не чаще, чем через 4 дня) до достижения желаемого терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза – 350 мг. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Общие симптомы: слабость, утомляемость, головная боль, боль в животе, озноб, повышение температуры тела. Часто: снижение аппетита, запор, тошнота, рвота, сухость во рту, головокружение, бессонница, возбуждение, сонливость, необычные сновидения, тревога, спутанное состояние сознания, повышение мышечного тонуса, парестезия, тремор, артериальная гипертензия, расширение кровеносных сосудов (приливы крови), учащенное сердцебиение, нарушения аккомодации, мидриаз, нарушение зрения, шум в ушах, потливость, кожный зуд и сыпь, нарушения эякуляции, эректильная дисфункция, аноргазмия, повышение уровня холестерина сыворотки крови, снижение массы тела. Нечасто: бруксизм, обратимое повышение активности печеночных ферментов, апатия, галлюцинации, миоклонус, ортостатическая гипотензия, обмороки, тахикардия, нарушение вкусовых ощущений, кровоизлияния в кожу (экхимозы) и слизистые оболочки, снижение либидо, нарушения менструального цикла, меноррагия, задержка мочи, гипонатриемия, синдром недостаточной секреции АДГ, нарушение лабораторных проб функций печени, мышечный спазм. После резкой отмены венлафаксина или снижения его дозы могут наблюдаться: утомляемость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту, головокружение, понос, бессонница, беспокойство, тревога, дезориентация, гипомания, парестезии, потливость. Эти симптомы обычно слабо выражены и проходят без лечения. Из-за вероятности возникновения этих симптомов очень важно постепенно снижать дозу препарата (как и любого другого антидепрессанта), особенно после приема высоких доз.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС». 1106, Венгрия, Будапешт, ул. Керестури, 3-38. Тел.: (361)803-55-55, факс (361)803-55-29.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Велаксин®

Ve_M_3_18

РН: ЛС 000030

Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

EGIS

Таблетки 50 мг №20 и №60

Грандаксин®

ТОФИЗОПАМ

анксиолитик и вегетокорректор[1]

МАРКА №1 В РОССИИ BEST.RU

Бренд «Грандаксин» является победителем в категории «Успокаивающие средства» в 2018 г. по результатам общенационального голосования МАРКА №1 В РОССИИ*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Грандаксин® (тофизопам)

Торговое название: ГРАНДАКСИН®. **Международное непатентованное название:** Тофизопам. **Фармакотерапевтическая группа:** анксиолитическое средство (транквилизатор). **КОД АТХ:** N05B A23. **Фармакодинамика.** Препарат из группы производных бензодиазепина (атипичное производное бензодиазепина), оказывает анксиолитический эффект, практически не сопровождающийся седативным, миорелаксирующим, противосудорожным действием. Является психовегетативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных расстройств. Обладает умеренной стимулирующей активностью. Вследствие отсутствия миорелаксирующего эффекта препарат может применяться и у больных с миопатией и миастенией. Вследствие атипичности химической структуры, в отличие от классических бензодиазепиновых производных, Грандаксин в терапевтических дозах практически не вызывает развитие физической, психической зависимости и синдрома отмены. Грандаксин относится к дневным анксиолитикам. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями; Реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами; Расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство); Климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами); Предменструальный синдром; Кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами); Алкогольный абстинентный синдром; Миастения, миопатии, неврогенные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к активному или любому другому компоненту препарата или любым другим бензодиазепинам; Состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией; Декомпенсированная дыхательная недостаточность; I триместр беременности и период кормления грудью; Синдром остановки дыхания во сне (в анамнезе); Одновременное применение с такролимусом, сиролимусом, циклоспорином; Непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозы моногидрат). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. В отдельных случаях возможна застойная желтуха. Со стороны ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, возбуждение, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией. Аллергические реакции: экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд. Опорно-двигательный аппарат: напряжение мышц, боль в мышцах. Дыхательная система: угнетение дыхания.

Грандаксин® существенно не снижает внимание и способность концентрироваться.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Грандаксин

* МАРКА №1 В РОССИИ® это национальный конкурс марочных потребительских товаров, вручается с 1998 года. Премия присуждается на основе итогов общенационального голосования покупателей. http://narodnayamarka.ru/

Реклама 01_2019

РН: П № 013243/01

Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

EGIS

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Патофизиологические механизмы дегенерации межпозвонковых дисков

А.М. Ткачев[1,2], д.м.н. А.В. Епифанов[3], д.м.н. Е.С. Акарачкова[4], А.В. Смирнова[1], А.В. Илюшин[1], Д.С. Арчаков[2]

[1] ООО «ЛДЦ МИБС-Волгоград», Волгоград
[2] ООО «ТММ-Клиник», Волгоград
[3] ООО «Клиника Епифанова», Самара
[4] АНО «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств», Москва

РЕЗЮМЕ

Высокая распространенность боли в спине вследствие наличия межпозвонковых грыж способствует проведению большого количества исследований, направленных на разработку новых методов лечения. За последнее десятилетие интерес к клеточному восстановлению межпозвонковых дисков (МПД) привел к исследованию их биологии и значительно расширил наши знания в этой области. В статье приведены последние данные о строении здорового МПД и механизмах и факторах, которые способствуют процессу его дегенерации (нарушение кровоснабжения позвонков и/или концевой пластинки, увеличение клеточной потребности в питательных веществах). Процесс дегенерации МПД сложен и определяется разнообразными факторами, поэтому способы обращения вспять этого процесса должны быть также разнообразными и варьировать в зависимости от фенотипа болезни и степени ее прогрессирования. Показано, что кровоснабжение дисков ухудшается в соответствии со степенью их дегенерации, что также делает актуальной роль питательных веществ в восстановлении МПД. Рассмотрены современные методы улучшения регенерации МПД и перспективные направления научного поиска, которые в будущем позволят повысить эффективность лечения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: *межпозвонковый диск, дегенерация, патофизиология, регенерация.*
Для цитирования: *Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С. и др. Патофизиологические механизмы дегенерации межпозвонковых дисков. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):72–77.*

ABSTRACT

Pathophysiological mechanisms of intervertebral disc degeneration

A.M. Tkachev[1,2], A.V. Epifanov[3], E.S. Akarachkova[4], A.V. Smirnova[1], A.V. Ilyushin[1], D.S. Archakov[2]

[1]Diagnostic and Treatment Centre MIBS-Volgograd LLC, Volgograd
[2]TMM-Clinic LLC, Volgograd
[3]Epifanov's Clinic LLC, Samara
[4]International Association for the Study and Effective Control of the Stress and Related Disorders, Moscow

High prevalence of back pain due to the presence of herniated intervertebral discs (IVD) contributes to a large number of researches aimed at the development of new treatment methods. Interest in cell therapy for IVD repair has contributed to the study of their biology and has greatly expanded our knowledge in this area over the past decade. The article presents the latest data on healthy IVD structure and the mechanisms and factors that lead to its degeneration process (disruption in blood supply to the vertebrae and/or end plate; increase in cell nutrient requirements). IVD degeneration process is complex and determined within a wide range of factors. Thus, the ways to this process reversal should be manifold and vary depending on the disease phenotype and the degree of its progression. It was shown that IVDs blood supply deteriorates in accordance with their degeneration degree, which also highlights the role of nutrient insufficiency in the IVDs restoration. Current methods of IVDs regeneration improvement and promising scientific research directions, which allow improving the treatment efficacy for patients with this pathology in the future, are presented.

Keywords: *intervertebral disc, degeneration, pathophysiology, regeneration.*
For citation: *Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S. et al. Pathophysiological mechanisms of intervertebral disc degeneration. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):72–77.*

Введение

Боль в спине — одно из наиболее распространенных болезненных состояний, выявляемое при осмотре у 12–30% населения. Примерно у 10% пациентов развивается хроническая боль в спине [1]. Боль в спине оказывает неблагоприятное влияние на психологическое благополучие пациентов, вызывая состояние стресса, депрессии и тревоги [2], а хронизация болевого синдрома представляет собой серьезную проблему для общественного здоровья вследствие изнурительного течения болезни и неблагоприятных социально-экономических последствий [3]. Несмотря на то, что потенциальные причины боли многочисленны, они в значительной степени связаны с дегенерацией ткани межпозвонкового диска (МПД) [4–5]. В настоящее время хирургическое лечение является единственным доступным видом медицинского вмешательства в целях устранения возможных источников боли и восстановления биомеханической функции дисков. Однако интерес к разработке альтернативных методов лечения, в частности биологических методов восстановления ткани МПД, неуклонно растет [6].

Межпозвонковый диск

МПД представляет собой фиброхрящевую структуру, которая находится между позвонками и благодаря которой позвоночник обладает стабильностью и гибкостью. В каждом диске коллагеновое фиброзное кольцо включает в себя расположенное по центру сильно гидратированное студенистое ядро, эти структуры отделены от смежных тел позвонков тонким слоем гиалинового хряща, хрящевыми концевыми пластинками [7].

Студенистое ядро состоит из коллагена II типа и эластиновых волокон, заключенных в аггрекансодержащий гель. Фиксированная плотность заряда молекул аггрекана в студенистом ядре создает высокое осмотическое давление, что обеспечивает высокую степень гидратации студенистого ядра и позволяет поддерживать высоту МПД, а также приводит к перераспределению нагрузки по концевой пластинке [8, 9]. Клетки студенистого ядра обладают низкой плотностью, но происходят из клеток хорды, а затем на фоне созревания приобретают хондроцитоподобные черты [8]. Фиброзное кольцо состоит из 15–25 ламелей (концентрических колец) с параллельным расположением коллагеновых волокон в каждой ламели и перпендикулярным расположением коллагеновых волокон между соседними ламелями, что обеспечивает прочность на растяжение [10]. Внешняя часть фиброзного кольца содержит фибробластоподобные продолговатые тонкие клетки, в то время как клетки, расположенные внутри фиброзного кольца, имеют более округлую форму и похожи на хондроциты.

Питательные вещества в клетки аваскулярного студенистого ядра диска и внутреннего фиброзного кольца поступают через позвоночные кровеносные сосуды. Капилляры проникают из пространства костного мозга через субхондральную пластинку и заканчиваются петлями на стыке субхондральной и хрящевой концевой пластинок. Питательные вещества (например, кислород и глюкоза) диффундируют из капиллярного слоя через хрящевую концевую пластинку под влиянием градиентов, возникающих из-за метаболических потребностей дисковых клеток, тогда как продукты метаболизма (например, молочная кислота) диффундируют в обратном направлении. Клетки внешнего фиброзного кольца питаются от капилляров из кровеносных сосудов окружающих мягких тканей, которые на несколько миллиметров проникают в диск (рис. 1.1). Центр диска имеет самый низкий уровень содержания питательных веществ и максимальную концентрацию метаболитов (рис. 1.2). На рисунке 1.3 представлена схема нормализованных градиентов концентраций глюкозы, кислорода и молочной кислоты по всему ядру через концевую пластинку. Важно, что концентрация питательных веществ должна оставаться выше критических уровней для поддержания жизнеспособности и активности клеток.

Биомеханическая роль МПД определяется организацией и свойствами его макромолекулярных компонентов, которые синтезируются и поддерживаются с помощью небольшой популяции клеток-резидентов; соответственно, клеточная активность важна для сохранения диска в нормальном здоровом состоянии [11].

Нормальное старение межпозвонкового диска

МПД подвергается возрастным изменениям раньше многих других тканей организма с нарастанием гистоморфологических и функциональных изменений. Возрастные изменения МПД представляют собой нормальный процесс, в то время как дегенерация диска — патологическое состояние, которое приводит к структурным нарушениям и может вызывать преждевременное старение диска [12]. Хрящевые концевые пластинки обладают низкой проницаемостью и кровоснабжением, что на фоне старения приводит к изменению микроокружения МПД и стимуляции катаболических процессов [10]. Общее содержание протеогликанов в МПД снижается на фоне старения, приводя к снижению гидратации МПД и в результате к изменению его биомеханических свойств. Коллагеновые волокна II типа в студенистом ядре и фиброзном кольце замещаются волокнами I типа [13, 14]. В студенистом ядре начинает накапливаться желтый пигмент, и постепенно ядро становится трудноотличимым от фиброзного кольца.

Механизмы дегенерации МПД

Этиология дегенерации МПД

Как уже было сказано, процесс дегенерации МПД начинается раньше, чем в любой другой ткани организма, а термин «дегенерация диска» охватывает вариабельный диапазон морфологических и биохимических изменений [15].

Дегенерацию МПД связывают со сложным взаимодействием средовых и генетических факторов. Данный процесс включает в себя прогрессивное снижение поступления питательных веществ к тканям диска, а также изменение состава внеклеточного матрикса, что приводит к ослабле-

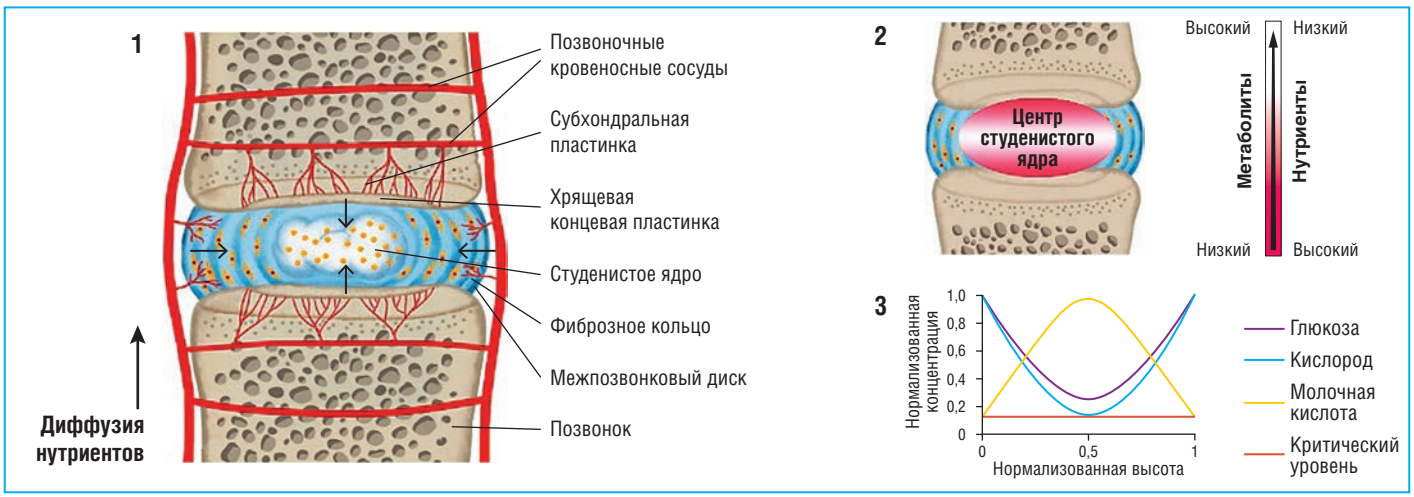


Рис. 1. Пути поступления питательных веществ в здоровый межпозвонковый диск

нию тканей и изменению клеточного метаболизма. Сниженное поступление питательных веществ отрицательно влияет на способность диска к поддержанию состава внеклеточного матрикса, а также к снижению концентрации кислорода, при этом также снижается уровень pH [16]. Кальцификация концевых пластинок также приводит к снижению кровотока. Недостаточность питания нарушает способность МПД реагировать на повышение нагрузки или травму. Структурные повреждения со временем нарастают и ускоряют процесс дегенерации [17]. Причины дегенерации диска плохо изучены, однако исследования показали, что основную роль в ее развитии играет генетический компонент [18].

Выявлено несколько категорий генов, вносящих вклад в дегенерацию МПД. Эти гены группируют по выполняемой в МПД функции. Полиморфизмы генов аггрекана (ACAN), COL1, COL9, COL11, FN, HAPLN1, тромбоспондина, белка промежуточного слоя хряща (CILP) и аспорина (ASPN) оказывают влияние на структуру МПД [19]. Полиморфизмы генов ферментов катаболизма MMP1, MMP2, MMP3, PARK2 и PSMB9 и антикатаболических тканевых ингибиторов металлопротеиназ, регулирующие катаболические процессы, могут вносить вклад в дегенерацию МПД [19]. Указанные полиморфизмы влияют на тонкий баланс медиаторов анаболизма и катаболизма в ткани МПД. Все факторы, способствующие активации воспалительного каскада, ускоряют процесс дегенерации МПД, нарушая баланс анаболических и катаболических процессов [20]. Полиморфизмы генов ИЛ-1, ИЛ-6 и ЦОГ-2 также связаны с дегенерацией МПД [21, 22].

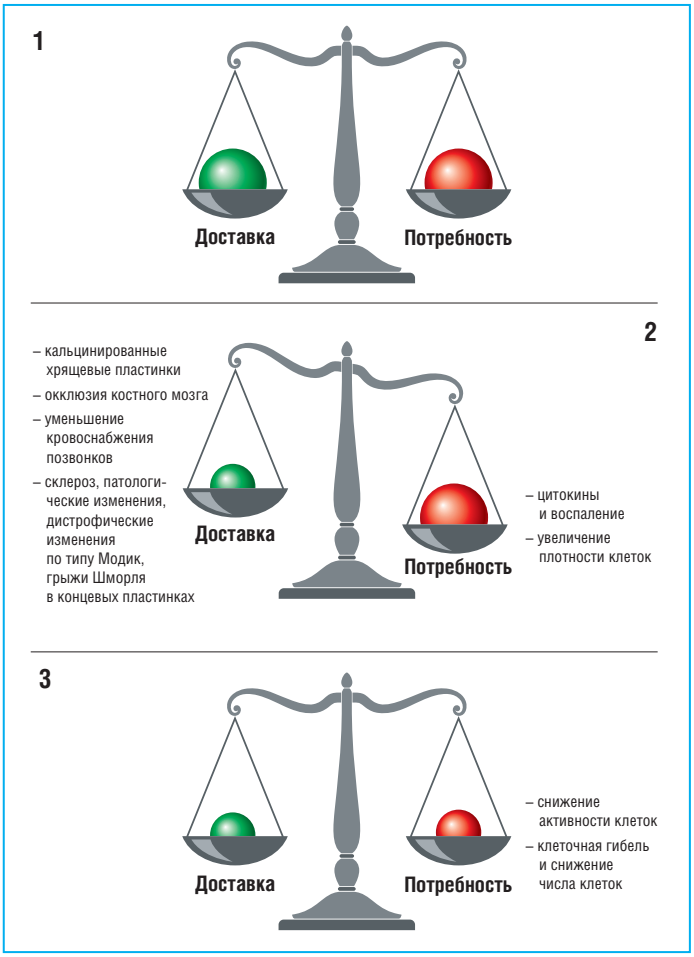


Рис. 2. Факторы, влияющие на баланс между показателями доставки питательных веществ и потребностями в них МПД (1 — в норме; 2, 3 — при дегенерации)

В патогенез дегенерации МПД вносят вклад и средовые факторы. Ранее в качестве основного фактора риска дегенерации МПД рассматривали концепцию «износа и разрывов», предполагающую патогенную роль повторной физической нагрузки, однако близнецовые исследования продемонстрировали, что нагрузка играет незначительную роль в дегенерации диска [23]. Предполагается также роль ожирения в развитии дегенеративного процесса. В настоящее время существуют смешанные эпидемиологические данные относительно влияния ожирения на дегенеративный каскад. Современные исследования демонстрируют, что ИМТ >25 кг/м^2 является независимым фактором риска появления рентгенографических признаков дегенерации МПД, а ожирение в молодом возрасте — мощным фактором риска увеличения числа МПД, подверженных дегенерации в будущем [24]. Согласно другой гипотезе сердечно-сосудистые заболевания и атеросклероз, связанные с ожирением, гомологичны по патогенезу атеросклерозу сосудов позвоночного столба и результирующей активации дегенеративного каскада. Другие исследования указывают на взаимосвязь ожирения и значительного повышения уровня ИЛ-6 и провоспалительных каскадов во всем организме, что может вносить вклад в воспалительный путь дегенерации МПД [25].

Считается, что независимо от начального триггера дегенерация зависит от дисковых клеток [26]. В нормальном диске скорости макромолекулярного синтеза и деградации сбалансированы, но, когда преобладают процессы деградации, ткань утрачивает организационную и биомеханическую функцию [27].

Обеспечение питательными веществами здоровых дисков

Поддержание оптимальной среды метаболизма питательных веществ для выживания и функционирования дисковых клеток является особой проблемой, поскольку МПД составляют самую большую бессосудистую ткань в организме [28].

Хотя клетки внешнего фиброзного кольца получают свои питательные вещества (и элиминируют их метаболиты) из капилляров мягких тканей, окружающих диск, большинство клеток внутри диска кровоснабжаются только через капилляры, берущие начало в телах позвонков, проникающие через субхондральную пластинку и заканчивающиеся петлями, прилежащими к хрящевой концевой пластинке [29]. Питательные вещества перемещаются главным образом путем диффузии [28] из капилляров через хрящевую концевую пластинку и плотную дисковую матрицу в ячейки диска; продукты обмена двигаются в обратном направлении. Следовательно, последующие градиенты концентрации определяются балансом между скоростью поступления питательных веществ и потреблением данных питательных веществ клетками (рис. 2.1). Таким образом, минимальные концентрации глюкозы, кислорода и других питательных веществ находятся в центре диска. Эти концентрации должны превышать критический порог для того, чтобы клетки оставались жизнеспособными и активными [30].

Баланс между доставкой питательных веществ и их потреблением неустойчив (рис. 2.2), и, если какой-либо параметр нарушен, концентрация питательных веществ и pH (вследствие накопления метаболитов) в дисках может понижаться до уровней, которые отрицательно влияют на клеточную активность и даже жизнеспособность клеток (рис. 2.3) [30, 31].

Большинство дисковых клеток зависят от капилляров, выходящих из тел позвонков, снабжающих их питательны-

ми веществами; однако в процессе дегенерации запускаются механизмы, нарушающие нормальное питание клеток.

Нарушение кровоснабжения позвонков

Атеросклероз артерий, питающих поясничный отдел позвоночника, связан с дегенерацией дисков [32]. К дегенерации дисков также приводят болезнь Гоше, серповидноклеточная анемия и кессонная болезнь, которые отрицательно влияют на микроциркуляцию и, следовательно, уменьшают поступление питательных веществ в МПД [33]. Поскольку капилляры экспрессируют мускариновые рецепторы, факторы, которые влияют на периферическую микроциркуляцию (например, воздействие вибрации и вазоактивных веществ) могут ограничивать транспорт питательных веществ в диски [34].

Нарушение кровоснабжения концевой пластинки

Поступление питательных веществ в большинство клеток диска должно проходить через концевую пластинку позвонка (как субхондральную, так и хрящевую концевую), а в дисках, подверженных дегенерации, этот путь может быть затруднен. Окклюзия свободных пространств костного мозга, приводящая к потере контакта между капиллярами и хрящевой концевой пластинкой, увеличивается прямо пропорционально степени дегенерации диска, равно как и кальцификация хрящевой концевой пластинки [35], что препятствует диффузии растворенных веществ из капилляров в диск [36]. Другие дегенеративные особенности концевой пластинки, такие как склероз, дистрофические изменения по типу Модик, грыжи Шморля и поражения концевой пластинки [37], также могут отрицательно влиять на поступление питательных веществ.

Увеличение потребности клеток в питательных веществах

Как и снижение скорости транспорта в клетки МПД, увеличение клеточной потребности, обусловленное более высокой плотностью клеток [38] или повышенной скоростью потребления питательных веществ клетками [39], может снизить концентрацию питательных веществ в МПД ниже критического уровня. Факторы роста и цитокины, такие как ИЛ-1b, которые экспрессируются в больших количествах во время дегенерации диска [40], также могут индуцировать заметное увеличение скорости потребления глюкозы [41] и выработки молочной кислоты хрящевыми клетками [42].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что сниженное поступление питательных веществ к дисковым клеткам (либо в результате нарушения доставки, либо в результате повышенного потребления) — распространенное явление при дегенерации МПД с последующим неблагоприятным воздействием на клеточную активность и жизнеспособность.

Методы улучшения регенерации МПД

На сегодняшний день стратегии регенерации тканей диска сосредоточены на клеточных подходах с использованием

или без использования специализированных биоматериалов или факторов роста [43]. Хотя эти подходы кажутся эффективными в условиях *in vitro* и в исследованиях на животных, дегенерация диска у людей обычно сопровождается уменьшением обеспечения диска питательными веществами, следовательно, потеря питательных веществ может ограничить эффективность данных методов лечения.

Стратегии биологической регенерации МПД основаны на предположении о том, что дегенерация возникает из-за неправильного поведения клеток.

Многочисленные подходы к восстановлению МПД включают в себя имплантацию в поврежденный диск активных клеток (как клеток диска, так и стволовых клеток) как таковых либо встроенных в соответствующий биоматериал-носитель [44, 45].

Другой вариант предусматривает изменение активности оставшихся клеток-резидентов дегенерированного диска путем внутридисковой инъекции соответствующих факторов или с использованием методов генной терапии [46, 47].

Кроме того, предложено восстанавливать функцию дегенерированного диска путем трансплантации цельного диска. Однако попытки создать цельный МПД методами тканевой инженерии еще не увенчались успехом, прежде всего из-за трудностей регенерации фиброзного кольца [48], а также сложности васкуляризации каждого конкретного диска и тела позвонка [49].

Все описанные подходы к регенерации диска имеют одно важное условие: успешное долгосрочное восстановление диска подразумевает, что эндогенные или имплантированные клетки остаются живыми и активными. Хотя этого можно легко добиться в условиях *in vitro* и в исследованиях на животных, но насколько это осуществимо в дегенерированных МПД человека, пока неизвестно.

В настоящее время для лечения дегенеративных изменений МПД на фоне остеохондроза применяют препараты из группы хондропротекторов.

Одним из наиболее часто назначаемых хондропротекторов является препарат Алфлутоп. Алфлутоп — оригинальный инъекционный хондропротектор, представляющий собой биоактивный концентрат из 4 видов мелкой морской рыбы. В его состав входят гликозаминогликаны (глюкуроновая кислота, хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат, кератан-сульфат, дерматан-сульфат), аминокислоты и микроэлементы.

В исследованиях *in vitro* применение Алфлутопа способствовало значительному увеличению количества клеток в фазах репликации и митоза клеточного цикла. Кроме того, он увеличивал индекс пролиферации хондробластов на 64% (в концентрации 0,2%), получены данные о восстановлении количества и функциональной активности хондроцитов. Алфлутоп ингибирует активность гиалуронидазы на 83% и стабилизирует внеклеточный матрикс, индуцирует ингибирование активных форм кислорода, т. е. увеличивает антиоксидантную активность и снижает оксидативный стресс. Уровень внутриклеточного пероксида водорода снижается на 52%, внутриклеточного супероксид-аниона — на 32%.

Противовоспалительный эффект препарата осуществляется через подавление активности генов ИЛ-1, ИЛ-6 на 16% и ИЛ-8 на 35%, он на 56% ингибирует активность сосудистого эндотелиального фактора роста, инициирующего ангиогенез и являющегося независимым фактором деструкции при остеоартрозе.

Кроме того, Алфлутоп снижает экспрессию аггреканазы на 70% и способствует защите межклеточного матрикса; усиливает экспрессию гена SOX9 на 58%, что способствует дифференцировке хондроцитов, синтезу коллагена и внеклеточного матрикса, а также стимулирует синтез аггрекана на 60% и гиалуронана на 39%, что благоприятно для восстановления структурной целостности хряща [50–52].

Алфлутоп изучен не только *in vitro*, но и в клинических исследованиях. В исследованиях Л.И. Алексеевой и соавт. [53, 54] лечение препаратом достоверно замедляло сужение суставной щели. Уровень маркера деградации хряща CTX-II имел тенденцию к снижению через 3 мес. лечения Алфлутопом, которая сохранялась до конца исследования, в группе плацебо уровень CTX-II не менялся. К концу исследования на фоне приема Алфлутопа отмечено достоверно большее снижение боли по шкале WOMAC, чем в группе плацебо. Суммарный индекс WOMAC в конце исследования в группах различался: в группе Алфлутопа достоверное снижение суммарного индекса WOMAC наблюдалось уже на 2-м визите, в то время как в группе плацебо — лишь на 4-м визите. Полученные достоверные данные служат доказательством несомненного модифицирующего действия препарата на симптомы заболевания.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании О.С. Левина и соавт. [55] препарат назначали при вертеброгенной люмбоишиалгии хронического течения на фоне спондилоартроза. Сравнивали эффективность внутримышечного и паравертебрального способов введения Алфлутопа. Авторы делают вывод о статистически значимом снижении интенсивности болевого синдрома при паравертебральном введении по сравнению с плацебо.

Имеющиеся данные о высокой клинической эффективности и безопасности препарата Алфлутоп позволяют рекомендовать его в качестве базисной терапии у больных с такими костно-мышечными нарушениями, как гонартроз, спондилоартроз, тендиниты, энтезиты, в т. ч. у больных с коморбидностью при необходимости длительной терапии остеоартроза и ограничении приема НПВП.

Интересным фактом представляется наличие у Алфлутопа яркого раннего анальгезирующего эффекта, что отличает его практически от всех известных в РФ инъекционных препаратов, относящихся к классу хондропротекторов. Наш 15-летний опыт использования Алфлутопа показал анальгезирующий эффект у 47,3% пациентов сразу после первой блокады, у остальных — после 2-го и 3-го введения. При этом лечебный эффект нарастал в течение лечебного курса [56].

Представляет интерес применение Алфлутопа в нейрохирургии [57] у больных с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, осложненным корешковым и дискогенным болевыми синдромами. Пациентам под контролем внутридискового давления выполняли пункционную нуклеопластику с последующим введением Алфлутопа: в ближайшем послеоперационном периоде проводили 5 паравертебральных блокад с Алфлутопом с интервалом 2 дня. Через 12 мес. хорошие результаты были достигнуты у 92% больных, осложнений не наблюдалось. Авторы делают вывод, что дополнительное введение Алфлутопа в полость диска патогенетически обосновано и оказывает стимулирующее действие на регенеративные процессы при любом типе МПД. У больных после гидродискэктомии введение Алфлутопа предотвращало развитие послеоперационной внутридисковой гипертензии.

Заключение

Понимание механизмов дегенерации МПД необходимо для разработки стратегий лечения, направленных на биологическое заживление и репарацию МПД. Степень выраженности дегенерации МПД определяет подходящий характер вмешательства; кроме того, различные подходы к лечению могут иметь разную эффективность в зависимости от этапа активации дегенеративного каскада. Процесс дегенерации МПД сложен и определяется разнообразными факторами, поэтому способы обращения вспять этого процесса должны быть также разнообразными и варьировать в зависимости от фенотипа болезни и степени ее прогрессирования [58–63].

За последнее десятилетие интерес к клеточному восстановлению МПД способствовал развитию исследований биологии МПД и значительно расширил наши знания в этой области, о чем свидетельствует успешное лечение животных благодаря грамотному использованию факторов роста, клеток и биологических материалов.

В качестве стартового препарата в терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и боли в спине можно рекомендовать Алфлутоп, его симптомомодифицирующие и структурно-модифицирующие эффекты нашли подтверждение в исследованиях, проведенных *in vitro* и плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Препарат способствует стойкому уменьшению болевого синдрома, увеличению подвижности позвоночника и расширению функциональных возможностей пациентов с хронической люмбоишиалгией, достоверно повышает порог боли и ноцицептивного рефлекса до нормальных значений у пациентов с хроническими болями в нижней части спины после курса лечения.

Литература

1. Maas E.T., Juch J.N., Ostelo R.W. et al. Systematic review of patient history and physical examination to diagnose chronic low back pain originating from the facet joints. Eur J Pain. 2017;21(3):403–414.
2. McKillop A.B., Carroll L.J., Jones C.A., Battié M.C. The relation of social support and depression in patients with chronic low back pain. Disabil Rehabil. 2017;39(15):1482–1488.
3. Кадырова Л.Р., Акарачкова Е.С., Керимова К.С. и др. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью. РМЖ. 2018;7:28–32. [Kadyrova L.R., Akarachkova E.S., Kerimova K.S. et al. Multidisciplinary approach to patient with chronic pain. RMJ. 2018;7:28–32 (in Russ.)].
4. Куренков Е.Л., Макарова В.В. Некоторые аспекты патогенеза дегенеративных изменений межпозвонкового диска у человека (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2018;2:52–57. [Kurenkov E.L., Makarova V.V. Some aspects of pathogenesis of degenerative changes in human invertebral disc (literature review). Vyatskij medicinskij vestnik. 2018;2:52–57 (in Russ.)].
5. Dowdell J., Erwin M., Choma T. et al. Intervertebral Disk Degeneration and Repair. Neurosurgery. 2017;80(3):46–54.
6. Kraus P., Lufkin T. Implications for a Stem Cell Regenerative Medicine Based Approach to Human Intervertebral Disk Degeneration. Front Cell Dev Biol. 2017;5:17.
7. Roberts S., Evans H., Trivedi J., Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(2):10–14.
8. Purmessur D., Cornejo M.C., Cho S.K. et al. Notochordal cell-derived therapeutic strategies for discogenic back pain. Global Spine J. 2013; 3(3):201–218.
9. Samartzis D., Cheung K.M. Lumbar intervertebral disk degeneration. Orthop Clin North Am. 2011; 42(4):xi–xii.
10. Sivan S.S., Wachtel E., Roughley P. Structure, function, aging and turnover of aggrecan in the intervertebral disc. Biochim Biophys Acta. 2014;1840(10):3181–3189.
11. Бывальцев В.А., Колесников С.И., Белых Е.Г. и др. Комплексный анализ диффузионного транспорта и микроструктуры межпозвонкового диска. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017;8:255–260. [Byvaltsev V.A., Kolesnikov S.I., Belykh E.G. et al. Complex analysis of diffusion transport and the structure of the intervertebral disk. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;8:255–260 (in Russ.)].
12. Wu Q., Huang J.H. Intervertebral Disc Aging, Degeneration, and Associated Potential Molecular Mechanisms. J Head Neck Spine Surg. 2017;1(4):555569.
13. Tang X., Jing L., Chen J. Changes in the molecular phenotype of nucleus pulposus cells with intervertebral disc aging. PLoS One. 2012;7(12):52020.
14. Vo N., Hartman R., Patil P. et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs. J Ortho p Res. 2016;34(8):289–1306.
15. Kerr G.J., Veras M.A., Kim M.K., Séguin C.A. Decoding the intervertebral disc: Unravelling the complexities of cell phenotypes and pathways associated with degeneration and mechanotransduction. Semin Cell Dev Biol. 2017;62:94–103.
16. Feng C., Zhang Y., Yang M. et al. Transcriptome and alternative splicing analysis of nucleus pulposus cells in response to high oxygen tension: Involvement of high oxygen tension in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. Int J Mol Med. 2018;41(6):3422–3432.
17. Alkhatib B., Rosenzweig D.H., Krock E. et al. Acute mechanical injury of the human intervertebral disc: link to degeneration and pain. Eur Cell Mater. 2014;28:98–110.
18. Martirosyan N.L., Patel A.A., Carotenuto A. et al. Genetic Alterations in Intervertebral Disc Disease. Front Surg. 2016;3:59.
19. Mayer J.E., Iatridis J.C., Chan D. et al. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. Spine J. 2013;13(3):299–317.
20. Голубенко Е.О., Силина Е.В., Орлова А.С. Персонифицированный подход в лечении болевых синдромов. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2017;7–8:107–112. [Golubenko E.O., Silina E.V., Orlova A.S. Personalized medicine in pain management. Modern science: current problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences. 2017;7–8:107–112 (in Russ.)].
21. Munir S., Rade M., Määttä J.H. et al. Intervertebral Disc Biology: Genetic Basis of Disc Degeneration. Curr Mol Biol Rep. 2018;4(4):143–150.
22. Risbud M.V., Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(1):44–56.
23. Videman T., Sarna S., Battié M.C. et al. The long-term effects of physical loading and exercise lifestyles on back-related symptoms, disability, and spinal pathology among men. Spine. 1995;20(6):699–709.
24. Jakoi A.M., Pannu G., D'Oro A. et al. The Clinical Correlations between Diabetes, Cigarette Smoking and Obesity on Intervertebral Degenerative Disc Disease of the Lumbar Spine. Asian Spine J. 2017;11(3):337–347.
25. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? Curr Opin Pharmacol. 2017;37:35–40.
26. Feng C., Liu H., Yang M. et al. Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: Causes and molecular pathways. Cell Cycle. 2016;15(13):1674–1684.
27. Wang A.M., Cao P., Yee A. et al. Detection of extracellular matrix degradation in intervertebral disc degeneration by diffusion magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med. 2015;73(5):1703–1712.
28. Zhu Q., Gao X., Levene H.B. et al. Influences of Nutrition Supply and Pathways on the Degenerative Patterns in Human Intervertebral Disc. Spine (Phila Pa 1976). 2016;41(7):568–576.
29. Wang W., Hao J., Zheng S. et al. Association Between Cartilage Intermediate Layer Protein and Degeneration of Intervertebral Disc: A Meta-analysis. Spine (Phila Pa 1976). 2016;41(20):1244–1248.
30. Boubriak O.A., Watson N., Sivan S.S. et al. Factors regulating viable cell density in the intervertebral disc: blood supply in relation to disc height. J Anat. 2013;222(3):341–348.
31. Stephan S., Johnson W.E., Roberts S. The influence of nutrient supply and cell density on the growth and survival of intervertebral disc cells in 3D culture. Eur Cell Mater. 2011;22:97–108.
32. Kauppila L.I. Atherosclerosis and disc degeneration/low-back pain — a systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(6):661–670.
33. Grunhagen T., Shirazi-Adl A., Fairbank J.C., Urban J.P. Intervertebral disk nutrition: a review of factors influencing concentrations of nutrients and metabolites. Orthop Clin North Am. 2011;42(4):465–477.
34. Turgut M., Uysal A., Uslu S. et al. The effects of calcium channel antagonist nimodipine on end-plate vascularity of the degenerated intervertebral disc in rats. J Clin Neurosci. 2003;10(2):219–223.
35. Chanchairujira K., Chung C.B., Kim J.Y. et al. Intervertebral disk calcification of the spine in an elderly population: radiographic prevalence, location, and distribution and correlation with spinal degeneration. Radiology. 2004;230(2):499–503.
36. Han Y., Li X., Yan M. et al. Oxidative damage induces apoptosis and promotes calcification in disc cartilage endplate cell through ROS/MAPK/NF-κB pathway: Implications for disc degeneration. Biochem Biophys Res Commun. 2017;3:30578–30578. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.111.
37. Uraoka H., Higashino K., Morimoto M. et al. Study of lesions of the lumbar endplate based on the stage of maturation of the lumbar vertebral body: the relationship between skeletal maturity and chronological age. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2018;28(2):183–187.
38. Biazzo A., Corriero A.S., Confalonieri N. et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of low back pain. Acta Biomed. 2018;89(1):41–46.
39. Tchetina E.V., Markova G.A. Regulation of energy metabolism in the growth plate and osteoarthritic chondrocytes. Rheumatol Int. 2018;38(11):1963–1974.
40. Altun I. Cytokine profile in degenerated painful intervertebral disc: variability with respect to duration of symptoms and type of disease. Spine J. 2016;16(7):857–861.
41. Румянцева С.А., Силина Е.В., Орлова А.С. и др. Гипергликемия и свободнорадикальный дисбаланс как прогностические маркеры острого нарушения мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;6(4):26–29. [Rumyanceva S.A., Silina E.V., Orlova A.S. et al. Hyperglycemia and free radical imbalance as prognostic factors in acute stroke. Annaly klinicheskoj i ehksperimental'noj nevrologii. 2012;6(4):26–29 (in Russ.)].
42. Risbud M.V., Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(1):44–56.

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

Боль в шейном отделе позвоночника: возможности анальгетического эффекта комбинации витаминов группы В

К.м.н. А.М. Тынтерова[1], профессор А.П. Рачин[2], д.м.н. М.Н. Шаров[3], к.м.н. С.Н. Выговская[2], С.А. Рачин[4]

[1]НУЗ «Дорожная больница на ст. Калининград ОАО «РЖД», Калининград
[2]ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва
[3]ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва
[4]ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Боль в шейном отделе позвоночника представляет собой важную междисциплинарную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В статье представлен классификационный подход к диагностике данного состояния. Ведущий механизм развития боли, ее продолжительность, степень нарушения качества жизни имеют большое значение для выбора тактики лечения. В неврологической практике для лечения ноцицептивной скелетно-мышечной боли используются различные группы лекарственных препаратов. При этом возникает необходимость применения альтернативных (с включением адъювантных коанальгетиков) схем лечения болевых синдромов. Витамины группы В (прежде всего тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) обладают нейропротективными и анальгетическими свойствами, сочетаются с нестероидными противовоспалительными препаратами, что позволяет добиться положительного терапевтического эффекта, используя более низкие дозы последних и уменьшая тем самым риск развития нежелательных побочных явлений. Анализ результатов исследований, посвященных оценке анальгетического эффекта комбинации тиамина, пиридоксина и цианокобаламина, показывает целесообразность включения этой комбинации препаратов в терапию болевого синдрома шейного отдела позвоночника.

Ключевые слова: *боль в шее, анальгетический эффект, противовоспалительное действие, комбинированные препараты, Нейромультивит.*

Для цитирования: *Тынтерова А.М., Рачин А.П., Шаров М.Н. и др. Боль в шейном отделе позвоночника: возможности анальгетического эффекта комбинации витаминов группы В. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):78–80.*

ABSTRACT

Cervical spine pain: analgesic effects' opportunities of B vitamins combination

A.M. Tynterova[1], A.P. Rachin[2], M.N. Sharov[3], S.N. Vygovskaya[2], S.A. Rachin[4]

[1]Railway Hospital at Kaliningrad Station of the Russian Railways, Kaliningrad
[2]National Medical Research Center for Rehabilitation and Health Resort Studies, Moscow
[3]Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow
[4]Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Cervical spine pain is an important interdisciplinary medical, social and economic problem. The article presents a classification approach to this condition diagnosis. When choosing proper treatment tactics, it is important to determinate the following parameters: the pain leading mechanism, its duration, and the life quality violation severity. Currently, a wide range of different drug groups are used to treat nociceptive musculoskeletal pain in neurological practice. At the same time, there is a need to use alternative regimens (using adjuvant co-analgesics) for the pain syndromes treatment. B vitamins (primarily thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin) have neuroprotective and analgesic properties, can be combined with NSAIDs, which allows achieving a positive therapeutic effect using lower dosages of the latter and reducing the adverse events development risk. Study results analysis on the combination (benfotiamine, pyridoxine and cyanocobalamin) analgesic effect assessment shows the inclusion feasibility of such combination in the cervical spine pain syndrome treatment.

Keywords: *neck pain, analgesic effect, anti-inflammatory effect, combination drugs, Neuromultivit.*

For citation: *Tynterova A.M., Rachin A.P., Sharov M.N. et al. Cervical spine pain: analgesic effects' opportunities of B vitamins combination. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):78–80.*

Введение

Боль в шейном отделе позвоночника не только актуальная клиническая, но и важная социально значимая проблема современной медицины [1].

Важность данного аспекта обусловлена тем, что до сих пор не существует общепринятой классификации вертеброгенных болевых синдромов в области шейного отдела позвоночника. Отечественные авторы широко применяют классификацию, предложенную в 1987 г. профессором И.П. Антоновым, в которой выделены рефлекторные, корешковые и корешково-сосудистые синдромы, связанные с поражением позвоночника на различных уров-

нях. В зарубежной литературе представлена классификация, разделяющая боль в шее на 4 степени тяжести:

1) боль без явной патологии шейного отдела, незначительно влияющая на дневную активность;
2) боль без явной патологии, ограничивающая повседневную активность;
3) боль, сопровождающаяся клиникой радикулопатии;
4) боль с признаками тяжелой патологии шейного отдела [2].

В обычной клинической практике чаще всего наблюдается болевой синдром, ограничивающий повседневную активность или с клинической картиной радикулопатии, что соответствует 2–3-му классу по шкале NPTF (The Neck Pain Task Force — Целевая группа по изучению боли в шее) [2].

Характеристика шейного болевого синдрома

По продолжительности выделяют острую и хроническую боль в шее [3]. По патогенетической классификации, основанной на определении ведущего механизма в формировании патологической боли, выделяют ноцицептивную, нейропатическую, дисфункциональную и смешанную боль.

Наиболее распространена неспецифическая боль в шейном отделе позвоночника. Источником этой боли могут быть фасеточные (межпозвонковые) суставы, фиброзное кольцо, межпозвонковые диски, связки, мышцы и сухожилия [4]. Боль чаще всего возникает при неловком движении, длительном вынужденном положении головы [5]. По патогенетической классификации неспецифическая боль в шейном отделе является ноцицептивной. Но процесс часто хронизируется, приобретая черты дисфункциональной боли, в основе которой лежат механизмы центральной сенситизации и дезингибиции (нарушение в системе нисходящей модуляции боли) [6].

Радикулопатия шейного отдела позвоночника встречается реже, чем поясничного. Это объясняется анатомо-физиологическими особенностями шейного отдела позвоночника. Радикулярные боли чаще связаны не с грыжей межпозвоночных дисков, а со сдавлением корешка в межпозвонковом отверстии на фоне дегенеративных изменений унковертебральных сочленений, гипертрофии фасеточных суставов. Наиболее часто поражаются корешки С6 (20%) и С7 (70%), реже — С8 и С5 (8–10%). Боль при радикулопатии чаще всего является смешанной. В ее формировании задействованы нейропатические и ноцицептивные механизмы [7].

Лечение шейного болевого синдрома

Ведущий механизм развития, продолжительность боли, степень нарушения качества жизни влияют на выбор тактики лечения.

В неврологической практике для лечения ноцицептивной скелетно-мышечной боли используются различные группы лекарственных препаратов. Наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые обеспечивают как противовоспалительный, так и обезболивающий эффект [8]. В терапии нейропатических болей препаратами выбора являются антиконвульсанты (габапентин, прегабалин) и антидепрессанты сбалансированного действия (дулоксетин, венлафаксин и милнаципран). Однако свойственные им многочисленные нежелательные явления заставляют обращаться к альтернативным средствам лечения болевых синдромов, в частности адъювантным коанальгетикам [9,10].

Витамины группы В в лечении шейного болевого синдрома

В настоящее время активно исследуется анальгетическое и противовоспалительное действие витаминов группы В, применяемых в лечении пациентов с болевыми синдромами [11, 12]. Комплекс витаминов B_1, B_6 и B_{12} обладает способностью уменьшать как скелетно-мышечные, так и радикулярные боли в спине [13]. Витамины группы В (в данном случае тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) обладают нейропротективными и анальгетическими свойствами и сочетаются с НПВП, что позволяет добиться положительного терапевтического эффекта, используя более низкие дозы последних, тем самым уменьшая риск развития нежелательных лекарственных реакций.

Длительное время применение витаминов группы В в терапии болевых синдромов вызывало сомнения [14], однако исследования последних лет подтвердили анальгетический эффект витаминов группы В в отношении ноцицептивных и нейропатических болевых синдромов.

В 1990 г. немецкими учеными было проведено исследование, результаты которого доказали эффективность комбинации НПВП (диклофенака) и комплекса витаминов группы В в терапии острого болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника. Такая комбинация препаратов способствовала сокращению сроков лечения и уменьшению приема диклофенака за курс лечения. В России комбинация диклофенака с витаминами группы В в одной капсуле представлена в препарате Нейродикловит.

В 2000 г. итальянские ученые исследовали эффективность и безопасность внутримышечного введения витамина B_{12} при лечении боли в поясничном отделе позвоночника. В исследовании участвовали 60 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с люмбоишиалгией. Пациентов разделили на 2 группы. В 1-й группе был назначен витамин B_{12} в дозе 1000 мкг внутримышечно в течение 2 нед. В обеих группах в качестве дополнительного лечения применяли парацетамол. Эффективность терапии оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы и опросника DQ. Результаты исследования показали преимущество терапии, включавшей витамин B_{12}, и доказали целесообразность его применения в терапии болевого синдрома [15].

В 2001 г. бразильские ученые фармацевтического факультета Федерального университета Минас-Жерайс в эксперименте с формальдегидной моделью ноцицептивной боли выявили, что применение комплекса витаминов B_1, B_6 и B_{12} оказывает выраженный антиноцицептивный эффект. Результаты данного исследования показали, что эта комбинация витаминов влияет на синтез и действие медиаторов воспаления [16].

В это же время ученые исследовательского центра науки и техники Национального института политических наук в Мексике доказали, что комбинация тиамина, пиридоксина и цианокобаламина усиливает анальгетический эффект диклофенака в экспериментальной модели ноцицептивной боли [17].

В 2009 г. бразильские ученые провели рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности комбинации витаминов группы В и НПВП в лечении пациентов с острой болью в поясничном отделе позвоночника. Результаты исследо-

вания продемонстрировали более быстрый и выраженный анальгетический эффект у получавших сочетанную терапию диклофенака с витаминами группы В, в отличие от получавших монотерапию диклофенаком [18].

Целый ряд экспериментальных исследований выявил отчетливый обезболивающий эффект отдельных витаминов группы В и их комплексов при нейропатической боли. Мексиканские ученые из Исследовательского центра Института Аванзадос доказали влияние комбинации тиамина и кобаламина на нейропатическую боль, а также синергизм их действия с дексаметазоном в эксперименте на крысах с тактильной аллодинией, вызванной лигатурой, наложенной на спинальный корешок [19]. В аналогичном исследовании в 2008 г. на экспериментальной модели доказан терапевтический эффект комбинации витаминов группы В с антиконвульсантами в лечении нейропатической боли [20]. Данные исследования определили клиническое применение этих препаратов при лечении нейропатической и ноцицептивной боли в неврологии [21].

В 2009 г. в рандомизированном клиническом исследовании сравнивали эффективность парентерального введения витамина B_{12} и нортриптилина в терапии нейропатической боли у пациентов с сахарным диабетом. В исследовании приняли участие 100 пациентов. Оценка болевых нейропатических синдромов по визуальной аналоговой шкале показала, что витамин B_{12} более эффективен, чем нортриптилин [22].

Исследование, охватившее 300 ортопедических клиник Индии, показало эффективность и переносимость комбинации фиксированных доз метилкобаламина и прегабалина в лечении болевой нейропатии. В заключении исследователей утверждалось, что комбинация метилкобаламина в дозе 750 мкг и прегабалина в дозе 75 мг хорошо переносится и эффективна при лечении нейропатической боли [23].

Мы привели далеко не полный перечень исследований, подтвердивших эффективность витаминов группы В, применяемых как в качестве дополнительного, так и в качестве основного средства в лечении болей ноцицептивного и нейропатического характера. Потенцирующий эффект совместного применения витаминов группы В и препаратов других фармакологических групп в терапии болевых синдромов позволяет снизить дозы НПВП, антиконвульсантов и анальгетиков и тем самым избежать нежелательных явлений после приема этих лекарственных средств. Кроме того, исследования выявили целесообразность комплексного применения витаминов группы В.

Комбинированный препарат витаминов группы В

Комбинированным препаратом, включающим витамин B_1 (тиамина гидрохлорид 100 мг), B_6 (пиридоксина гидрохлорид 100 мг), B_{12} (цианокобаламин 1 мг), является Нейромультивит в инъекционной форме, фармакологическое действие которого определяется свойствами входящих в его состав витаминов [24]. В настоящее время препарат Нейромультивит применяется в лечении полиневропатий различной этиологии (диабетической, алкогольной) [25]. Целесообразно также его включение в терапию болевых синдромов шейного отдела позвоночника, обусловленных нейропатическими и ноцицептивными механизмами развития боли. Терапевтический эффект препарата Нейромультивит объясняется анальгетическими и нейротропными свойствами, а также потенцирующей способностью при взаимодействии с НПВП и антиконвульсантами [26]. Режим дозирования и сроки терапии зависят от конкретного клинического синдрома и могут подбираться индивидуально (например, при неспецифической и радикулярной боли в шейном отделе позвоночника) или применяться в стандартных среднетерапевтических дозировках при курсовом лечении. Лечение начинают, как правило, с ежедневного введения 2 мл препарата внутримышечно в течение 5–10 дней, затем переходят на 2–3-разовое введение в неделю в течение 2–3 нед.

Заключение

Таким образом, анализ результатов исследований, посвященных оценке анальгетического эффекта тиамина, пиридоксина и цианокобаламина, показывает целесообразность включения комбинации этих препаратов в терапию болевого синдрома шейного отдела позвоночника.

Препарат Нейромультивит в инъекционной форме рекомендуется как лекарственное средство с доказанным действием в терапии нейропатических и ноцицептивных болевых синдромов. При лечении неспецифических и радикулярных болей в шейном отделе позвоночника Нейромультивит применяется преимущественно в качестве адъювантной коанальгетической терапии.

Литература

1. Левин О.С. Диагностика и лечение боли в шее и верхних конечностях. РМЖ. 2006; 9:713–718. [Levin, O.S. Diagnosis and treatment of pain in the neck and upper extremities. RMJ. 2006; 9: 713–718 (in Russ.)].
2. Guzman J., Haldeman S., Carroll L.J. et al. Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: from concepts and findings to recommendations. Spine (Phila Pa 1976). 2008; 33 (4): S199–213.
3. Болевой синдром. Под ред. В. А. Михайловича, Ю. Д. Игнатова. Л.: Медицина; 1990. [Pain syndrome. Ed. V. A. Mikhailovich, Yu. D. Ignatov. L.: Medicine; 1990 (in Russ.)].
4. Алексеев В.В. Неврологические аспекты диагностики и лечения острых вертеброгенных болевых синдромов. Consilium medicum 2008;1:56–63. [Alekseev V.V. Neurological aspects of the diagnosis and treatment of acute vertebral pain syndromes. Consilium medicum. 2008;1:56–63 (in Russ.)].
5. Исайкин А.И. Боль в шейном отделе позвоночника. Трудный пациент. 2012;10(7):36–44. [Isaykin A.I. Pain in the cervical spine. Difficult patient. 2012;10(7):36–44 (in Russ.)].
6. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Боль: патогенез и лечение. Рос. журн. боли. 2010;2:35–39. [Danilov A.B., Danilov Al.B. Pain: pathogenesis and treatment. Ros. journals the pains. 2010;2:35–39 (in Russ.)].
7. Fraynhagen R., Baron R., Gockel U. et al. PainDetect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006;22:1911–1920.
8. Ковальчук В.В., Ефимов М.А. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости кратких курсов терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении пациентов с дорсалгиями. Журнал неврологии и психиатрии. 2010;1:55–58. [Kovalchuk V.V., Efimov M.A. Comparative characteristics of the effectiveness and tolerability of short courses of therapy with various nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of patients with darsalgia. Journal of Neurology and Psychiatry. 2010; 1: 55–58 (in Russ.)].
9. Пахомова И.Г., Павлова Е.Ю. Нестероидные противовоспалительные средства: фокус на безопасность при выборе препарата. Consilium medicum. Неврология/ревматология. 2014;1:30–34. [Pakhomova I.G., Pavlova E.Yu. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: focus on safety when choosing a drug focus on safety when choosing a drug. Consilium medicum. Neurology / rheumatology. 2014;1:30–34 (in Russ.)].
10. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Safety. 2004;27:411–420 .
11. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? РМЖ. 2008;16:35–39. [Danilov A.B. Use of B vitamins for back pain: new analgesics? RMJ. 2008;16:35–39 (in Russ.)].
12. Eckert M., Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin. Fortschr Med. 1992;110(29):544–548.
13. Jurna I. Analgesic and analgesia — potentiating action of B vitamins. Schmerz. 1998;12:136–141.

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

Лечение бессонницы: смена парадигмы

Д.м.н. Р.В. Бузунов

ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена вопросам сомнологии и терапии нарушений сна. Когнитивно-поведенческая терапия бессонницы позволяет приблизительно у 80% пациентов полностью устранить или значительно облегчить хроническую бессонницу. Цель данной статьи заключается в мотивации изменения стереотипов врачебного мышления. Автор поставил перед собой достаточно амбициозную задачу: убедить читателей по-новому взглянуть на проблему формирования бессонницы и прогрессирования ее в хроническую форму. Опубликованы уже тысячи статей и десятки монографий по этой теме. Проблема заключается не столько в недостатке информации или доказательной базы, сколько в упрощенных стереотипах мышления и недостаточном внимании врачей к этой теме. При хронической бессоннице первой линией лечения должна быть когнитивно-поведенческая терапия, и только при ее неэффективности или недоступности следует назначать медикаментозную терапию. Особенно важно при обращении пациента с жалобами на недосыпание или нарушения сна, учитывая современные данные, обеспечить раннее и интенсивное лечение острой бессонницы, которое должно включать как элементы когнитивно-поведенческой терапии, так и правильно подобранную медикаментозную терапию с целью недопущения хронизации бессонницы.

Ключевые слова: *нарушения сна, когнитивно-поведенческая терапия, лечение бессонницы, доксиламин, Донормил®.*

Для цитирования: *Бузунов Р.В. Лечение бессонницы: смена парадигмы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):81–86.*

ABSTRACT

Insomnia treatment: paradigm shift

R.V. Buzunov

Central State Medical Academy, Moscow

The article is devoted to the issues of somnology and sleep disorders treatment. Cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) allows completely eliminating or significantly alleviating chronic insomnia in approximately 80% of patients. The aim of this article is to motivate change in medical thinking stereotypes. The author has set himself a rather ambitious task — to convince readers to take a fresh look at the problem of chronic development formation and insomnia progression into a chronic form. Thousands of articles and dozens of monographs on this topic have already been published. The problem consists of less as the lack of information or evidence, and more as simplified thinking stereotypes and the lack of physicians attention to this topic. In chronic insomnia, frontline treatment should be CBT-I. If it is ineffective or unavailable, drug therapy is used. What is more, when a patient complains about lack of sleep or sleep disorder, it is necessary to provide an early and intensive acute insomnia treatment, which should include both CBT-I elements and properly selected drug therapy in order to prevent chronic insomnia, taking into account the current data.

Keywords: *sleep disorders, cognitive behavioral therapy, insomnia treatment, doxylamine, Donormyl®.*

For citation: *Buzunov R.V. Insomnia treatment: paradigm shift. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):81–86.*

Введение

Представьте ситуацию: на прием к врачу приходит пациент с жалобами на повышение температуры тела до 37,5 °С в течение 3 мес. Температура повышается к вечеру и нормализуется к утру. Что сделает врач? Не задумываясь, вы скажете, что прежде всего он назначит пациенту серьезное обследование.

А теперь представьте, что к доктору обращается человек с жалобами на трудности с засыпанием и ночные пробуждения, которые беспокоят его каждую ночь в течение 3 мес. Что назначит врач? Думаю, что так же уверенно вы скажете, что сразу будут назначены гипнотики или транквилизаторы.

Давайте теперь подумаем. У хронической лихорадки сотни причин, и назначать всем пациентам подряд только жаропонижающие средства весьма неразумно. Вряд ли вы встретите в истории болезни такую запись: «Жалобы: на повышение температуры тела в течение 3 мес. Диагноз: хроническая лихорадка. Лечение: нестероидный противовоспалительный препарат». И вряд ли в истории болезни не будет указаний на обследование с целью уточнения генеза повышения температуры.

В то же время в истории болезни вполне можно встретить такую запись: «Жалобы: на трудности с засыпанием и частые пробуждения ночью в течение 3 мес. Диагноз: хроническая бессонница. Лечение: гипнотик». При этом не будет проведено никаких обследований или анализов, направленных на выявление причин бессонницы. А ведь симптомы бессонницы могут отмечаться при сотнях различных заболеваний. Например, при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) до половины пациентов предъявляют жалобы на бессонницу. А в этом случае гипнотики и транквилизаторы противопоказаны, их назначение может привести к серьезным последствиям вплоть до летального исхода.

Таким образом, в настоящее время при лечении бессонницы часто нарушается один из важнейших принципов медицины: сначала поставить диагноз, а потом назначать лечение. Почему так происходит в отечественной, а зачастую и в зарубежной практике? Этому есть ряд объяснений, которые приведены далее.

Сомнология в мире и в России

Сомнология — очень молодое по современным меркам медицинское направление. Если медицине в целом со времен Гиппократа уже более 2400 лет, то клинической сомнологии — не более 60. Фактически это направление получило научную базу и бурное развитие после внедрения в клиническую практику полисомнографии — метода объективного исследования сна. В США вообще предлагают считать датой рождения медицины сна 1975 г., когда страховая компания Blue Shield of California решила возмещать расходы лабораторий сна на проведение полисомнографии [1]. Конечно, это весьма утилитарный подход, но в нем есть рациональное зерно. До этого сомнология развивалась всего в нескольких десятках американских научно-исследовательских центров и была весьма далека от клинического применения. Но за последующие годы она совершила гигантский шаг вперед. В настоящее время в США функционирует более 4000 сомнологических центров.

В России полисомнография не оплачивается по линии ОМС. Более того, полисомнографии даже не нашлось места среди тысяч методов диагностики, перечисленных в действующей Номенклатуре медицинских услуг, утвержденной Минздравом России в 2017 г. Так что порой приходится доказывать проверяющим из Росздравнадзора, что полисомнография является медицинской методикой. Если проводить аналогию с американским подходом, то сомнология у нас еще не родилась.

До настоящего времени отечественные высшие и средние медицинские учебные заведения практически не дают знаний по нарушениям сна. Автор регулярно спрашивает у аудитории во время выступления на конференциях, прочитали ли слушателям хотя бы одну лекцию по сомнологии или каким-либо отдельным расстройствам сна. Изредка поднимаются 1–2 руки на десятки или даже сотни слушателей. Иногда коллеги говорят, что информацию по медицине сна они услышали, когда посещали элективные лекции или курсы сверх обязательной программы. Таким образом, подавляющее число российских врачей не имеют даже элементарных знаний по диагностике и лечению расстройств сна.

В связи с этим можно сказать, что у нас до настоящего времени имеется только «медицина дня», а что происходит с человеком ночью — врачи практически не имеют возможности понять. И это при том, что около 15% взрослых людей страдают хронической бессонницей. Да и умирает человек ночью относительно чаще, чем днем, т. е. сам сон фактически является фактором риска смерти. Это в значительной степени обусловлено именно болезнями сна, которых в действующей Международной классификации болезней сна 3-го пересмотра насчитывается более 50.

Классификация хронической бессонницы

Современные классификации бессонницы скорее запутывают врача, чем дают ему ключ к решению проблемы. В МКБ-10 бессонница упоминается в разделе V «Психические расстройства и расстройства поведения» под кодом F51.0: «Бессонница неорганической этиологии» и в разделе VI «Болезни нервной системы» под кодом G47.0: «Нарушения засыпания и поддержания сна [бессонница]». Причем под кодом G47.0 предлагается шифровать бессонницы органического генеза. Фактически проводится деление только на органическую и неорганическую бессонницу. Еще более запутанная ситуация создалась с определениями бессонницы в Международной классификации болезней сна (ICSD). В ICSD 2-го пересмотра 2005 г. бессонница делилась на первичную и вторичную, причем в классификации первичной бессонницы имелось несколько подтипов:

- адаптационная;
- психофизиологическая;
- идиопатическая;
- обусловленная неадекватной гигиеной сна;
- бессонница.

Первичная бессонница, как пояснялось, могла иметь как внутренние, так и внешние этиологические провоцирующие факторы, но она не была обусловлена другим заболеванием. Вторичная бессонница определялась, если ее причинами были другие психические или соматические заболевания, другие расстройства сна или злоупотребление психоактивными веществами.

Но уже в ICSD 3-го пересмотра 2014 г. решено было отказаться от деления бессонницы на первичную и вторичную и от деления на подтипы. В классификации осталось всего 3 типа бессонницы:

- острая;
- хроническая;
- неуточненная.

Это объяснялось тем, что множество симптомов и характеристик первичной и вторичной бессонницы были схожи, что затрудняло их дифференциацию до полной неразличимости. Появились доказательства того, что даже если бессонница развивалась вторично по отношению к другому заболеванию, то со временем она становилась самостоятельным заболеванием и сохранялась даже после адекватного лечения первичной причины, например депрессии. Более того, показано, что если не лечить собственно бессонницу, то она может усугублять течение коморбидного состояния, например той же депрессии. Вместе с тем успешное лечение бессонницы может улучшать и течение коморбидного состояния. С учетом изложенного бессонница при других заболеваниях начала рассматриваться как коморбидное состояние, которое требует самостоятельного лечения.

Изменение подходов к лечению хронической бессонницы

Накопившиеся научные и клинические знания о хронической бессоннице привели к кардинальному изменению подходов к ее лечению в 2017 г., когда вышли новые рекомендации по диагностике и лечению бессонницы Американской академии сна [2] и Европейского общества изучения сна [3]. В этих рекомендациях первой линией лечения хронической бессонницы указывалась когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Причем рекомендовалось назначать лекарственные средства только в том случае, если КПТ оказалась неэффективна или недоступна для пациента.

Это противоречило подходам, которые преобладали в реальной клинической практике. До 2017 г. специалисты придерживались мнения о том, что хроническая бессонница у большинства (до 80%) пациентов была не самостоятельным заболеванием, а носила вторичный характер [4], т. е. она была следствием психических расстройств, соматических болезней, других расстройств сна или злоупотребления психоактивными веществами. Если у пациента не удавалось выявить очевидной причины хронической бессонницы, то предполагалось, что вероятнее всего имеются

скрытая депрессия или какие-то другие не очень явные психические расстройства. Причем считалось, что сама хроническая бессонница является депрессогенным фактором, так что ее длительное существование должно приводить к депрессии.

В данной ситуации практически всегда назначались антидепрессанты со снотворным эффектом длительными курсами. При этом у значительной доли пациентов удавалось добиться положительного эффекта, что на первый взгляд подтверждало правильность выбранной тактики. Но существовала одна серьезная проблема. У значительной части пациентов даже после длительного курса антидепрессантов и достижения, казалось бы, стойкой ремиссии отмена препаратов приводила к рецидиву бессонницы. То есть, назначая антидепрессанты, мы внутренне готовились к тому, что пациенты будут их принимать многие годы, что часто и происходило на практике.

Теперь давайте в свете современных взглядов на хроническую бессонницу проведем работу над ошибками. Автору в свое время это далось нелегко, т. к. он начал понимать, что в течение 20 лет, до 2017 г., не совсем правильно лечил пациентов с бессонницей, причем как хронической, так и острой. Как тут не вспомнить о том, что в 2000 г. группа авторитетных медиков рассмотрела рефераты 260 статей в американском медицинском журнале «Хирургия, гинекология и акушерство» за 1935–1999 гг. и оказалось, что половина «твердо установленных медицинских фактов и теорий» за 45 лет перешла в разряд «ошибок прошлого».

В 1987 г. A. Spielman et al. предложили поведенческую модель развития хронической бессонницы [5]. Почему статья была написана в 1987 г., а обратили на нее внимание только спустя 30 лет, в 2017 г.? Некоторым оправданием может служить то, что врачебное мышление обладает весьма значительной ригидностью, а порой проявляет поразительную анозогнозическую реакцию на все новое. Еще более 100 лет назад английский невролог Джон Хьюлингс Джексон сказал: «Чтобы изгнать из медицины ложную идею, нужно 50 лет, а чтобы утвердить правильную — все сто». Хотя надо отметить, что процессы в наш информационный век ускоряются. От теории A. Spielman до ее воплощения в клинических рекомендациях прошло «всего» 30 лет.

Патогенез хронической психофизиологической (условно-рефлекторной) бессонницы

Итак, почему же достаточно всего 3 мес., чтобы острая бессонница, развившаяся на фоне действовавшего этиологического фактора (например, тянущегося стресса), превратилась в хроническую бессонницу — самостоятельное заболевание, развивающееся по своим законам и уже не связанное с причинным фактором? Пациенты при этом весьма характерно описывают свое состояние: «Стресс уже давно прошел, жизнь полностью нормализовалась, а бессонница осталась и продолжает ухудшаться».

По теории A. Spielman, хроническая бессонница является производным трех групп факторов: предрасполагающих, провоцирующих и поддерживающих. К предрасполагающим факторам относят тип личности, темперамент, тревожность, ипохондричность и др. Часто такие пациенты говорят, что сон у них был нестабилен с юности, они плохо засыпали после стрессов или перед какими-то важными событиями. Понятно, что у таких людей чаще могут развиваться нарушения сна.

В качестве провоцирующего фактора, как правило, выступает длительная стрессовая ситуация, особенно трудноразрешимая, не предвещающая конца. Это могут быть проблемы на работе или в семейной жизни, шум из соседней квартиры, мешающий спать, проблемы со здоровьем. Провоцирующий фактор вызывает нарушение засыпания. При этом человеку достаточно 15–20 раз лечь спать и не заснуть, как у него начинает формироваться условный отрицательный рефлекс боязни не заснуть. Пациент говорит, что он днем мучительно хочет спать и засыпает практически стоя в метро, но как только он ложится в свою постель, сон как рукой снимает. Обычно при этом человек продолжает лежать и пытается заснуть или же начинает коротать время в постели в ожидании сна: работает, общается в социальных сетях, смотрит телевизор, принимает пищу. Это еще больше усугубляет проблему, т. к. постель начинает ассоциироваться не только с бессонницей, но и с другими активностями, но не со сном. Формируется рефлекс «постель — бессонница».

Если здорового человека положить в постель, то, даже если до этого он не хотел спать, через 15–20 мин он задремлет, поскольку у него сформирован рефлекс «постель — сон». Если в постель ложится человек со сформировавшимся рефлексом «постель — бессонница», у него возникает стресс, повышается давление, учащается сердцебиение, человек не засыпает.

Далее картина развивается так. Известно, что сон представляет собой достаточно сложный процесс, состоящий из стадий и циклов. Цикл сна обычно длится около 90 мин и представляет собой последовательность стадий (1, 2, 3, REM-сон), которая заканчивается коротким пробуждением мозга. За ночь бывает 4–5 таких циклов и, соответственно, пробуждений. Обычно человек не запоминает эти пробуждения и утром бывает уверен, что совсем не просыпался. Если же у человека сформировался условный рефлекс боязни не заснуть, то каждое такое пробуждение вызывает дополнительный стресс, человек не может заснуть в течение нескольких минут или даже десятков минут. Сон продолжает ухудшаться.

Что делает человек, если не может заснуть и часто просыпается среди ночи? Зачастую он начинает проводить больше времени в постели, руководствуясь убеждением: «Я не выспался сегодня ночью, значит, нужно добрать недостающее количество сна, чтобы чувствовать себя хорошо». Формируется привычка ложиться раньше вечером, дольше спать утром, практиковать дневной сон, при этом попытки «доспать» предпринимаются весьма хаотично.

А чем дольше человек находится в постели, тем его сон становится более поверхностным и с бóльшим количеством пробуждений. Особенность мозга заключается в том, что он помнит, когда не спит, но не помнит, когда спит. Вспомните детский сон: закрыл глаза, открыл — уже утро. Сон выпал из памяти. Если же у человека было 20–30 даже коротких, по несколько минут, пробуждений за ночь, то они все отложатся в памяти, а куски сна между ними из памяти выпадут. Человек будет помнить, как темнело, как по дому ходила кошка, как светало, начали петь птицы… Суммарно человек не поспит час-полтора, а будет думать, что не спал всю ночь.

Иногда пациенты утверждают, что они спят всего 1–2 ч на протяжении нескольких недель или даже месяцев, при

этом не могут заснуть и днем (чего, конечно, не бывает при истинном недосыпании). Если человек накапливает суммарно 24 ч дефицита сна (не спит 3 сут. или недосыпает подряд несколько дней по 2–3 ч), он становится недееспособным, не может выполнять никакой последовательной работы и засыпает прямо во время работы у станка, во время разговора, во время еды, не говоря о засыпании в спокойном состоянии.

Спустя несколько месяцев от начала бессонницы пациент воспринимает ее как катастрофу. Постоянные соматические проявления недостатка сна (головная боль, вялость, дневная сонливость, раздражительность) и обратимые функциональные изменения в работе мозга создают неблагоприятный эмоциональный фон с преобладанием депрессивных мыслей. В результате человек может искренне расценивать бессонницу как трагедию, страдание, самую главную проблему в жизни, тяжелейшее расстройство. Все эти переживания абсолютно реальны и правдивы, но объективно ситуация намного лучше, чем кажется.

Теперь давайте разберемся, что происходит, когда мы такому пациенту назначаем гипнотики, транквилизаторы или антидепрессанты со снотворным эффектом. С одной стороны, мы, конечно, можем улучшить сон. Фармакологическое действие препаратов подавит активность мозга и, возможно, устранит или ослабит отрицательные рефлексы, дезадаптивные привычки или катастрофизацию бессонницы. Но это закономерно приведет к формированию еще одного отрицательного рефлекса — боязни заснуть без таблетки. Известно, что достаточно месяца приема препарата, чтобы сформировалась психологическая зависимость [6]. Если же пациент принимает гипнотики или транквилизаторы, то в течение нескольких месяцев может развиться и физическая зависимость. Хотя надо отметить, что к антидепрессантам физическая зависимость формируется значительно реже. Но в любом случае, если мы в дальнейшем попробуем отменить препарат, то получим двойной негативный эффект: синдром отмены (психологического и/или физического генеза) и возврат отрицательных условных рефлексов, связанных с самой бессонницей. Этим и объяснялись трудности с отменой антидепрессантов, которые были описаны выше.

Когнитивно-поведенческая терапия хронической бессонницы

Итак, из описания хронологии событий, которые приводят к развитию условно-рефлекторной или психофизиологической хронической бессонницы, очевидно, что в значительной степени она становится самостоятельным расстройством, требующим соответствующих лечебных подходов, прежде всего поведенческих. Наилучший эффект при лечении данного типа бессонницы дает КПТ [3], которая включает методики ограничения сна и контроля раздражителя, а также рекомендации по гигиене сна и физической активности, обучение пациента релаксационным техникам и работе с негативными мыслями. При этом врач выступает скорее в роли тренера, а не классического доктора.

С учетом зарубежного опыта автор разработал собственную 6-недельную программу КПТ бессонницы (КПТ-Б), которая позволяет приблизительно у 80% пациентов полностью устранить или значительно облегчить хроническую бессонницу. Подробное описание программы превысило бы размеры журнальной статьи. Но цель данной работы заключается не в описании самой программы КПТ-Б, а в мотивации коллег-читателей на изменение стереотипов своего врачебного мышления. Автор поставил перед собой достаточно амбициозную задачу: заставить по-новому взглянуть на проблему хронической бессонницы. Цель будет достигнута, если коллеги заглянут в Интернет и прочитают о КПТ-Б. Опубликованы уже тысячи статей и десятки монографий по этой теме, и эта информация находится от вас всего на расстоянии клика. Проблема заключается не столько в недостатке информации или доказательной базы, сколько в стереотипах мышления и в недостаточном внимании врачей к этой теме.

Лечение острой бессонницы

С учетом того что теперь мы существенно лучше понимаем механизм хронизации бессонницы, становится понятно, что чрезвычайно важно лечить острую бессонницу и не допускать ее перехода в хроническую форму. Если ранее пациент обращался по поводу острой бессонницы, которая длилась несколько дней или недель, наше отношение к ней было достаточно легковесным. Мы полагали, что бессонница пройдет сама по себе, как только закончится действие причинного фактора. Здесь можно провести некоторую аналогию с повышением температуры тела. Если у пациента лихорадка и мы предполагаем острое респираторное заболевание (ОРЗ), то температуру как симптом можно и не сбивать. В конце концов ОРЗ пройдет и температура нормализуется. Аналогично и с бессонницей: можно или вообще ее игнорировать, или прибегать к минимальным лечебным воздействиям, в частности к седативным препаратам растительного происхождения.

Как мы теперь знаем, чем дольше длится острая бессонница, тем больше повышается вероятность ее трансформации в хроническую. Формально по классификации острая бессонница переходит в хроническую через 3 мес. Хотя очевидно, что у некоторых людей формирование стойких условных отрицательных рефлексов может происходить гораздо быстрее. У некоторых пациентов уже после 2–3 нед. стрессовой ситуации (например, пребывания в больнице) мы видим появление дезадаптивного поведения и катастрофизацию бессонницы. И это при том, что стрессогенный фактор был относительно недолгим и уже закончился.

В данной ситуации необходимо использовать два подхода. Во-первых, уже на этапе острой бессонницы важно провести полноценную консультацию по основным элементам КПТ (методики ограничения сна, контроля раздражителя, коррекции негативных убеждений). В контролируемом рандомизированном исследовании показано, что проведение у пациентов с острой бессонницей однократной сессии КПТ-Б (60–70 мин) и дальнейшее самостоятельное применение КПТ-Б (по изложенной в брошюре программе) позволили через месяц добиться ремиссии бессонницы у 60% пациентов. В контрольной группе частота ремиссии составила всего 15% [7].

Во-вторых, целесообразно проводить медикаментозную терапию острой бессонницы. Острую бессонницу можно вылечить в течение 1–3 нед. применением препаратов, и затем их отменить. Если же врач, опасаясь потенциального развития физической или психической зависимости от препаратов, до последнего оттягивает их назначение, то ситуация значительно усугубляется. В итоге снотворные,

UPSA

ДОНОРМИЛ®

ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА

- Сохраняет физиологическую структуру сна[1, 2]
- Применяется за 15–30 мин. до сна[1]
- Не выявлено признаков синдрома отмены[3]
- Может применяться на протяжении всей беременности[1]

12-17-RUS-004-DON

Ночь для сна! Рекомендуйте спать!

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П №008683/01. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное непатентованное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат – 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеарат – 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6000 –1 мг, гипромеллоза – 2,3 мг, Сеписперс АР 7001 (гипромеллоза 2–4%; титана диоксид CI 77891 25–31%: пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%) – 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист H1–гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: преходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, сопровождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо–галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. По 1/2 – 1 таблетки в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно–кишечного тракта – запор, сухость во рту; со стороны сердечно–сосудистой системы – ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения – нарушения зрения и аккомодации, нечеткое зрение;со стороны почек и мочевыводящих путей – задержка мочи; со стороны нервной системы – сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей – увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно–двигательного аппарата – рабдомиолиз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией. Отпускается по рецепту.

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил®, РУ П №008683/01. 2. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии//Лечение нервных болезней. Т 6. 2 (16). 2005; 2. С. 23–26. 3. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил® (доксиламин) в клинической практике//РМЖ 2011. №30. С. 1877–1883

Реклама

ООО «Бристол–Майерс Сквибб»
105064 г. Москва, ул. Земляной Вал дом 9,
тел.: +7(495)775 9267,
факс.:+7(495)775 9273

Информация для специалистов здравоохранения.
Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Донормил®

транквилизаторы или антидепрессанты со снотворным эффектом все равно назначаются, но, как уже отмечено, при бессоннице, перешедшей в хроническую форму, отменить их будет уже значительно сложнее.

Многие авторы рекомендуют назначать снотворные препараты по требованию (не превышая 10 приемов в месяц). Это, с одной стороны, позволяет пациентам (особенно эмоциональным) не накапливать багаж отрицательных эмоций при ситуационной бессоннице, с другой стороны, минимизирует риск развития психической и физической зависимости от препаратов.

Фармакологические средства лечения бессонницы

Ниже мы кратко опишем основные группы фармакологических препаратов для лечения бессонницы, которыми располагает врач в нашей стране:

- доксиламин;
- мелатонин;
- небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (z-гипнотики) (зопиклон, золпидем, залеплон);
- бензодиазепины (мидазолам, нитразепам, триазолам, клоназепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и др.);
- антидепрессанты со снотворным эффектом (тразодон, миансерин и др.).

Доксиламин (Донормил®) достаточно широко применяется при острой бессоннице и имеет хороший профиль безопасности: на основании адекватных и хорошо контролируемых исследований доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Он может применяться как ситуационно, так и короткими курсами, благодаря удобству способа применения: 0,5–1 таблетка в день за 15–30 мин до сна [8].

Мелатонин в большей степени предназначен для коррекции циркадных нарушений, приводящих к нарушению времени продукции мелатонина, например как адаптоген при смене часовых поясов, начинать принимать препарат мелатонина нужно за день до перелета и в последующие 2–5 дней за 30–40 мин до сна [9]. Мелатонин целесообразно применять при его дефиците. Принимающим мелатонин необходимо избегать яркого освещения, а женщинам, желающим забеременеть, следует знать, что препарат обладает слабым контрацептивным действием [9].

Z-гипнотики показаны при лечении острой и хронической бессонницы. Ограничивает их использование необходимость выписки рецептов строгой отчетности (для зопиклона и золпидема). Следует отметить, что в инструкции по применению всех z-гипнотиков написано, что СОАС является противопоказанием к их назначению. С учетом высокой распространенности СОАС во взрослой популяции при назначении данных препаратов необходимо исключить это заболевание. Что касается препарата Донормил®, то его можно с осторожностью применять при СОАС [8], поскольку он не оказывает существенного миорелаксирующего эффекта.

Бензодиазепиновые транквилизаторы по эффективности сравнимы с z-гипнотиками, но профиль их безопасности несколько хуже. Обладая существенным миорелаксирующим эффектом, они утяжеляют СОАС. Потенциально у них выше риск развития физической зависимости. Целесообразно применять бензодиазепины с более коротким периодом полувыведения, что минимизирует седацию пациентов на следующее утро. Напомним, что бромдигидрохлорфенилбензодиазепин относится к длительно действующим бензодиазепинам.

Антидепрессанты со снотворным эффектом, хотя и фигурируют в Европейских рекомендациях в качестве возможных препаратов для лечения острой бессонницы, требуют существенно более серьезного подхода с точки зрения оценки противопоказаний, подбора дозы, наблюдения за пациентом при курсовом лечении и последующей отмены. Вероятно, в отечественной практике их назначение в качестве первой линии лечения бессонницы должно осуществляться психиатрами, неврологами или сомнологами при очевидной депрессивной симптоматике у пациентов [10–12].

Заключение

В завершение хотелось бы еще раз выразить надежду, что практикующие врачи с учетом полученной информации смогут критически оценить свои подходы к лечению острой и хронической бессонницы. При хронической бессоннице первой линией лечения должна быть когнитивно-поведенческая терапия и только при ее неэффективности или недоступности следует назначать медикаментозную терапию. Особенно важно при обращении пациента с жалобами на недосыпание или нарушения сна, учитывая современные данные, обеспечить раннее и интенсивное лечение острой бессонницы, которое должно включать как элементы когнитивно-поведенческой терапии, так и правильно подобранную медикаментозную терапию с целью недопущения хронизации бессоницы.

Литература

1. Shepard J.W. Jr, Buysse D.J., Chesson A.L. Jr. et al. History of the Development of Sleep Medicine in the United States. J Clin Sleep Med. 2005;1(1):61–82.
2. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D. et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307–349. DOI: 10.5664/jcsm.6470.
3. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017;26(6):675–700. DOI: 10.1111/jsr.12594.
4. Culpepper L. Secondary insomnia in the primary care setting: review of diagnosis, treatment, and management. Curr Med Res Opin. 2006;22(7):1257–1268.
5. Spielman A., Caruso L., Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment. Psychiatr Clin North Am. 1987;10(4):541–553.
6. Licata S.C., Rowlett J.K. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA(A) receptor modulation and beyond. Pharmacol Biochem Behav. 2008;90(1):74–89.
7. Ellis J.G., Cushing T., Germain A. Treating acute insomnia: a randomized controlled trial of a "single-shot" of cognitive behavioral therapy for insomnia. Sleep. 2015;38:971–978.
8. Инструкция по применению лекарственного препарата Донормил®. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5f6b62c7-fd5a-4f9a-a9a5–946d313ffea0&t= (дата обращения: 25.03.2019). [Instruction for use of the drug Donormil®. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5f6b62c7-fd5a-4f9a-a9a5–946d313ffea0&t= (access date: 25.03.2019) (in Russ.)].
9. Инструкция по применению лекарственного препарата Мелаксен. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=906d1aaf-373c-4f0b-8589–15ceadab9935&t= (access date: 25.03.2019) (in Russ.)].
10. Артюхова М.Г., Шанаева И.А. Структура и особенности лечения нарушений сна у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. РМЖ. 2010;26:1573. [Artyukhova M.G., Shanaeva I.A. The structure and characteristics of the treatment of sleep disorders in patients with cardiovascular diseases. RMJ. 2010;26:1573 (in Russ.)].
11. Полуэктов М.Г. Инсомния и расстройства дыхания во сне: возможности коррекции. РМЖ. 2011;15:948. [Poluektov M.G. Insomnia and sleep disorders in sleep: the possibility of correction. RMJ. 2011;15:948 (in Russ.)].
12. Ковров Г.В., Воробьева О.В. Нарушение сна: от жалобы к диагностике и лечению. РМЖ. 2006;6:439. [Kovrov G.V., Vorobieva O.V. Sleep disturbance: from complaints to diagnosis and treatment. RMJ. 2006;6:439 (in Russ.)].

Нейропептидная терапия когнитивных расстройств на фоне хронической ишемии головного мозга

Профессор А.П. Рачин[1], к.м.н. А.М. Тынтерова[2], к.м.н. М.Б. Нувахова[1], С.А. Рачин[3]

[1]ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва
[2]НУЗ «Дорожная больница на ст. Калининград ОАО «РЖД», Калининград
[3]ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена обзору отечественных и зарубежных исследований применения нейропептидной терапии (на примере препарата Церебролизин) когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ). Приводящая к структурным и функциональным изменениям белого и серого вещества, ХИГМ, наряду с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга, является основной причиной развития когнитивных нарушений. На протяжении многих лет пристальное внимание ученых было приковано к изучению тяжелых когнитивных расстройств — сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. Сейчас большое внимание уделяется умеренным (додементным) нарушениям когнитивной сферы, их определяют как начальную стадию сосудистой деменции и деменции альцгеймеровского типа. Обзор демонстрирует эффективность Церебролизина (в дозе от 10 до 30 мл, не менее 20 инфузий) в терапии умеренных когнитивных нарушений и легкой деменции сосудистого и нейродегенеративного генеза. Для более четкого определения места Церебролизина в лечении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции необходимы дальнейшие исследования, большей продолжительности и с более глубоким изучением применения Церебролизина в сочетании с ингибиторами холинэстеразы.

Ключевые слова: *когнитивные расстройства, хроническая ишемия головного мозга, Церебролизин.*
Для цитирования: *Рачин А.П., Тынтерова А.М., Нувахова М.Б., Рачин С.А. Нейропептидная терапия когнитивных расстройств на фоне хронической ишемии головного мозга. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):87–90.*

ABSTRACT

Neuropeptide therapy for cognitive disorders in the setting of the chronic cerebral ischemia
A.P. Rachin[1], A.M. Tynterova[2], M.B. Nuvakhova[1], S.A. Rachin[3]

[1]National Medical Research Center for Rehabilitation and Health Resort Studies, Moscow
[2]Railway Hospital at Kaliningrad Station of the Russian Railways, Kaliningrad
[3]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

The article is devoted to domestic and foreign studies of the neuropeptide therapy application (exemplified by the drug Cerebrolysin) for cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia.
Chronic cerebral ischemia, leading to structural and functional changes in white and gray matter along with neurodegenerative brain diseases, is the main cause of cognitive disorders. Over the years, scientists have focused on the study on severe cognitive disorders — vascular dementia and Alzheimer's disease.
Nowadays, significant attention is paid to moderate (prior to dementia) cognitive sphere disorders — they are determined as the initial stage of vascular dementia and Alzheimer's disease. The article demonstrates the Cerebrolysin effectiveness (mainly at 30 ml dosage, at least 20 infusions) during the therapy for moderate cognitive impairment and mild vascular and neurodegenerative dementia. Further research is needed in order to clearly determine the Cerebrolysin action mechanism in Alzheimer's disease and vascular dementia treatment, including long-term tests and its further study in combination with cholinesterase inhibitors.

Keywords: *cognitive disorders, chronic cerebral ischemia, Cerebrolysin.*
For citation: *Rachin A.P., Tynterova A.M., Nuvakhova M.B., Rachin S.A. Neuropeptide therapy for cognitive disorders in the setting of the chronic cerebral ischemia. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):87–90.*

Введение

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) является важной междисциплинарной проблемой, т. к. представляет собой один из наиболее распространенных синдромов в клинической неврологии. В отечественной литературе ХИГМ может иметь название «дисциркуляторная энцефалопатия» [1]. В зарубежной литературе ХИГМ рассматривается с позиции проявления когнитивной дисфункции — сосудистых когнитивных расстройств (СКР) [2].

У лиц пожилого возраста ХИГМ, приводящая к структурным и функциональным изменениям белого и серого вещества, наряду с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга, является основной причиной развития когнитивных нарушений [3]. По данным отечественных и зарубежных источников, когнитивные нарушения, вызванные цереброваскулярными причинами, выявляются у 5–22% пожилых людей [4, 5]. На протяжении многих лет пристальное внимание ученых было приковано к изучению тяжелых когнитивных расстройств — сосудистой

деменции и болезни Альцгеймера. Сейчас большое внимание уделяется умеренным (додементным) нарушениям когнитивной сферы, определяемым как начальная стадия сосудистой деменции и деменции альцгеймеровского типа [6].

Когнитивные расстройства сосудистого генеза

СКР делятся на три типа: 1) не достигающие степени деменции; 2) сосудистая деменция; 3) смешанный тип — деменция альцгеймеровского типа в сочетании с цереброваскулярным заболеванием [7].

При СКР в большей степени страдают регуляторные функции (когнитивный контроль, планирование, исполнительная деятельность), скорость мыслительных процессов, внимание, в отличие от когнитивных нарушений нейродегенеративного характера, где на первое место выходят мнестические расстройства [8]. Ведущую роль в патогенезе СКР играет поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связей лобных долей головного мозга и подкорковых структур [9]. Согласно классификации академика РАМН Н.Н. Яхно (2005), выделяют тяжелые, умеренные и легкие когнитивные нарушения [10].

Тяжелыми когнитивными нарушениями называют моно- и полифункциональные расстройства когнитивных функций, которые вызывают профессиональную, социальную и бытовую дезадаптацию. Подобные нарушения носят чаще всего прогрессирующий характер. Распространенность тяжелых когнитивных нарушений различного генеза варьирует от 3 до 20% [11]. Сосудистая деменция является второй наиболее распространенной причиной деменции у взрослых после болезни Альцгеймера. Согласно различным критериям включения в структуру общей деменции сосудистая деменция составляет от 4,5 до 39% [12]. Умеренные когнитивные нарушения представляют собой моно- и полифункциональные расстройства когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию.

Терапия когнитивных расстройств сосудистого генеза

Терапия СКР направлена на коррекцию корригируемых факторов риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, депрессия и т. д.) с применением немедикаментозных методов и широкого спектра ноотропных препаратов, воздействующих на определенные нейротрансмиттерные системы, препараты с нейротрофическим, нейрометаболическим и вазоактивным действием. Существенная проблема заключается в том, что в отношении большинства препаратов, применяемых в отечественной клинической практике, отсутствуют плацебо-контролируемые исследования, которые бы убедительно подтверждали их эффективность. Необходимо учитывать качественные и количественные характеристики когнитивных нарушений. Некоторые лекарственные препараты, эффективные при выраженных СКР (препараты нейромедиаторного действия), в значительно меньшей степени влияют на СКР, не достигающие степени деменции. В настоящее время в терапии умеренных (додементных) СКР предпочтение отдается препаратам с сочетанными фармакологическими эффектами (нейропротективным, нейротрофическим и вазоактивным) в среднесуточных дозах, несколько превышающих рекомендуемые производителем [13].

К нейропептидным (нейротрофическим) препаратам относится Церебролизин. Препарат обладает мультимодальным регуляторным действием на мозговой метаболизм, нейропротективными свойствами и уникальной нейрон-специфической активностью, сходной с активностью фактора роста нервов [14].

Исследования эффективности Церебролизина при когнитивных нарушениях сосудистого генеза

Данный обзор посвящен клиническим исследованиям эффективности Церебролизина при лечении различных форм когнитивных нарушений сосудистого и нейродегенеративного генеза. Церебролизин повышает эффективность ассоциативных процессов в мозге, улучшает оперативную память, внимание, стабилизирует эмоциональный фон, а также способствует регрессу двигательных и экстрапирамидных расстройств. Интерес к нейротрофическому действию Церебролизина возник после опубликования Sommer H. и Quandt J. (1973) результатов исследования на мозге молодых крыс, которые показали, что препарат способствует активации и пролиферации глиальных клеток и ранней дифференцировке кортикальных структур головного мозга [15].

В 1991 г. Верещагин Н.В. и соавт. [16], используя двойной слепой метод, изучали эффективность Церебролизина у больных с мультиинфарктной деменцией. В исследовании приняли участие 60 больных, которые получали 15 мл препарата на 100 мл физиологического раствора в течение 28 дней. После курса терапии у пациентов отмечено улучшение абстрактного мышления и памяти по результатам теста Арнольда — Кольмана, положительная динамика ЭЭГ.

Результаты китайского многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (Xiao S. et al., 1999) подтвердили эффективность применения препарата Церебролизин у пациентов с когнитивными нарушениями на фоне ХИГМ. В исследовании участвовали 148 пациентов в возрасте от 55 до 85 лет. Церебролизин применяли инфузионно по 30 мл 1 р./день 5 дней (с понедельника по пятницу) в течение 4 нед. Результаты оценивали с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса MMSE, Шкалы общего клинического впечатления (CGI), Шкалы депрессии Гамильтона, Шкалы активности повседневной жизни. У пациентов, получавших Церебролизин, показано статистически значимое улучшение по шкале MMSE (на 2,7 балла от исходного уровня), а также по другим оценочным шкалам. Частота нежелательных явлений, вызванных Церебролизином, была низкой (5%) и сопоставимой с таковой при применении плацебо (8%) [12].

В период с апреля 2008 г. по сентябрь 2010 г. Muresanu D.F. et al. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по изучению эффективности применения препарата Церебролизин у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта. В данном исследовании изучали не только влияние Церебролизина на двигательные нарушения, но и на сосудистые когнитивные нарушения в восстано-

вительном периоде острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В исследовании участвовали 208 пациентов, которые получали Церебролизин (30 мл/сут) или плацебо (физиологический раствор) 1 р./день в течение 21 дня, с началом лечения не раньше 24 ч и не позже 72 ч после начала инсульта. Результаты когнитивного восстановления оценивали по Шкале тяжести инсульта (NIHSS), индексу Бартела, степени афазии (Goodglass and Kaplan Communication Scale). Церебролизин оказал благотворное влияние на функцию и общий результат у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта. Его безопасность была сопоставима с безопасностью плацебо, что свидетельствует о благоприятном соотношении пользы и риска [17].

Этой же группой ученых было проведено трехмесячное исследование влияния Церебролизина на когнитивные функции и замедление ЭЭГ у пациентов с сосудистой деменцией. В двойной слепой фазе исследования участвовали 33 пациента с легкой и умеренно тяжелой сосудистой деменцией (по данным NINDS-AIREN). Пациенты получали препарат Церебролизин (10 или 30 мл) или плацебо (физиологический раствор) 5 дней в неделю в течение 4 нед. Нейропсихологические оценки (ADAS-cog+) и записи количественной ЭЭГ (qEEG) были сделаны в начале, на 4-й и 16-й нед. На 16-й нед. лечения у пациентов основной группы, получавших Церебролизин в дозах 10 и 30 мл, отмечено улучшение по шкале ADAS-cog+, а у получавших Церебролизин в дозе 30 мл уменьшилось отклонение от нормы qEEG ($p<0,05$) в отличие от показателей в группе плацебо. Эти результаты свидетельствуют о сохранении положительного влияния Церебролизина на когнитивные функции и активность qEEG у пациентов с сосудистой деменцией в течение как минимум 12 нед. после прекращения лечения [18].

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования (Ghekht A.B. et al., 2011), проведенного на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова в Москве, также показали эффективность применения препарата Церебролизин у 242 пациентов с СКР. Результаты оценивали по шкале ADAS-cog+ и Шкале общего клинического впечатления (CIBIC+) через 24 нед. лечения. Больные получали 20 инфузий Церебролизина по 20 мл внутривенно. На 24-й нед. показатель Шкалы оценки болезни Альцгеймера — когнитивной подшкалы (ADAS-Cog+) улучшился на 10,6 балла в группе Церебролизина по сравнению с улучшением на 4,4 балла в группе контроля. Результаты оценки шкалы CIBIC+ (CIBIC-plus — Clinician's Interview Based Impression of Change plus Caregiver Input) показали среднее улучшение на 2,84 балла в группе лечения и на 3,68 балла в группе плацебо. Таким образом, данные исследования продемонстрировали положительный эффект препарата в восстановлении когнитивных функций у больных с СКР [19].

Исследование австрийских ученых Ladurner G. et al. (2005) подтвердило эффективность применения препарата Церебролизин у пациентов с когнитивными нарушениями после ОНМК. Пациенты с острым инсультом в течение 24 ч от начала инсульта получали плацебо (n=68) или Церебролизин (n=78) по 50 мл/день в течение 21 дня. Обе группы получали сопутствующее лечение: ацетилсалициловую кислоту 250 мг/день и пентоксифиллин 300 мг/день. Состояние когнитивной функции больных оценивали по шкале MMSE, Канадской неврологической шкале, индексу Бартела. У пациентов, принимавших Церебролизин, наблюдалось значительное улучшение когнитивной функции по шкале MMSE в отличие от группы плацебо. Результаты показывают, что нейротрофическое лечение Церебролизином безопасно и хорошо переносится пациентами с острым инсультом [20].

Данные описанных выше исследований представлены в таблице 1.

Исследования эффективности Церебролизина при когнитивных нарушениях нейродегенеративного генеза

Исследования показали, что у пациентов с сосудистой патологией применение Церебролизина эффективно не только при когнитивных нарушениях, но и при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга (табл. 2).

Немецкие ученые университета Георга Августа (Ruther E. et al., 1994) провели исследование, показывающее эффективность терапии Церебролизином у больных с деменцией альцгеймеровского типа. В исследовании участвовали 120 пациентов с деменцией от легкой до умеренной степени тяжести по GDS (Global Deterioration Scale — Общая шкала нарушений). Диагноз был подтвержден по шкале Хачинского и результатам компьютерной томографии черепа. Основная группа получала Церебролизин (30 мл в 100 мл физиологического раствора в/в) 5 дней в неделю в течение 4 нед. В качестве плацебо использовали физиологический раствор (130 мл). Степень когнитивных нарушений оценивали по шкалам MMSE, CGI [21]. Клинически значимое улучшение по оценочным шкалам отмечалось у 61,7% пациентов основной группы непосредственно после терапии и в отдаленном периоде (через 6 мес. после окончания лечения).

Таблица 1. Характеристики рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований применения Церебролизина у пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза

Исследование	Длительность	Кол-во пациентов	Методы оценки когнитивных функций	Доза и кол-во инфузий
Ladurner G. et al., 2005 [20]	21 день	146	Индекс Бартела, MMSE	50 мл, 21
Xiao S. et al., 1999 [12]	4 нед.	148	MMSE, CGI	30 мл, 20
Gheht A.B. et al., 2011 [19]	24 нед.	242	ADAS-cog+, CGI	20 мл, 20
Muresanu D.F. et al., 2008 [17]	21 день	208	NIHSS, индекс Бартела, степень афазии	30 мл, 21
Muresanu D.F. et al., 2010 [18]	4 нед.	41	ADAS-cog, qEEG	30 мл, 20
Верещагин Н.В. и соавт., 1991 [16]	4 нед.	60	Тест Арнольда — Кольмана	15 мл, 20

Таблица 2. Характеристики рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований применения Церебролизина у пациентов с когнитивными нарушениями при болезни Альцгеймера

Исследование	Длительность	Кол-во пациентов	Методы оценки когнитивных функций	Доза и кол-во инфузий
Ruther E. et al., 1994 [21]	4 нед.	120	MMSE, CGI	30 мл, 20
Ruther E. et al., 2001 [22]	28 нед.	149	CGI, ADAS-cog+	30 мл, 20
Alvarez X.A. et al., 2006 [23]	24 нед.	139	CIBIC+, ADAS-cog	10 мл, 60 30 мл, 36
Xiao S. et al., 2000 [26]	4 нед.	157	SCAG, HDS, ZVT	30 мл, 20
Bae C.Y. et al., 2000 [25]	4 нед.	53	ADAS-cog, CGIS/C	30 мл, 20

В 2001 г. в 9 исследовательских центрах, больницах и амбулаторных учреждениях Германии и Австрии было проведено семимесячное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование (Ruther E. et al., 2001) с включением 149 пациентов в возрасте 50–85 лет. Пациенты были распределены на две группы: с терапией Церебролизином 30 мл (n=76) и с применением плацебо (n=73). Все пациенты имели диагноз вероятной болезни Альцгеймера в соответствии с критериями NINCDS-ADRDA (Mc-Khannetal, 1984), от 14 до 24 баллов по шкале MMSE. Пациенты получали инфузии Церебролизина 30 мл или плацебо в течение 4 нед. В качестве первичных показателей эффективности брали оценку по Шкале оценки болезни Альцгеймера — когнитивный домен (ADAS-cog) (Rosenetal, 1984) и оценку по шкале CGI (Guy, 1976; CIPS, 1986). Показатели вторичного исхода включали короткий синдромальный тест (SKT) (Erzigkeit, 1989), Шкалу оценки депрессии Монтгомери — Асберга (MADR-S) (Montgomery, 1979), подраздел повседневной активности Нюрнбергской возрастной шкалы (NAI) (Oswald, 1980) и поведенческие подразделы шкал ADAS, ADAS-noncog (Rosenetal, 1984).

У пациентов, получавших Церебролизин, после окончания активного лечения было установлено значительное преимущество по шкале CGI в отличие от пациентов, получавших плацебо. Среднее различие в лечении составило 0,42 балла по шкале CGI (P=0,004) в пользу Церебролизина. В отношении шкалы ADAS-cog значительный терапевтический эффект Церебролизина наблюдался через 16 нед. Полученные данные демонстрируют эффективность лечения Церебролизином при умеренной деменции альцгеймеровского типа [22].

24-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения Церебролизина у пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести проведено в Испании в 2006 г. (Álvarez X.A. et al., 2006). В рамках этого исследования 139 пациентов с умеренной и легкой деменцией Альцгеймера были разделены на 3 группы и получали препарат в дозах 10, 30 и 60 мл соответственно, 5 дней в неделю в течение первых 4 нед., а затем по 2 инфузии в неделю в течение 8 нед. Влияние на познавательную способность и клинические общие впечатления оценивали через 4, 12 и 24 нед. после начала инфузии с использованием шкал CIBIC+ и модифицированной шкалы ADAS-cog. На 24-й нед. отмечалось значительное улучшение когнитивных показателей по ADAS-cog у пациентов, получавших Церебролизин в дозах 10, 30 мл [23, 24].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Bae C.Y. et al. в 2000 г. изучали применение Церебролизина у 53 пациентов с болезнью Альцгеймера. Испытуемой группе (n=34) назначали Церебролизин в дозе 30 мл в/в 1 р./сут 5 дней в неделю в течение 4 нед. Контрольная группа (n=19) получала плацебо. В качестве первичных переменных для статистического анализа использовали шкалы ADAS-cog и CGIS/C. В качестве вторичных переменных применяли шкалу MMSE. После 4 нед. лечения группа Церебролизина демонстрировала значительные улучшения по шкалам ADAS-cog, CGIS/C и MMSE в отличие от контрольной группы [25].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Китае (Xiao et al., 2000), было выявлено достоверно более значимое влияние Церебролизина в дозе 30 мл/сут (5 дней в неделю) на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера слабой и средней тяжести. В исследовании участвовали 157 пациентов в возрасте от 55 до 85 лет. Результаты оценивали по шкале MMSE, Гериатрической шкале клинической оценки Сандоз (SCAG), Шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS), Nuremberg Activities Inventory (NAI), повседневной активности, модифицированной Trail Making Test (ZVT). Пациенты, получавшие Церебролизин, демонстрировали статистически значимое ($p<0,05$ или $p<0,01$) улучшение по шкалам MMSE, SCAG, NAI и ZVT. Показатели по MMSE были выше в среднем на 2,5 балла у пациентов группы Церебролизина в сравнении с базовой оценкой по MMSE [26].

Заключение

Обзор представленных выше исследований демонстрирует эффективность нейропептидного препарата Церебролизин (в дозе от 10 до 30 мл не менее 20 инфузий) в терапии умеренных когнитивных нарушений и легкой деменции сосудистого и нейродегенеративного генеза.

Для более четкого определения места Церебролизина в лечении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции необходимы дальнейшие исследования, большей продолжительности и с более глубоким изучением применения Церебролизина в сочетании с ингибиторами холинэстеразы [27].

Список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru

Неврастенический синдром в общеврачебной практике. Возможности терапии

К.Н. Дадашева, к.м.н. Б.В. Агафонов, д.м.н. М.Н. Дадашева, д.м.н. Л.А. Подрезова

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрена проблема неврастенического синдрома. Приведена классификация, описаны клиническая картина и методы лечения. Неврастения — постепенно развивающееся психопатологическое расстройство, это наиболее частый синдром в клинической практике. Актуальность проблемы неврастении подтверждают многочисленные исследования. Симптомокомплекс складывается из трех составляющих: собственно клинических проявлений неврастении; нарушений, связанных с лежащим в ее основе патологическим состоянием; расстройств, обусловленных психологической реакцией пациента на заболевание. Проявления неврастении — это усталость, снижение психической и физической работоспособности, нарушение сна, повышенная раздражительность или, наоборот, вялость, эмоциональная неустойчивость, вегетативные нарушения. Основными задачами терапии больных являются уменьшение степени неврастении и ассоциированных симптомов, увеличение уровня активности, улучшение качества жизни пациента. В статье приведены собственные наблюдения авторов по применению бромкамфоры у лиц различных возрастных групп с неврастеническим синдромом и кожным зудом.

Ключевые слова: *неврастения, классификация, клиническая картина, лечение, кожный зуд, бромкамфора, Доброкам.*

Для цитирования: *Дадашева К.Н., Агафонов Б.В., Дадашева М.Н., Подрезова Л.А. Неврастенический синдром в общеврачебной практике. Возможности терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):91–95.*

ABSTRACT

Asthenic syndrome in general practice: therapy possibilities

K.N. Dadasheva, B.V. Agafonov, M.N. Dadasheva, L.A. Podrezova

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

The article presents the asthenic syndrome problem, its classification, clinical picture, and methods of treatment. Asthenia is a gradually developing psychopathological disorder. It is the most common syndrome in clinical practice. The relevance of the asthenia problem is confirmed by numerous studies. There is an asthenia symptom complex consisting of three parts: asthenia clinical manifestations, disorders associated with the underlying pathological condition, and disorders due to the patient psychological response to the disease. Asthenia manifestations consist of the following symptoms: fatigue, a decrease in mental and physical capability, sleep disorder, increased irritability or vice versa lethargy, mood swings, vegetative disorders. In this regard, the treatment main objectives are to reduce the asthenia degree and associated symptoms, increase the activity level, and improve the patient's life quality. In-house observation results of the senile patients' group with the asthenic syndrome and skin itching demonstrated clinical efficacy, the satisfactory safety and tolerability profiles, which became the basis to recommend the drug for widespread use. The article also presents the authors' own observations on the Bromcamphora use in senile patients with asthenic syndrome and skin itching.

Keywords: *asthenia, classification, clinical picture, treatment, skin itching, senile age, Bromcamphora, Dobrocam.*

For citation: *Dadasheva K.N., Agafonov B.V., Dadasheva M.N., Podrezova L.A. Asthenic syndrome in general practice: therapy possibilities. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):91–95.*

Введение

Неврастенический синдром — постепенно развивающееся психопатологическое расстройство, которое сопровождает значительное число заболеваний, один из наиболее распространенных симптомов многих соматических и психических заболеваний, который может манифестировать даже в их начальные периоды. Это наиболее частый синдром в клинической практике любого врача, доля жалоб, связанных с ним, составляет около 60% [1].

Неврастения определяется как расстройство нервной системы вследствие метаболических нарушений, инфекционных, соматических, эндокринных заболеваний, операций, психофизиологических перегрузок и т. д. По этиологическим категориям выделяют реактивную неврастению, которая развивается на фоне стресса, эмоциональных перегрузок, переживаний, и вторичную симптоматическую (органическая, соматогенная) [2, 3]. Различают два основных типа проявления неврастении — с превалированием умственной (проблемы с концентрацией внимания, рассеянность, ослабление памяти) и физической утомляемости (слабость, мышечные боли даже после небольшой нагрузки, невозможность расслабиться). Обе формы заболевания сопровождаются общими симптомами — головокружением, головной болью, раздражительностью, неуверенностью в себе, незначительно выраженной депрессией и тревогой, нарушениями сна. Для неврастении характерен астенический синдром, который может развиваться под влиянием различных экзогенных и органических факторов. Когда главным этиологическим фактором психического расстройства служит соматическое или эндокринное

заболевание, выставляют диагноз соматогенного заболевания, а не невроза. Актуальность проблемы невротических расстройств с астеническим синдромом (неврастении) подтверждают многочисленные исследования социальных и разновозрастных проявлений этого феномена. Данное состояние наблюдается у детей, студентов, людей среднего возраста и стариков. Так, синдром старческой астении (frailty) в последние годы стал предметом особого интереса не только гериатров, но и врачей всех специальностей, поскольку в связи с увеличением продолжительности жизни может являться основной точкой приложения лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий у пациентов зрелого и более старшего возраста [4–6].

Своевременное выявление неврастенической симптоматики, использование комплексной терапии снижают риск рецидива и хронизации заболевания [2]. По-прежнему остается актуальной проблема выявления новых подходов терапии неврастении. Отмечено, что специалисты всех профилей констатируют наличие неврастении у своих пациентов, но не часто занимаются их терапией и иногда не вполне понимают природу этого расстройства. При этом ситуация осложняется тем, что у врачей не существует достаточно объективных методов диагностики, а оценка состояния часто основана на жалобах больных, которые субъективно трактуются врачами [5, 6]. Основными задачами терапии больных являются уменьшение степени неврастении и ассоциированных симптомов, улучшение качества жизни пациента. Сегодня важен поиск новых препаратов с мягким седативным эффектом, которые бы достаточно быстро и эффективно купировали проявления неврастенического синдрома.

Эпидемиология

Неврастения наблюдается у всех категорий населения, являясь одним из бедствий современности в силу своего влияния на физические и интеллектуальные способности человека. Неврастения значительно нарушает повседневную жизнь людей и снижает ее качество. Выявлено, что женщины страдают от неврастенического синдрома в 2–3 раза чаще, чем мужчины; ему подвержены не только люди трудоспособного, но и лица более старшего возраста, у которых имеются с одной стороны несколько хронических заболеваний, а с другой — нарушены адаптационные механизмы [7–9].

В современных российских исследованиях рассматривается эпидемиология не только неврастенического синдрома в различных возрастных и социальных группах, но и преастении. Например, в среднем распространенность старческой астении составляет 12,9%, а старческой преастении — 48,9% [10–12].

Патофизиология. Роль ретикулярной формации

По данным ряда зарубежных исследований был сделан вывод, что неврастенический синдром развивается вследствие нарушения функции ретикулярной активирующей системы (РАС). Формация ретикулярная, система ретикулярная активирующая (Reticular Activating System) — это совокупность нейронов и соединяющих их нервных волокон, которые расположены в стволе мозга и образуют сеть. Это древняя группа клеток, которая есть у всех позвоночных и которая в значительной мере регулирует активность центральной нервной системы, состояние бодрствования и готовность всего организма к защите. Эти данные подтверждены рядом исследований в других странах. Было подчеркнуто, что РАС является ведущим звеном в патофизиологии астении. Представляя собой плотную нейрональную сеть, РАС отвечает за управление энергетическими ресурсами организма, контролирует координацию произвольных движений, автономную и эндокринную регуляцию, сенсорное восприятие, запоминание, активацию коры головного мозга. РАС влияет на физическую активность, модуляцию психологического отношения, аффективного выражения, интеллектуальные функции. Неврастения формирует сигнал о перегрузке РАС и хода управления энергетическими ресурсами организма. Неврастения — это сигнал тревоги, который информирует индивидуума о том, что необходимо временно прекратить все виды физической и умственной деятельности [13].

Классификация

В зависимости от длительности существования неврастенического синдрома выделяют острую и хроническую формы. Острая неврастения обычно носит функциональный характер, развивается после сильного стресса, перенесенного острого заболевания или инфекции. Хроническая неврастения отличается длительным течением и, как правило, является органической. К хронической функциональной неврастении относится синдром хронической усталости [13, 14].

Клиническая картина

Симптомокомплекс неврастенического синдрома включает три составляющие: собственно клинические проявления астении; нарушения, связанные с лежащим в ее основе патологическим состоянием; расстройства, обусловленные психологической реакцией пациента на заболевание. Выделяются два основных типа расстройства, в значительной степени перекрывающих друг друга. Главной характерной чертой первого типа являются жалобы на повышенную утомляемость после умственной нагрузки, с которой часто связано некоторое снижение производственных показателей или продуктивности в повседневных делах. Умственная утомляемость описывается больным как неприятное возникновение рассеянности, ослабления памяти, невозможности сосредоточиться и неэффективности умственной деятельности. При другом типе расстройства основной упор делается на ощущение физической слабости и изнеможения даже после минимальной нагрузки, сопровождаемых ощущением мышечных болей и невозможностью расслабиться. Оба типа расстройства характеризуются рядом общих неприятных физических ощущений, таких, как головокружение, напряженная головная боль и ощущение общей нестабильности. Общими чертами являются также беспокойство по поводу снижения своих умственных и физических способностей, раздражительность, утрата способности радоваться и незначительно выраженная депрессия и тревога. Сон часто нарушен в своей начальной и средней фазе, но также может быть выраженной и сонливость.

Следует отличать неврастению от обычной усталости, которая возникает после чрезмерного физического или психического напряжения, смены часовых поясов или климата, при несоблюдении режима труда и отдыха. В отличие от физиологической усталости неврастения развивается постепенно, со-

храняется длительное время, не проходит после полноценного отдыха, для ее устранения требуется вмешательство врача.

Неврастения нередко сопровождается нарушениями со стороны вегетативной нервной системы: тахикардия, лабильность пульса, перепады артериального давления, зябкость или чувство жара в теле, генерализованный или локальный гипергидроз, понижение аппетита, запоры, болевые ощущения по ходу кишечника. Возможны головные боли и головокружение. У мужчин наблюдается снижение потенции.

В зависимости от формы неврастения может сопровождаться различными по своему характеру нарушениями сна. Гиперстеническая астения характеризуется трудностями с засыпанием, беспокойными и насыщенными сновидениями, ночными пробуждениями, ранним просыпанием и чувством разбитости после сна. Гипостеническая астения отличается дневной сонливостью. При этом сохраняются проблемы с засыпанием и плохое качество ночного сна. Сон — естественный физиологический процесс, продолжительность сна у человека в среднем составляет 7–8 ч. При дефиците сна снижается иммунитет, активность, трудоспособность, качество жизни, психоэмоциональное состояние, может развиться неврастения и другие заболевания. Распространенность в популяции инсомнии, нарушения ночного сна и дневного бодрствования, согласно российским и зарубежным данным, резко возросли в последние 5 лет с 8–15% до 20%, а в отдельных регионах и выше. Многие исследователи связывают это с психоэмоциональным напряжением, стрессовой ситуацией в мире. Выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития инсомнии. К немодифицируемым факторам риска относят генетическую предрасположенность, женский пол, возраст. К модифицируемым — острый стресс, длительные психоэмоциональные перегрузки, характер работы (скользящий график с ночными сменами и напряженным ритмом). Многие лекарственные средства, такие как антибиотики, гормональные, антиаритмические, гипотензивные, антидепрессанты, диуретики, ноотропные препараты, могут нарушить сон. Острые и хронические соматические и неврологические заболевания провоцируют развитие инсомнии. Пациенты с инсомнией чувствуют себя в утренние часы уставшими, а во второй половине дня, наоборот, в возбужденном состоянии, что обусловлено увеличением секреции кортизола, который способствует гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы, повышению частоты сердечных сокращений, температуры. Проявлениями инсомнии могут быть любые нарушения процесса сна — его инициации (пресомнические), поддержания (интрасомнические) или завершения (постсомнические). При пресомнических расстройств человек не может сразу заснуть. Пресомническое расстройство проявляется трудностями засыпания в течение длительного времени. Тревожные мысли, вечерняя гиперактивность, вызванная различными причинами удлиняют период засыпания до 3–4 ч. Интрасомнические расстройства проявляются частыми ночными пробуждениями, трудностями засыпания после таких пробуждений. Для постсомнических расстройств характерно раннее, преждевременное (на 1–2 ч) пробуждение [14].

Диагностика

Диагностика неврозов сложна вследствие сглаженности симптомов и сложности объективного подтверждения диагноза, при этом врач может пропустить начальные признаки более тяжелых заболеваний. Характерные для неврозов симптомы могут наблюдаться практически при любом психическом заболевании, необходимо проводить дифференциальный диагноз астенического синдрома, присущего неврастении, с маскированной депрессией. Для депрессии характерны пессимизм, чувство тоски, снижение жизненного тонуса, апатия, пониженная самооценка, усиление симптомов в утренние часы, раннее пробуждение. Проявления неврастенического синдрома, напротив, нарастают к вечеру, утром наблюдается сонливость, сон не приносит ощущения отдыха, аппетит не нарушен, пациенты не чувствуют себя больными. При неврастении процессы торможения ослаблены, человек неверно оценивает свои возможности, переоценивает их.

В случаях, когда астения является следствием перенесенного стресса, травмы, заболевания или выступает как предвестник начинающейся в организме патологии, симптомы ее ярко выражены. Если неврастения возникает на фоне существующего заболевания, то ее проявления могут отходить на второй план и быть не так заметны за симптомами основного заболевания. Чтобы получить объективную картину, необходимо провести исследование мнестической сферы пациента, оценить его эмоциональное состояние и ответную реакцию на различные внешние сигналы. В некоторых случаях необходимо дифференцировать астению от ипохондрического невроза, гиперсомнии, депрессивных реакций.

Диагностика неврастенического синдрома требует обязательного обследования пациента на предмет основного заболевания, которое послужило причиной развития астении. Нередко необходимы консультации узких специалистов. Обязательна сдача клинических анализов крови и мочи. Диагностика инфекционных заболеваний проводится путем бактериологических исследований и проведения ПЦР-диагностики. По показаниям назначают инструментальные методы исследования.

Для объективизации астенического состояния используют «Шкалу астенического состояния» (ШАС), адаптированную Т.Г. Чертовой, Л.Д. Малковой. Шкала астенического состояния разработана на базе данных клинико-психологических наблюдений и известного опросника MMPI (Миннесотский многомерный личностный перечень) и предназначена для диагностики астенического состояния. Шкала состоит из 30 пунктов-утверждений, отражающих характеристики астенического состояния. Исследование проводятся индивидуально в отдельном, хорошо освещенном и изолированном от посторонних звуков помещении: от 30 до 50 баллов — «отсутствие астении»; от 51 до 75 баллов — «слабая астения»; от 76 до 100 баллов — «умеренная астения»; от 101 до 120 баллов — «выраженная астения» [14–16].

Лечение

При неврастении необходимы подбор режима труда и отдыха, отказ пациента от различных вредных воздействий, в т. ч. от употребления алкоголя, введение в режим дня оздоравливающих физических нагрузок, соблюдение витаминизированной и соответствующей основному заболеванию диеты. Следует заметить, что при неврастении обычно даже длительный отдых не дает ощутимой пользы, поскольку после возвращения в привычное русло симптомы астенического синдрома возобновляются. Большое значение для пациентов имеют спокойная рабочая обстановка и психологический комфорт дома. В этих случаях будут полезны психотерапия, тренинги «повышения личной эффективности» и правильного распределения личного времени.

Симптоматическая терапия включает седативные препараты, позволяющие купировать симптомы неврастении и нормализовать сон. Препараты брома, такие как бромкамфора, усиливают процессы торможения в коре мозга, что особенно выраженно при повышенной возбудимости центральной нервной системы [16]. Воздействуя на первую фазу, бромкамфора облегчает наступление естественного сна, тем самым оказывает физиологическое действие, не нарушая его структуру. Это в значительной мере способствует восстановлению нервно-психической функции и разрыву порочного круга астении. К препаратам мягкого седативного и антиастенического действия относится бромкамфора (Доброкам®). Доброкам® — отечественный препарат, легко абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Рекомендован к назначению при неврастеническом синдроме, нарушениях сна, вегетативных проявлениях в виде кардиалгии, тахикардии, нестабильности артериального давления. Препарат выпускается в таблетках, суточная доза зависит от возраста и общего самочувствия, средний курс лечения — 10–15 дней. Препарат может применяться у детей с 7 лет. Бесспорным преимуществом препарата является его доступность как средства безрецептурного отпуска.

Нередко пациенты занимаются самолечением и принимают хорошо известные и относительно недорогие препараты, содержащие фенобарбитал, который вызывает различные побочные симптомы. Так, при применении таких средств со стороны сердечно-сосудистой системы могут отмечаться брадикардия, гипотензия. Со стороны центральной нервной системы — нервозность, головная боль, угнетение дыхательного центра, сонливость, головокружение, тревога. В США принята практика лечения неврастении значительными дозами витаминов группы В. Между тем этот метод терапии ограничен в применении высоким процентом побочных аллергических реакций. Ряд авторов считают, что оптимальной является комплексная витаминотерапия, включающая не только витамины группы В, но и С, РР, а также участвующие в их метаболизме микроэлементы (цинк, магний, кальций) и нейропротекторы. Однако их эффективность при неврастении окончательно не доказана вследствие отсутствия крупных исследований в этой области. Неврастения требует симптоматического психотропного лечения. В индивидуальном порядке при неврастении назначают антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина и дофамина, нейролептики, препараты прохолинергического действия. Успех лечения астении, возникшей вследствие какого-либо заболевания, во многом определяется эффективностью лечения последнего [14–16].

Клиническое наблюдение

Нами было проведено клиническое исследование, целью которого стало определение возможности применения бромкамфоры (Доброкам®) для коррекции клинических проявлений неврастенического синдрома у лиц с кожным зудом, не купирующимся стандартной терапией.

Материал и методы: группа пациентов состояла из 30 человек: 9 (30%) мужчин, и 21 (70%) женщин в возрасте 25–80 лет (средний возраст 74,4 года). Все пациенты жаловались на разнообразные проявления неврастении в течение 4–6 месяцев. Развитию заболевания предшествовал психоэмоциональный стресс, физическое перенапряжение, психоэмоциональные перегрузки. Кроме повышенной утомляемости отмечались нарушение сна, сердцебиение, колебание артериального давления, у лиц старшей возрастной группы — сухость кожи и выраженный кожный зуд, не купируемый стандартной терапией. Проводилась оценка соматического и неврологического статусов, анамнеза жизни и заболевания. Степень выраженности астенических проявлений определялась по ШАС (в модификации Л. Д. Малковой и Т. Г. Чертовой). Шкала состоит из 30 пунктов-утверждений, отражающих характеристики астенического состояния. Исследование проводили индивидуально в отдельном, хорошо освещенном и изолированном от посторонних звуков помещении.

Результаты: все пациенты получали Доброкам® по 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день 15 дней. На фоне приема препарата отмечалось снижение чувства напряженности и тревоги, нормализовалось качество сна — уменьшилось число ночных пробуждений, улучшилось самочувствие после утреннего пробуждения, исчезло ощущение вялости, разбитости и усталости при пробуждении. На фоне лечения уменьшились раздражительность, неприятные ощущения в области сердца, колебания артериального давления, сердцебиение. После курса приема препарата отмечалось уменьшение кожного зуда. Изначально по ШАС, у 9 (30%) человек отмечалась «слабая астения» (от 51 до 75 баллов); у 3 человек (10%) — «умеренная астения» (от 76 до 100 баллов), у 18 человек (60%) — «выраженная астения» (от 101 до 120 баллов). После проведенного курса лечения Доброкамом наблюдалась выраженная положительная динамика. У 21 (70%) человека астения отсутствовала, у 9 человек (30%), среди которых превалировали лица зрелого и более старшего возраста, отмечена «слабая астения», однако улучшилось общее состояние.

Заключение

Таким образом, результаты нашего наблюдения подтвердили значимый эффект препарата Доброкам® в лечении неврастенического синдрома и удовлетворительный профиль его безопасности. На фоне приема бромкамфоры отмечался положительный лечебный эффект у лиц различных возрастных групп.

Литература

1. Шакирова И.Н., Дюкова Г.М. Астения как междисциплинарная проблема. Трудный пациент. 2012;5(10):14–16. [Shakirova I.N., Dyukova G.M. Asthenia as an interdisciplinary problem. Difficult patient. 2012;5(10):14–16(in Russ.)].
2. Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Ковров, Г.В., Щукина, Е.П., Биняминов Х.Т. Астения — симптом, синдром, болезнь. Эффективная фармакотерапия. 2014;1:30–38. [Lebedev M. A., Palatov S. Yu., Kovrov G. V., Shchukin E. P., Binyaminov H. T. Asthenia-symptom, syndrome, disease. Effective pharmacotherapy. 2014;1:30–38 (in Russ.)].
3. Воробьева О.В. Многогранность феномена астении. РМЖ. 2012;5:248–251. [Vorobyeva O.V. The Diversity of the phenomenon of fatigue. BC. 2012; 5:248–251 (in Russ.)].
4. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии. Геронтология: научно-практический журнал. 2013;1:5–16. [Ilnitsky A.N., Proshchaev K.I. Senile asthenia (frailty) as the concept of modern gerontology. Gerontology: scientific and practical journal. 2013;1:5–16 (in Russ.)].
5. Шалькевич Л.В. Астения в педиатрической практике: взгляд невролога. Мед. новости. 2016;9:5–9. [Shalkevich L.V. Fatigue in paediatric practice: a view of the neurologist. Honey. current events.2016;9:5–9 (in Russ.)].
6. Чёрная Н.А. Распространенность признаков астении среди студентов медицинского ВУЗа. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2016;4:35–37. [Chyornaya N.Ah. Prevalence of signs of asthenia among medical students. Volgograd scientific and medical journal. 2016;4:35–37 (in Russ.)].
7. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В. Старческая астения: что необходимо знать о ней врачу первичного звена? РМЖ. 2017;25(25):1820–1822. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Ostapenko V.S., Sharashkina N. In. Senile asthenia: what should a primary care doctor know about it? BC. 2017;25(25):1820–1822. (in Russ.)].

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

Фокальные эпилепсии у взрослых: клиническая лекция

Д.м.н. А.С. Котов

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

У лиц старше 18 лет редко можно встретить самоограничивающиеся эпилептические синдромы детского возраста или разрушительные младенческие эпилептические энцефалопатии. При помощи электроэнцефалографического видеомониторинга лобные приступы удалось разделить на 6 групп: 1) фокальные клонические моторные; 2) асимметричные тонические; 3) гиперкинетические (психомоторные, гипермоторные, комплексные парциальные); 4) оперкулярные; 5) абсансы; 6) приступы, напоминающие медиальную височную эпилепсию. Височные эпилепсии можно разделить на 2 вида в соответствии с четко определенными синдромами: 1) медиальную, или амигдало-гиппокампальную, связанную с поражением лимбической системы в глубинных отделах височной доли; 2) латеральную, или неокортикальную, в основе которой лежит поражение височного неокортекса. Классические симптомы теменной эпилепсии представлены парестезиями, обычно контралатеральными очагу приступов. Пациенты могут описывать иктальные соматосенсорные симптомы как «ползание мурашек», «онемение», «покалывание», «сведение». При затылочной эпилепсии иктальные зрительные симптомы могут быть как позитивными в виде «ярких вспышек», «кругов», «мурашек», «птичек», «мерцающих ярких пятен» и т. д., так и негативными в виде «темноты перед глазами» (амавроза) или «черных пятен» (черных скотом). При затылочных приступах встречаются различные глазодвигательные симптомы, например тоническое отведение глазных яблок.

Ключевые слова: *эпилепсия, лобная, височная, теменная, затылочная, клиника, диагностика, лечение.*

Для цитирования: *Котов А.С. Фокальные эпилепсии у взрослых: клиническая лекция. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):95–99.*

ABSTRACT
Focal epilepsy in adults: clinical lecture
A.S. Kotov

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky

Self-limited childhood focal epilepsy or devastating infantile epileptic encephalopathy can be found in persons older than 18 years old. Frontal lobe seizures were divided into 6 groups within video-EEG monitoring: focal clonic of the motor area, asymmetric tonic, hyperkinetic (psychomotor, hyper motor, complex partial), opercular, absence, and seizures similar to medial temporal lobe epilepsy. Temporal lobe epilepsy can be divided into two distinct syndromes: medial, or amygdala-hippocampal, associated with the limbic system disorder in the temporal lobe deep parts, and lateral, or neocortical, which is based on the neocortical temporal disorder. Classic symptoms of parietal lobe epilepsy are presented by paresthesia, usually contralateral to the focus of seizures. Patients can describe ictal somatosensory symptoms as sensations of "crawling", "numbness", "pins and needles", and "cramp". In occipital lobe epilepsy, ictal visual symptoms can be both positive (described as bright flashes, circles, "crawlings", "birds", flickering bright spots, etc.) and negative (in the form of "darkness in front of eyes" (amaurosis) or "black spots" (scotomata). In addition, various oculomotor symptoms, as a tonic eye movement during an occipital seizure, can occur.
Keywords: *epilepsy, frontal lobe, temporal lobe, parietal lobe, occipital lobe, clinic, diagnosis, treatment.*
For citation: *Kotov A.S. Focal epilepsy in adults: clinical lecture. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):95–99.*

Введение

На амбулаторном приеме редко можно встретить у лиц старше 18 лет самоограничивающиеся эпилептические припадки, характерные для синдромов детского возраста или разрушительных младенческих эпилептических энцефалопатий [1]. Приводим основные данные по эпилептическим синдромам, чаще всего встречающимся во взрослой практике.

Лобная эпилепсия

При данной форме эпилепсии очаги эпилептогенной активности возникают в лобных долях, в т. ч. в орбитофронтальной, фронтополярной, дорсолатеральной, оперкулярной, моторной и дополнительной моторной зонах или в поясной извилине.

Казавшееся прежде хаотическим разнообразие иктальных проявлений лобных приступов благодаря введению в широкую клиническую практику электроэнцефалографического видеомониторинга позволило классифицировать пароксизмы, исходящие из лобной доли, на 6 групп: 1) фокальные клонические моторные; 2) асимметричные тонические; 3) гиперкинетические приступы — ГП (психомоторные, гипермоторные, комплексные парциальные); 4) оперкулярные; 5) абсансы; 6) пароксизмы, напоминающие по своим характеристикам медиальную височную эпилепсию.

Фокальные клонические моторные приступы

Фокальные клонические моторные приступы, проявляясь изолированно, не сопровождаются потерей сознания и служат отражением иктальной активности в первичной моторной зоне. Подобный тип приступов характерен для различных фронтальных и экстрафронтальных эпилептических синдромов, ведущих ко вторичной активации первичной моторной коры.

Приступы представляют собой ритмичные сокращения и расслабления мышц, которые могут быть локальными или распространяющимися на другие участки тела («джексоновский марш»). Длительность эпизода редко превышает 1–2 мин. После его окончания нередко наблюдается паралич Тодда, локализация которого имеет большое информационное значение (паралич обычно контралатерален области начала приступа). На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в постиктальном периоде может регистрироваться локальное замедление, а при нейровизуализации — транзиторный локальный отек мозга [1–3].

Асимметричные тонические приступы

Асимметричные тонические приступы возникают при возбуждении вторичной сенсомоторной зоны. Эпизоды короткие (10–40 с) и чаще всего состоят из двустороннего асимметричного повышения тонуса рук с их отведением/приведением и поднятием/опусканием, сгибанием в локтевых суставах без нарушения сознания. Реже наблюдаются атетоидные движения в контралатеральной руке, ноге или половине лица, удары, педалирование или шагающие движения в ногах, их тоническая или дистоническая установка. Приступу может предшествовать аура в виде покалывания, онемения или напряжения. Тонизирующая фаза приступа может начинаться с непроизвольной вокализации, а после приступа возможно отсутствие речи. Постприступная спутанность сознания встречается очень редко. Для асимметричных тонических приступов характерны не только позитивные (тонические), но и негативные (атонические) моторные проявления. Описаны и геластические приступы, возникающие при локализации эпилептогенных очагов в рассматриваемой области мозга. Приступы, исходящие из дополнительной моторной зоны (ПДМЗ), отличаются стабильностью клинических проявлений: начинаются в детстве и персистируют в неизменном виде у взрослых [1].

Лобные гиперкинетические приступы

Некоторые приступы, исходящие из лобных долей мозга, проявляются выраженной моторной симптоматикой при отсутствии тонической установки конечностей. Подобные пароксизмы описывались под названием лобных приступов с аномальным поведением, лобных гипермоторных приступов, лобных комплексных парциальных, а также лобных гиперкинетических приступов (последний термин является предпочтительным). Характерные гиперкинетические автоматизмы, очевидно, являются высокоспецифичной особенностью подобного вида лобных приступов. В то же время имеются описания ночных гиперкинетических пароксизмов, исходящих из височной доли. Видимо, лобная система, ответственная за подобные иктальные проявления, может активизироваться при раздражении различных областей мозга [4].

Несмотря на свою вычурность и причудливость, напоминающую истерические припадки, ГП отличаются стереотипностью иктальных проявлений в каждом клиническом случае. Как и при других типах лобных присту-

пов, при них отмечаются «переходные» формы между ГП и ПДМЗ, ГП и медиальными височными приступами (в этом случае пароксизмы обычно начинаются как ГП, переходя затем в височные приступы), ГП и приступами, исходящими из сенсомоторной коры (последние, впрочем, обычно не являются частью ГП).

ГП могут возникать при очагах в разных участках лобной доли, в основном в орбитофронтальной и лобной полярной областях, передней части поясной извилины или медиальных отделах лобной доли [5].

На интериктальной ЭЭГ выявляются замедление тета-, дельта-диапазона и эпилептиформные разряды в лобных отведениях. Во время приступа на ЭЭГ определялось уплощение кривой или низкий уровень бета-активности, исчезновение ярко выраженной межприступной аномалии ЭЭГ или возникновение тета-ритма [5].

Так же, как и ПДМЗ, ГП могут характеризоваться нормальной или неспецифической картиной интериктальной и, во многих случаях, иктальной ЭЭГ, что ведет (наряду с вычурными моторными проявлениями) к ошибочной диагностике неэпилептических приступов. Это делает необходимым детальное знание семиотики приступов — основного критерия дифференциальной диагностики ГП и психогенных пароксизмов. Для последних более характерны ритмичные движения тазом, повороты головы налево-направо, ударяющие движения, в многих случаях имеет место отягощенный анамнез по психическим заболеваниям. Для ГП более типичны короткие, сгруппированные в кластеры, чаще ночные приступы (начинаются обычно в молодом возрасте), а также пронаторная установка конечностей в момент приступа.

Диагностика ГП, как и ПДМЗ, базируется на комплексе признаков, к которым, помимо вышеописанных, также относятся обычно нормальные данные ЭЭГ и МРТ. Следует учитывать, что все характерные для ГП результаты клинического и инструментального исследования в полной мере соответствуют и другому лобному эпилептическому синдрому, имеющему в своей основе генетический дефект — аутосомно-доминантную ночную лобную эпилепсию.

Абсансы

Абсансы в ряде случаев возникают при разрядах с преимущественной локализацией в лобной доле мозга, в основном в орбитофронтальной и медиальной фронтальной областях [6]. Они клинически могут не отличаться от подобных приступов с диффузным распространением эпиактивности.

Оперкулярные приступы, начинающиеся в одноименном образовании, входящем в состав лобной доли, описываются реже остальных типов лобных приступов. Клинические проявления подобных пароксизмов заключаются в обильном слюнотечении, орофациальной апраксии с возможным присоединением клонических судорог в мышцах лица, шеи и гортани, ощущении покалывания в горле и половине лица или контралатеральной верхней конечности [7].

Пароксизмы, исходящие из височных долей мозга

У части пациентов лобные приступы могут напоминать пароксизмы, исходящие из височных долей мозга. Как описывалось выше, ГП, начинающиеся в орбитофронтальной области коры, могут распространяться на медиальные височные структуры, что ведет к превращению драматических иктальных проявлений ГП в более мягкие, характерные для медиальной височной эпилепсии (МВЭ). В других случаях орбитофронтальные приступы изначально клинически и электроэнцефалографически неотличимы от височных, что при отсутствии очаговой патологии на МРТ нередко порождает ошибки в диагнозе [8].

Височная эпилепсия

Височная эпилепсия (ВЭ) составляет более половины всех случаев фокальной эпилепсии у взрослых. Несмотря на то, что классически ранее развитие ВЭ связывали с изолированным повреждением височных структур, таких, как гиппокамп и миндалина, более поздние исследования показали широкое распространение кортикальной атрофии, включающей как височную, так и экстратемпоральные области [9].

Симптоматические и криптогенные ВЭ можно разделить на 2 вида в соответствии с четко определенными синдромами: 1) медиальную, или амигдало-гиппокампальную, связанную с поражением лимбической системы в глубинных отделах височной доли; 2) латеральную, или неокортикальную, в основе которой лежит поражение височного неокортекса.

Медиальная височная эпилепсия

Гиппокампальный склероз (ГС) является наиболее распространенным патологическим субстратом для медиальной ВЭ (МВЭ) с характерным признаком гибели основных нейронов, прежде всего в СА1 и хилусе (слое зубчатой извилины гиппокампа). Другие нарушения цитоархитектоники (в частности, дисперсии гранулярных клеток зубчатой извилины и отклонения цитоскелета хилуса) были выявлены в других зонах гиппокампа [10].

В анамнезе у пациентов часто отмечаются фебрильные судороги детского возраста, а также травмы и инфекции центральной нервной системы [11]. Височным приступам обычно предшествует аура, которая включает висцеросенсорные ощущения (особенно часто в эпигастральной области), страх, тревогу, сонливость. Обычно вслед за аурой следуют застывание, взгляд в одну точку (starring) и расширение зрачков. Если приступы заканчиваются на этом, их можно спутать с абсансами (височные абсансы). Возможны ороалиментарные (жевание, пощипывание и облизывание губ) и двигательные автоматизмы (жестикуляция, ощупывание и перебирание предметов).

Возрастная эволюция приступов отмечается до 10-летнего возраста, когда клиническая картина становится неотличимой от клинической картины ВЭ у взрослых. У детей до 3 лет преобладают тонические и клонические моторные проявления, затем приступы приобретают, как правило, гипокинетический характер, частота встречаемости аутомоторных приступов при этом неуклонно нарастает с возрастом [12].

Постиктальная фаза при МВЭ с ГС характеризуется длительными спутанностью, дезориентацией и нарушениями речи, более длительными при локализации иктального фокуса в доминантной гемисфере, что отличает этот синдром от экстратемпоральных приступов, для которых постиктальная спутанность менее характерна.

Результаты рутинной ЭЭГ часто нормальны или неспецифичны, однако при длительном ЭЭГ-мониторинге эпилептиформная активность, характеризующаяся пиками,

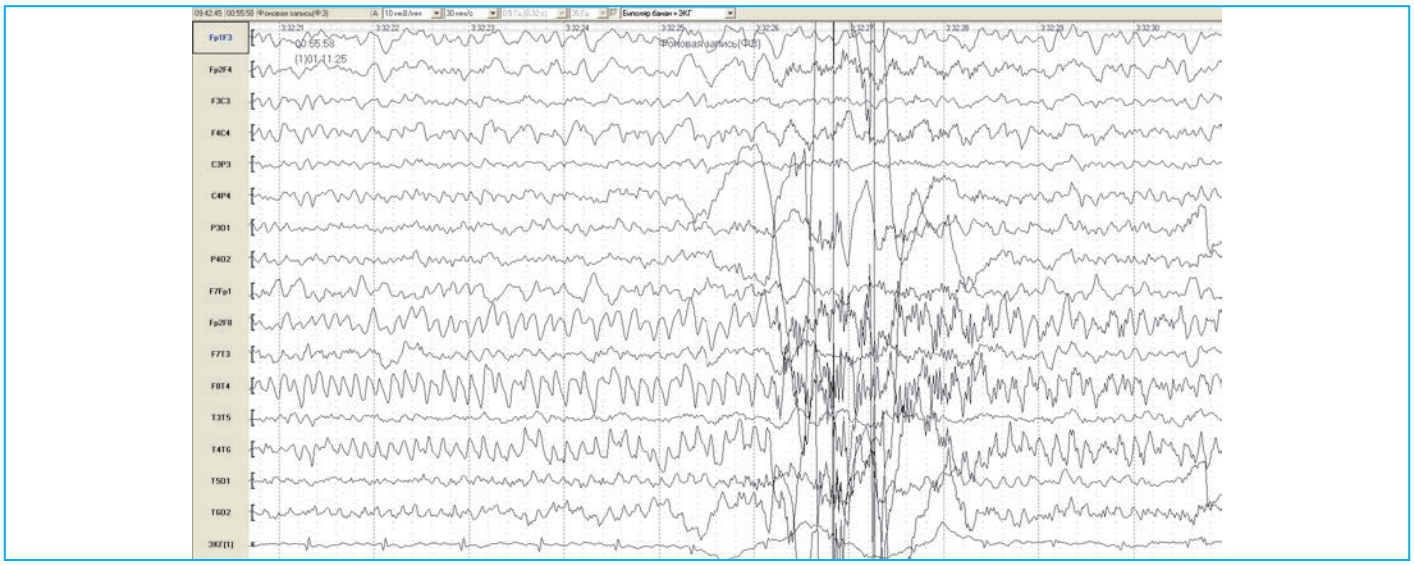


Рис. 1. ЭЭГ-паттерн приступа МВЭ с ГС, исходящего из правого гиппокампа

острыми и медленными волнами, а также их сочетанием, определяется в передних височных отведениях в большинстве случаев, причем нередко она является двусторонней независимой [13].

Иктальная эпилептиформная активность регистрируется обычно через 30 с от момента первых проявлений приступа и в большинстве случаев представляет собой характерную ритмическую активность с частотой 5–10 Гц, графическая запись которой напоминает зубья пилы (рис. 1).

Иногда иктальный паттерн на скальпной ЭЭГ регистрируется контралатерально нейровизуализационным изменениям. В этом случае интракраниальные инвазивные электроды определяют начало приступа в склерозированном гиппокампе («подожженный гиппокамп») с последующим распространением на контралатеральный височный неокортекс. Характерная морфология и локализация иктальных ЭЭГ-паттернов имеет большое практическое значение в первую очередь для дифференцирования медиальной и латеральной ВЭ. Изолированные ауры обычно не ассоциируются с изменениями на ЭЭГ, хотя в ряде случаев могут проявляться частыми регионарными пиками. При применении стереотаксических инвазивных электродов было установлено, что ЭЭГ-паттерном простых парциальных приступов являются гиперсинхронные гиппокампальные разряды, переходящие затем в низкоамплитудную высокочастотную «вовлекающую активность» (fast recruiting rhythm), знаменующую начало комплексного парциального приступа [14]. МРТ высокого разрешения обнаруживает атрофию гиппокампа у большинства пациентов с резистентной МВЭ. Наиболее типичной находкой является повышение интенсивности сигнала от гиппокампа в Т2-взвешенных изображениях, что подтверждает диагноз МВЭ с ГС (рис. 2).

Волюметрическое исследование височных долей показывает их асимметрию, однако клиническое значение этого количественного МРТ-исследования остается дискутабельным.

Из методов функциональной нейровизуализации наиболее информативным является позитронно-эмиссионная томография с 18-флуородезоксиглюкозой, выявляющая обширную зону гипометаболизма, включающую, помимо пораженной височной доли, ипсилатеральный таламус, базальные ганглии и другие структуры [15]. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) относится к менее чувствительным методам, при интериктальном введении радиофармпрепарата определяется зона гипоперфузии или нормальный кровоток в ипсилатеральной височной доле, при иктальном — зона гиперперфузии, окруженная зоной гипоперфузии. Весьма типичная для МВЭ с ГС картина отмечается при проведении ОФЭКТ сразу после приступа: гипоперфузия в височном неокортексе сочетается с гиперперфузией в ипсилатеральных медиальных структурах [16].

В связи с тем что диагноз МВЭ с ГС обычно ставят в рамках предоперационного обследования пациентам с абсолютной медикаментозной резистентностью, эффективность лекарственной терапии этого синдрома в целом оценить крайне затруднительно [17]. Хирургическое лечение, заключающееся обычно в резекции ограниченного участка височной доли, включающего лимбические структуры, дает положительный результат в виде полного избавления от приступов в 60–80% случаев. Подобный объем оперативного вмешательства (с сохранением височного неокортекса) редко вызывает грубый неврологический дефицит и нейропсихологические расстройства, а мнестические функции и интеллект у ряда пациентов даже улучшаются [18]. Персистирование приступов после операции у ряда пациентов объясняется, очевидно, недостаточным объемом резекции с сохранением эпилептогенных очагов, в частности в области островка или полюса височной доли [19].

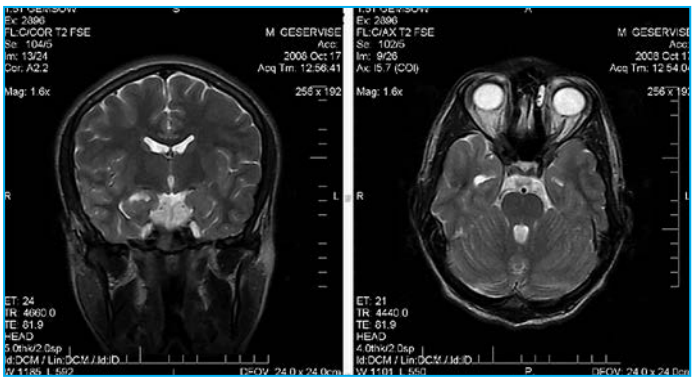


Рис. 2. МРТ в двух проекциях: склероз гиппокампа справа (на рис. 1 и 2 представлены данные одного пациента)

Латеральная височная эпилепсия

Латеральная (неокортикальная) ВЭ (ЛВЭ) встречается намного реже, чем МВЭ. Тесная взаимосвязь лимбических структур и височного неокортекса объясняет схожесть клинической картины приступов при этих двух формах эпилепсии, тип ауры во многих случаях также объясняется одновременным вовлечением в эпилептический процесс обеих областей височной доли. Тем не менее среди пациентов с «чистой» МВЭ отсутствуют составляющие ауру ЛВЭ слуховые и сложные зрительные галлюцинации, а также головокружение.

К клиническим особенностям ЛВЭ относятся отсутствие фебрильных судорог в анамнезе, наличие экспериментальных (основанных на пережитом) аур (слуховых и зрительных иллюзий и галлюцинаций), контралатеральная дистоническая установка и потеря контакта с первых секунд приступа, меньшая частота моторных проявлений и отсутствие ороалиментарных автоматизмов, короткая продолжительность приступов и большая склонность ко вторичной генерализации по сравнению с МВЭ. Клиническая картина приступов при ЛВЭ не имеет принципиального отличия от аутосомно-доминантной ЛВЭ (семейная ВЭ со слуховыми проявлениями) [20].

Долговременный прогноз при ЛВЭ не отличается от прогноза при других формах симптоматической фокальной эпилепсии, в случае неэффективности антиэпилептических препаратов пациентам показано хирургическое вмешательство.

Теменная эпилепсия

В отличие от многократно описанных височных и лобных эпилепсий приступы, исходящие из теменных долей мозга, описаны лишь в единичных публикациях. Это связано с относительно меньшей распространенностью и трудностями диагностики теменной эпилепсии (ТЭ), что обусловлено, в свою очередь, анатомо-физиологическими особенностями теменных долей мозга.

Как уже отмечалось, некоторые клинические проявления приступов, начинающихся в теменной доле мозга, были известны со времен античности, однако пациенты с подобными иктальными проявлениями встречаются в практике нечасто [21].

В первом десятилетии жизни ТЭ в подавляющем количестве случаев является следствием органического поражения головного мозга (менингоэнцефалита, тяжелой черепно-мозговой травмы, перинатального поражения). В практике «взрослого» эпилептолога наиболее часто встречаются пациенты с криптогенными формами, дебютировавшими без видимых причин во 2–3-м десятилетии жизни. Частота приступов может варьировать от единичных за весь период заболевания до ежедневных эпизодов.

Классические симптомы ТЭ представлены парестезиями, обычно контралатеральными очагу приступов. Пациенты описывают иктальные соматосенсорные симптомы как «ползание мурашек», «онемение», «покалывание», «сведение». Примеры частых болевых ощущений в момент приступа ТЭ: диффузная головная боль, разлитая боль в животе, сопровождающаяся рвотой и диареей, латерализованные болевые ощущения в туловище и конечностях («прострелы электрического тока»).

Приступы, исходящие из передненижних отделов теменной доли доминантного полушария, могут манифестировать расстройствами речи. Иктальная активность, ограниченная пределами теменной доли, ведет к развитию апраксии и агнозии, больной во время приступа выглядит спутанным и дезориентированным, что, впрочем, встречается практически при любых парциальных припадках.

Довольно часто у больных отмечается иктальное головокружение («эпилептическое торнадо»), связанное с раздражением центрального отдела вестибулярного анализатора, расположенного в корковом поле 2v теменной доли, занимающем основание внутритеменной борозды, непосредственно позади от области представительства руки и рта в постцентральной извилине.

В случае распространения иктальной активности на височные доли клинические проявления могут включать в себя слуховые галлюцинации, аутомоторные приступы или диалептические височные абсансы.

Если в приступную активность вовлечена кора на стыке височной, теменной и затылочной долей мозга, это может проявляться сложными зрительными и слуховыми галлюцинациями, сопровождающимися изменением сознания (dreamy state).

Затылочная эпилепсия

Затылочной эпилепсии (ЗЭ) в литературе уделяется относительно мало внимания, так же как и теменным.

Распространенность ЗЭ составляет менее 10% среди всех фокальных эпилептических синдромов. Частота приступов варьирует от единичных за весь период заболевания до ежедневных.

Иктальные зрительные симптомы могут быть как позитивными в виде «вспышек», «кругов», «мурашек», «птичек», «мерцающих ярких пятен» и т. д., так и негативными в виде «темноты перед глазами» или «черных пятен» (черных скотом) [22]. При затылочных приступах встречаются различные глазодвигательные симптомы, например тоническое отведение глазных яблок. Отмечены вегетативные проявления в виде тошноты и/или рвоты в момент приступа [23]. Нередкое сочетание ЗЭ с головной болью породило термин «мигрень-эпилепсия», до сих пор встречающийся в отечественной медицинской документации.

Заключение

Знание семиотики эпилептических приступов, возникающих как результат нарушений в различных долях головного мозга, имеет существенное клиническое значение в первую очередь для выявления эпилептогенных структурных поражений головного мозга и/или в рамках предоперационного обследования у пациентов с резистентной эпилепсией [24–28].

Литература

1. Рудакова И.Г., Котов С.В., Котов А.С. Возрастные аспекты эпилепсии у взрослых. Нервные болезни. 2007;4:2–9. [Rudakova I.G., Kotov S.V., Kotov A.S. Age aspects of epilepsy in adults. Nervnye bolezni. 2007;4:2–9 (in Russ.)].
2. Kellinghaus C., Lüders H.O. Frontal lobe epilepsy. Epileptic Disord. 2004;6(4):223–239.
3. Kellinghaus C., Kotagal P. Lateralizing value of Todd's palsy in patients with epilepsy. Neurology. 2004;62:289–291.
4. Nobili L., Cossu M., Mai R. et al. Sleep-related hyperkinetic seizures of temporal lobe origin. Neurology. 2004;62(3):482–485.
5. Staack A.M., Bilic S., Wendling A.S. et al. Hyperkinetic seizures in patients with temporal lobe epilepsy: clinical features and outcome after temporal lobe resection. Epilepsia. 2011;52(8):1439–1446. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03100.x.
6. Niedermeyer E. Epileptic seizure disorders. In: Niedermeyer E., Lopes da Silva.F., eds. Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 2000.

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

Инновации в реабилитации больных после инсульта на амбулаторном этапе

25 марта 2019 г. на базе филиала Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины состоялось мероприятие, посвященное открытию первой в России эргокомнаты на базе ЛПУ. Эргокомната — это пространство-симулятор, в котором пациенты обучаются основным бытовым навыкам самообслуживания с помощью специальных тренажеров. В рамках проекта, организованного компанией «Такеда» совместно с фондом по борьбе с инсультом «ОРБИ», в 2019 г. в России на базе городских поликлиник планируется открытие 12 эргокомнат, доступных для бесплатного посещения пациентов с инсультом, что позволит оказывать помощь примерно 3000 пациентам в год. Ведущие специалисты в этот день обсуждали проблемы реабилитации, вопросы законодательной базы, практической реализации и доступности восстановительных возможностей для перенесших инсульт пациентов.

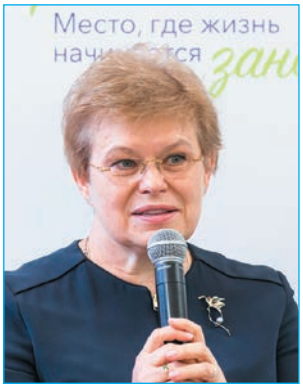
Rehabilitation innovations for patients after a stroke at the outpatient treatment stage

March 25, 2019, an event dedicated to the first in Russia ergo room opening on the basis of MPI (medical and prophylactic institution) was held in the framework of the Moscow Scientific and Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine branch. Ergo room is a space-simulator, in which patients are taught common self-care skills with the help of special equipment.
In 2019, 12 ergo rooms are planned to be opened in Russia on the basis of city outpatient clinics available for free admission to patients with stroke, which will allow providing assistance to approximately 3,000 patients a year under the scope of the project organized by Takeda company in cooperation with the ORBI stroke foundation. That day leading experts discussed the issues of rehabilitation, legislative framework, practical implementation, and rehabilitation opportunities' availability for patients with stroke.

Инсульт занимает в России второе место после инфаркта миокарда в структуре смертности и остается одной из самых частых ее причин. По данным ФГБУ НМИЦПМ, в нашей стране от цереброваскулярных заболеваний умирают до 25% мужчин и 39% женщин. Около трети инсультов приводят к летальному исходу в остром периоде заболевания.

Являясь наиболее распространенной причиной инвалидизации, инсульт меняет жизнь как самого пациента, так и его родственников — 80% выживших после приступа сталкиваются с ограничениями в повседневной жизни, 31% пациентов требуют посторонней помощи в уходе за собой, а 20% не могут самостоятельно ходить. Типичными последствиями инсульта являются нарушения двигательных и речевых функций. Часто врачи сталкиваются с когнитивными нарушениями: у пациента ухудшается память, нарушается процесс анализа информации, снижается способность концентрироваться и делать умозаключения. Большую опасность представляет повторный инсульт, риск которого достигает 20% в первый год после перенесенного инсульта. По мнению экспертов, методы интенсивной реабилитации после инсульта способны значительно снизить риск повторного приступа, а также остановить прогрессирование вызванных инсультом нарушений.

Государство предпринимает активные шаги по повышению выживаемости пациентов, перенесших инсульт, и на сегодняшний день нам удалось добиться значительного улучшения этой ситуации. Продолжается дальнейшее развитие системы реабилитации с тем, чтобы как можно больше людей могли вернуться к активной жизни. А для этого очень важно вовремя начать процесс реабилитации — в течение первого месяца после инсульта.



Галина Евгеньевна Иванова (главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, председатель президиума общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», заведующая отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ ЦВП и ИРНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры реабилитации и спортивной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный редактор журнала «Вестник восстановительной медицины»): Президент РФ обозначил одним из основных приоритетов в здравоохранении совершенствование реабилитации пациентов, пострадавших от различных заболеваний или травм. Сравнительно недавно сформировалось понятие «медицинская реабилитация» (МР), которое юридически и финансово объединяет разрозненные ранее отдельные процедуры, которые оказывались не в полном объеме или не оказывались вовсе. Благодаря разработанной законодательной базе в настоящее время регламентирован порядок и объем этих услуг, они стали обязательными для каждого нуждающегося в них пациента. Статья 40 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» прописывает обязательства государства в оказании помощи по восстановлению функций. На сегодняшний день комплекс мероприятий по медицинской реабилита-

ции состоит из трех этапов, в работе задействованы медицинские организации четырех уровней в зависимости от степени сложности нарушений.

МР определяется как комплекс мероприятий медицинского, педагогического и психологического характера, направленных на улучшение качества жизни пациента. Относительно каждого случая должны быть четко сформулированы цели и задачи МР на основании реабилитационного диагноза. Одним из компонентов этого процесса является эрготерапия, в задачу которой входит возвращение пациента в социальную среду. По ориентировочным подсчетам, необходимо подготовить 60 тыс. врачей-реабилитологов и эрготерапевтов, а также других участников мультидисциплинарной бригады, и в настоящее время идет активная разработка профессиональных стандартов для них. Участники мультидисциплинарной бригады: главный координатор — врач-реабилитолог; 2 медицинские сестры (со средним и высшим образованием по реабилитации, для работы в регионах с низкой плотностью населения); специалист по физической реабилитации с высшим образованием (по скелетно-мышечной системе, движениям); специалист по эргореабилитации; медицинский психолог; логопед. Минздравом России рассматривается возможность введения такого специалиста, как врач-нейропсихолог (для учреждений четвертого уровня), для решения вопросов реабилитационного потенциала: прогнозирования выхода из комы, необходимости продолжения искусственной вентиляции легких и других сложнейших вопросов. Необходимо четко разработать программу и определить, какие именно реабилитационные меры (массаж, ингаляции, электростимуляция, физиотерапия, лечебная физкультура, мануальная терапия, рефлексотерапия, логопедия, психология), на какой базе должны оказываться именно этому конкретному пациенту, и отследить результаты.

В Порядке оказания помощи (приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1705н) прописаны технологии эргореабилитации, и в новой редакции, которая сейчас проходит процедуру согласования, открытие кабинета эрготерапии является обязательным для всех учреждений, занимающихся медицинской реабилитацией (только при выполнении этого условия учреждение получит лицензию). Открытие эргокомнат планируется также в социальных центрах — в учреждениях, находящихся в ведомстве Министерства труда и социальной защиты.

Ирэна Владимировна Погонченкова (главный внештатный специалист по медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению, директор ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», д.м.н.): В Москве, как и везде, проблема инсультов остается чрезвычайно актуальной, и в год регистрируется около 40 тыс. острых нарушений мозгового кровообращения, четверть из них — у лиц трудоспособного возраста. Департамент здравоохранения Москвы проводит большую работу, прежде всего по информированию населения о том, что такое инсульт, каковы причины его развития и основные признаки. Это крайне важно, т. к. помощь таким больным требуется уже в первые часы заболевания и она должна попасть в так называемое «терапевтическое окно». В этом случае достигаются наилучшие результаты лечения, значительно снижается вероятность развития грубых функциональных нарушений у таких пациентов. На базе сосудистых центров Москвы есть инсультные подразделения, где проводятся тромболизис, тромбоэкстракция, при необходимости нейрохирургические операции. Однако число пациентов со значительными нарушениями функций (двигательных, речевых и т. д.) превышает 65%. И эти проблемы касаются не только самого пациента, но и его окружения, в первую очередь родственников. В Москве реализуется трехэтапная модель МР. Важно уделять внимание профилактике инсультов: проводить диспансеризацию, наблюдать за пациентами из диспансерных групп после развившегося инсульта (контроль АД, холестерина). Ведущим центром в этой области является Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины. Кроме того, в 2017 г. в пяти многопрофильных стационарах были открыты отделения МР для пациентов с нарушениями функций ЦНС и опорно-двигательного аппарата. Это дало свои результаты, поскольку теперь стало возможным осуществлять этапную МР и направлять пациента из специализированного отделения реанимации и лечения на второй этап реабилитации — в отделения МР стационара. Помимо этого, проводится большая работа по обучению специалистов: повышение квалификации, первичная переподготовка, обучение основам работы в междисциплинарной команде. Все это в совокупности определяет успех мероприятий МР, направленной на восстановление утраченных функций, минимизацию степени инвалидности пациента и повышение качества жизни. В стационарных отделениях работают эргокомнаты, в которых оказывается помощь пациентам из отделений реабилитации стационара, а теперь открыта первая комната в амбулаторном звене. Планируется ознакомление и обучение специалистов московского здравоохранения проведению эрготерапии для более полного использования возможностей этой опции.

Елена Владимировна Костенко (заведующая филиалом Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины, врач-невролог высшей категории, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член президиума Всероссийского общества неврологов): МР базируется прежде всего на детерминанте функционирования, т. е. на активности и участии пациента в различных

сферах с учетом окружающей среды и его личностных факторов, которые, безусловно, меняются вследствие перенесенной болезни. Специалистами ВОЗ была предложена биопсихосоциальная концепция МР, она позволяет рассматривать биологический, социальный и психологический уровни человека, и трудно сказать, какой из них страдает больше после такого тяжелого и внезапно наступившего заболевания, как инсульт. При этом происходит значительное нарушение иерархии потребностей: необходимые бытовые и гигиенические процедуры, которые здоровый человек выполняет не задумываясь, для пациента после инсульта становятся серьезной проблемой. Окружающая среда воспринимается как агрессивная, полная опасностей, возникает социальная изоляция, дезадаптация, это ограничивает участие пациента в реабилитационном процессе. *Цель МР, к которой мы стремимся на всех этапах реабилитации, — социальное участие пациента*. Эрготерапию важно начинать как можно раньше и продолжать на всех этапах реабилитации. Третий этап МР не ограничен во времени, он обеспечивает преемственность, продолжительность и непрерывность всего реабилитационного периода. В состав мультифункциональной бригады, которая оказывает комплексный персонализированный подход к пациенту, в обязательном порядке должен быть включен эрготерапевт. Эрготерапия представляет собой интеграцию всех видов деятельности, направленной на функциональное восстановление пациентов, возвращение им двигательной, когнитивной, эмоциональной, психологической активности. Эрготерапия включает несколько видов деятельности; основная, базовая — это помощь в осуществлении повседневных потребностей: прием пищи, уход за собой, приготовление еды, коммуникация с членами семьи, досуговая деятельность. Важный момент, на который делает акцент эрготерапия, — психологическое восстановление: создание у пациента мотивации к активной деятельности, к интеграции в общество. Занятия могут быть индивидуальными или групповыми. Когнитивная реабилитация разнонаправленна, в нее включены сенсорная, перцептивная, сенсомоторная составляющие. Наполнение эргокомнаты может меняться по решению мультидисциплинарной комиссии и эрготерапевта, а также потребностей пациентов. В эргокомнате выделяют кухонную, санитарно-гигиеническую и досуговую зоны, может быть организована кабинетно-офисная зона. Сенсомоторные, психомоторные тренировки, создание и закрепление новой моторной программы призваны научить пациента новым функциональным активностям, которые позволят ему компенсировать утраченные при заболевании функции и сделают его как можно более независимым от окружающих.

Интервью с главным внештатным специалистом по ангионеврологии Министерства здравоохранения Республики Татарстан Диной Рустемовной Хасановой

Нашему корреспонденту удалось побеседовать о развитии реабилитационного направления в Республике Татарстан с **Диной Рустемовной Хасановой**, главным внештатным специалистом по ангионеврологии Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заслуженным врачом Республики Татарстан, д.м.н., профессором кафедры неврологии ФПК ИППС Казанского медицинского университета.

***Корреспондент РМЖ*: Дина Рустемовна, расскажите, какова распространенность сосудистых заболеваний головного мозга в Татарстане?**

***Д.Р. Хасанова*:** По последним подсчетам, распространенность инсультов в расчете на 3 млн взрослого населения республики составляет 16 тыс. случаев в год. Это довольно большая цифра. В настоящее время в Татарстане успешно работает давно сформированная система оказания помощи больным с инсультом, и 90% пациентов поступают именно в специализированные медицинские учреждения — сосудистые центры лечения больных инсультом. Здесь проводятся неотложные мероприятия, определяются стратегия лечения, этапность реабилитации, начиная с сосудистого центра и далее в соответствии с нормативными документами маршрутизации, и конечно, определяется стратегия вторичной профилактики сразу же после того, как установлен характер инсульта. Реабилитация таких пациентов всегда основана на мультидисциплинарном подходе с участием специалистов различных направлений. Рассматриваются биопсихосоциальные аспекты восстановления пациентов, при этом учитывается очень много факторов: восстановление утраченных функций, адаптация больного к бытовым условиям, его социализация и интеграция в общество, работу, жизнь в семье. Поэтому сегодняшнее событие — открытие первой в России эргокомнаты и повышенное внимание к эрготерапии с проработкой законодательной базы — является важным в развитии послеинсультной реабилитологии.

Эрготерапия, направленная на адаптацию пациента в быту, в семье и невероятно актуальная для всей системы здравоохранения, наконец получила должное внимание. В работе с больными после инсульта необходим мультидисциплинарный подход с обязательным включением специалиста по эрготерапии. В Республике Татарстан в каждом из 18 сосудистых центров непременно имеется эрготерапевт.

***Корреспондент РМЖ*: Существует ли система профилактики инсультов? Расскажите, как она организована.**

***Д.Р. Хасанова*:** У нас, безусловно, есть отдел, ответственный за первичную профилактику, оптимизирующий работу прежде всего первичного звена, преимущественно выполняющего эту задачу. Уже давно существует программа, включающая обязательный скрининг пациентов, впервые обратившихся с любой патологией к какому бы то ни было специалисту: измерение АД, глюкозы, липидов с целью выявления лиц с риском возможного развития сосудистой катастрофы. Поэтому можно сказать, что основная стратегия нашей работы — это массовый охват населения подобным скринингом, пристальное внимание к группам риска и работа по снижению факторов риска у таких пациентов. Также мы уделяем большое внимание работе

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:** депротеинизированный 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 сахаразо-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.** Внутриартериально, 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 внутриартериально 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 внутриартериально 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/0119/0001 SAP 6208428

Дата выхода рекламы: май 2019.

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.takeda.com.ru

nevrologia.info

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

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

Школ инсультов, информационным мероприятиям, направленным на освещение вопросов инсульта. Важной составляющей являются государственные программы по контролю артериальной гипертензии и других факторов риска развития сосудистых событий, которые находятся под контролем Минздрава республики. Также мы имеем систему диспансерного контроля пациентов, у которых имеются факторы риска. Данные об этих пациентах заносятся в специальный реестр.

***Корреспондент РМЖ*: В чем заключается вторичная профилактика инсульта? Как она осуществляется на практике?**

Д.Р. Хасанова: Такая же программа существует относительно пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике. В ближайшее время мы завершим разработку регистра, позволяющего осуществлять персонифицированный контроль за больными, перенесшими сосудистое событие, повышать приверженность пациентов вторичной профилактике. Известно, что любое сосудистое событие значительно увеличивает риск нового сосудистого события (не обязательно того же самого). Вторичная профилактика начинается уже на этапе стационарного пребывания после первого сосудистого события, с самых первых дней определяются риски и вырабатываются стратегия дальнейшего ведения такого пациента и программа вторичной профилактики. Важно донести до понимания пациента и его родственников, что необходима пожизненная вторичная профилактика сосудистого события. Реализация программы проведения вторичной профилактики преимущественно возложена на врачей первичного звена, в первую очередь на врачей общей практики, терапевтов, с подключением при необходимости узких специалистов: неврологов, кардиологов.

***Корреспондент РМЖ*: Каким образом врачи-специалисты повышают свой профессиональный уровень для своевременной диагностики и адекватной терапии инсульта?**

Д.Р. Хасанова: В Республике Татарстан организовано систематическое обучение врачей в виде конференций, курсов повышения квалификации, круглых столов с участием ведущих экспертов. Помимо этого, постоянно проводятся обучающие семинары. Главный сосудистый центр нашего региона осуществляет последовательную информационно-образовательную работу не только в медицинских учреждениях, но и для населения, повышая информированность о том, что такое инсульт, как его распознать и что необходимо для оказания первой помощи таким больным.

***Корреспондент РМЖ*: Какими гайдлайнами пользуются врачи при работе с инсультными больными?**

Д.Р. Хасанова: У нас есть российские гайдлайны, разработанные под эгидой Общества неврологов Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время перед ведущими экспертами страны на правительственном уровне поставлена задача максимально быстро пересмотреть клинические рекомендации по основным заболеваниям с учетом появившихся новых доказательных данных, и к концу лета обновленная информация будет систематизирована и станет доступна для врачей.

***Корреспондент РМЖ*: Расскажите, пожалуйста, о медикаментозной поддержке пациента с инсультом в остром периоде и по его окончании.**

Д.Р. Хасанова: Необходимо понимать, что чем раньше будет оказана помощь пациенту с инсультом, тем более эффективной она будет и тем меньше будет степень повреждений и инвалидизации. Самым основным с точки зрения доказательности фактором является как можно более ранняя госпитализация больного в специализированное учреждение даже с подозрением на транзиторную ишемическую атаку, а не только на инсульт. Следующая доказанная позиция — необходимость проведения тромболитической терапии при ишемическом инсульте с введением препарата, который лизирует тромб и обеспечит восстановление кровотока в сосудах. В дальнейшем на этапе медикаментозной терапии рекомендуется использование препаратов, обладающих мультимодальным свойством стимуляции регенеративно-репаративных процессов, т. е. не только защищающих мозг от повреждений, но и стимулирующих восстановление новых нервных путей, новых нейронных связей. Такими мультимодальными препаратами, применение которых возможно после выхода из острого периода и далее в течение длительного времени *per os*, являются Цераксон®, Актовегин®. Возможно длительное применение этих препаратов на этапе лечения в поликлиническом звене, все они имеют доказательную базу по эффективности снижения степени постинсультных когнитивных расстройств, нарушенных двигательных функций. Они способны снижать вероятность быстрого перехода негрубых когнитивных нарушений в более тяжелые формы. Поэтому эти лекарственные средства являются оптимальными для ведения пациентов в постинсультном периоде на уровне поликлинического звена. И безусловно, следует помнить, что вторичная профилактика включает назначение по показаниям антикоагулянтов, антиагрегантов, гипотензивных препаратов, статинов.

Также важной проблемой у пациентов после инсульта, помимо снижения когнитивных функций, является развитие депрессивных состояний, которые мешают восстановлению и адаптации, поэтому необходимо назначать антидепрессанты, преимущественно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России

СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ

3 Российский конгресс

с международным участием

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

14 - 15 ноября 2019 г.

Место проведения:
Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д.36/9)

Подробная информация на сайте:
frm-congress.ru

Информационная поддержка:

Издательство Отраслевые справочники · Медфорум · MediaMedica · Анналы неврологии · Атмосфера Atmosphere · Вестник · Фарматека · РМЖ

Технический организатор:
ООО «МЦРК»
vasileva-icrk@mail.ru
8-495-637-68-98

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

Месяц назад Павел Иванович заметил ухудшение памяти, внимания, легкую слабость в руке и ноге

Сегодня он выиграл партию в шахматы

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы [1–5]
- Улучшает познавательные функции при сосудистых и нейродегенеративных когнитивных расстройствах [6, 7]
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции [1, 8]

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

1. Muresanu D. F., Heiss W. D., Hoemberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P. , Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C. C., Wei S. T., Tsaia S. C., Chen X. X., Cho D. Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;7(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guekht A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J. V. , Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347; 8. Чуканова Е.И., Сравнительный анализ эффективности Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Трудный пациент, 2011, № 1, Т. 9, с. 35–39

Quality from Austria.

Trusted partner for over 2 million patients.

EVER PHARMA

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании.

ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8
Телефон: +7 (495) 933 87 02
Факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

Реклама

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERE\RUS\2019\02\354