

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

акад. РАМН Н.Н. Яхно

SCIENCE EDITOR

Acad. RAMS N.N. Yakhno

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Заместители главного редактора

к.м.н., доцент Н.Л. Зуйкова

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editors-in-Chief

N.L. Zuikova, PhD

Prof. N.A. Tyuvina, MD

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)

д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)

к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фоныкин (Москва)

EDITORIAL BOARD

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)

Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)

A.M. Burno, PhD (Moscow)

Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)

Prof. S.I. GavriloVA, MD (Moscow)

Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)

Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)

V.E. Medvedev PhD (Moscow)

A.G. Merkin PhD (Moscow)

Prof. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)

Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)

Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

2 2012

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 941-99-61;

e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке <http://www.elibrary.ru>
на сайте Российского общества по изучению головной боли <http://headache-society.ru/zhurnalyi/index.php>
на сайте издательства: <http://www.ima-press.net>

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г., перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2012, №2, 1–108.

Отпечатано в типографии «Деком».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 41239 в каталоге «Пресса России».

Л Е К Ц И Я

<i>В.В. Захаров</i> Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения	16
<i>Ю.В. Микадзе, А.А. Скворцов, Е.Г. Козинцева, А.В. Зайкова, М.В. Иванова</i> Психологическое строение письменной речи в современной зарубежной нейропсихологии	21

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И

<i>Н.Н. Яхно, И.С. Преображенская, В.В. Захаров, Д.А. Степкина, А.Б. Локшина, Э.А. Мхитарян, Н.Н. Коберская, И.Ю. Савушкина</i> Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема)	30
<i>В.А. Шандалин, А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина</i> Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций — к реальной клинической практике	35
<i>И.Е. Каленова, И.А. Шаринова, О.А. Шевелев, А.В. Бутров</i> Опыт применения терапевтической гипотермии в лечении ишемического инсульта	41
<i>Е.В. Железнова, И.Л. Медведев, В.В. Калинин</i> Влияние противозепилептической терапии на течение аффективных расстройств при эпилепсии у женщин	45
<i>В.М. Алифирова, М.А. Титова</i> Клиническая характеристика рассеянного склероза в Томской области	50
<i>А.П. Рачин, А.А. Аверченкова</i> Изменение параметров вызванного потенциала Р300 в зависимости от степени обострения болевого синдрома	52
<i>Т.Г. Вознесенская, Н.М. Фокина</i> Эффективность и переносимость антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — пароксетина (адепресс) при психовегетативном синдроме в рамках тревожно-депрессивных расстройств	56
<i>И.А. Зайцева</i> Влияние комплекса силовых упражнений на качество жизни при боли в пояснично-крестцовой области	60
<i>Н.А. Тювина, С.В. Прохорова, Т.Н. Максимова</i> Эффективность паксила при лечении депрессий у мужчин пожилого возраста	63
<i>О.Н. Герасимова, В.А. Парфенов</i> Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис®) при неспецифической боли в спине и радикулопатии	68

О Б З О Р

<i>Н.В. Пизова</i> Инсульты при митохондриальных заболеваниях	73
<i>С.Н. Иллариошкин</i> Возможности агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении пациентов с болезнью Паркинсона	78
<i>М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, С.В. Воробьев</i> Возможности медикаментозной коррекции функциональных нарушений при постгипоксической энцефалопатии	83
<i>О.Б. Доронина, Б.М. Доронин, В.Б. Доронин</i> Боль в спине: применение нестероидных противовоспалительных препаратов (найз, кеторол)	88
<i>В.В. Бадюкин</i> Препарат артра — модель комбинированной симптом-модифицирующей терапии остеоартроза и межпозвонкового остеохондроза	91
<i>Э.Ю. Соловьева</i> Терапия болевого синдрома в спине	96
<i>И.В. Литвиненко</i> Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина	100

С И М П О З И У М

<i>В.Э. Медведев</i> Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств	105
---	-----

LECTURE

<i>V.V. Zakharov</i> Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments	16
<i>Yu.V. Mikadze, A.A. Skvortsov, E.G. Kozintseva, A.V. Zaikova, M.V. Ivanova</i> Psychological structure of written speech in modern foreign neuropsychology	21

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>N.N. Yakhno, I.S. Preobrazhenskaya, V.V. Zakharov, D.A. Stepkina, A.B. Lokshina, E.A. Mkhitaryan, N.N. Koberskaya, I.Yu. Savushkina</i> Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office	30
<i>V.A. Shandalin, A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina</i> Secondary prevention of ischemic stroke: from recommendations to real clinical practice	35
<i>I.E. Kalenova, I.A. Sharinova, O.A. Shevelev, A.V. Butrov</i> Experience with therapeutic hypothermia in the treatment of ischemic stroke	41
<i>E.V. Zheleznova, I.L. Medvedev, V.V. Kalinin</i> Impact of antiepileptic therapy on the course of affective disorders in women with epilepsy	45
<i>V.M. Alifirova, M.A. Titova</i> Clinical characteristics of multiple sclerosis in the Tomsk region	50
<i>A.P. Rachin, A.A. Averchenkova</i> A change in the parameters of P300 evoked potentials in relation to the degree of exacerbation of pain syndrome	52
<i>T.G. Voznesenskaya, N.M. Fokina</i> The efficacy and tolerability of paroxetine (adepress), an antidepressant from a group of selective serotonin reuptake inhibitors, in psychoautonomic syndrome within anxiety-depressive disorders	56
<i>I.A. Zaitseva</i> Influence of a complex of muscle-strengthening exercises on quality of life in lumbosacral pain	60
<i>N.A. Tyuvina, S.V. Prokhorova, T.N. Maksimova</i> Efficacy of paxil in the treatment of depressions in elderly males	63
<i>O.N. Gerasimova, V.A. Parfenov</i> Clinical experience with meloxicam (Movalis®) in nonspecific back pain and radiculopathy	68

REVIEW

<i>N.V. Pizova</i> Strokes in mitochondrial diseases	73
<i>S.N. Illarioshkin</i> Capacities of the dopamine receptor agonist pramipexole in the treatment of patients with Parkinson's disease	78
<i>M.M. Odinak, A.Yu. Emelin, V.Yu. Lobzin, S.V. Vorobyev</i> Capacities for the drug correction of functional disorders in posthypoxic encephalopathy	83
<i>O.B. Doronina, B.M. Doronin, V.B. Doronin</i> Back pain: Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nays, ketorol)	88
<i>V.V. Badokin</i> Artra is a model of combination symptom-modifying therapy for osteoarthritis and intervertebral osteochondrosis	91
<i>E.Yu. Solovyeva</i> Therapy for back pain syndrome	96
<i>I.V. Litvinenko</i> Sleep and memory problems: acetylcholine in some neurodegenerative diseases, use of an extended-release formulation of galantamine	100

SYMPOSIUM

<i>V.E. Medvedev</i> Sigma receptors: their role in the treatment of affective disorders	105
--	-----

В.В. Захаров

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения

В последние годы интерес врачей и исследователей все больше привлекают когнитивные нарушения, как легкие (ЛКН), так и умеренные (УКН), не вызывающие профессиональной и социально-бытовой дезадаптации. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что когнитивные нарушения, не достигающие выраженности деменции, отмечаются у большинства амбулаторных неврологических пациентов пожилого возраста. Как и деменция, недементные когнитивные нарушения представляют собой полиэтиологический синдром; при этом клинические особенности нарушений определяются их причиной. Для диагностики недементных когнитивных нарушений необходимо использовать наиболее чувствительные нейропсихологические тесты, например Монреальскую когнитивную шкалу («мокатест»).

УКН ассоциированы с высоким риском развития деменции (10–15% в год). В настоящее время не разработано общепринятого протокола ведения пациентов с ЛКН или УКН. Однако, учитывая высокий риск прогрессирования, для их терапии приоритетны препараты с нейропротективными свойствами.

Ключевые слова: старение, когнитивные нарушения, профилактика деменции, нейропротективная терапия.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров zakharovator@gmail.com

Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments

V.V. Zakharov

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Both mild and moderate cognitive impairments (CIs) that cause no professional and social disadaptation have recently been of interest to physicians and investigators. Epidemiological surveys suggest that CIs not progressing to the manifestations of dementia are noted in the majority of elderly neurological outpatients. Both dementia and non-dementia CIs is a multietiological syndrome; the clinical features of these impairments are therewith determined by their cause. The most sensitive neuropsychological tests, such as the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test should be used to diagnose non-dementia CIs. Moderate CIs are associated with the high risk of dementia (10–15% yearly). As of now, the generally accepted management protocol for patients with mild and moderate CIs has not worked out. However, drugs with neuroprotective properties are of first-priority in treating CIs, by taking into account the high risk of their progression.

Key words: aging; cognitive impairments; prevention of dementia; neuroprotective therapy.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov zakharovator@gmail.com

Изучение когнитивных нарушений началось с деменции. Деменция — это выраженные полифункциональные когнитивные расстройства, обязательно затрагивающие память, которые приводят к дезадаптации в повседневной жизни. Естественно, что деменция как наиболее очевидное расстройство, весьма распространенное в практике, существенно влияющее на качество жизни пациента и его родственников и сопряженное с тяжелыми экономическими потерями для общества в целом, первым обратила на себя внимания врачей и исследователей. Однако также очевидно, что деменция представляет собой финал нейродегенеративных, сосудистых и других церебральных заболеваний. В подавляющем большинстве случаев деменция развивается спустя многие годы после начала патологического процесса и обычно ей предшествуют менее тяжелые когнитивные нарушения.

Одно из первых описаний недементных когнитивных нарушений принадлежит американскому психиатру W. Kral (1962 г.) [1]. По его наблюдениям, немало пожилых лиц жалуются на снижение памяти, которое подтверждается результатами нейропсихологических тестов, однако не сопровождается нарушением интеллекта или критики и длительное время остается стабильным, не вызывая деменции (так называемая

доброкачественная старческая забывчивость). Высказано предположение, что в отличие от дементирующего процесса доброкачественная старческая забывчивость вызывается физиологическими инволютивными изменениями и представляет собой вариант возрастной нормы. В 1986 г. Американский институт психического здоровья предложил термин «связанные с возрастом нарушения памяти» для формального обозначения данного состояния. Были разработаны также диагностические критерии, на которых должен базироваться данный диагноз [2]. В 1994 г. вслед за США международное научное сообщество в лице экспертов психогериатрической лиги ВОЗ рекомендовало неврологам и психиатрам использовать диагноз «возрастные когнитивные нарушения» при снижении когнитивных функций, предположительно связанном с нормальным старением. Данная диагностическая позиция была позднее включена в DSM-IV [3].

Между тем концепция возрастных когнитивных нарушений весьма неоднозначна и противоречива. Чрезвычайно трудно провести грань между «нормальным старением» и ассоциированной с возрастом дегенеративной и цереброваскулярной патологией. Еще труднее практически исследовать «здоровых пожилых», так как нет ни одного метода, ко-

торый позволял бы прижизненно исключить все возможные структурные и функциональные патологические изменения головного мозга. По существующей договоренности между экспертами, которая базируется на ряде исследований «условно здоровых» лиц, с возрастом возможно развитие негрубого нейродинамического дефицита когнитивных функций в виде снижения концентрации внимания, повышенной чувствительности к интерференции, снижения скорости реакции. В то же время приобретенные в течение жизни знания и навыки не утрачиваются, что позволяет достичь компенсации и избежать какого-либо существенного затруднения в повседневной жизни. Жалобы когнитивного характера обычно связаны не с «нормальными» возрастными изменениями, а с началом нейродегенеративного процесса или ранними стадиями цереброваскулярного заболевания. Наблюдения за пациентами с так называемыми связанными с возрастом когнитивными нарушениями показали, что в большинстве случаев после более или менее длительного относительно благополучного состояния у них развивается полная клиническая картина деменции [4—10].

Умеренные когнитивные нарушения (УКН). Учитывая неоднозначность и противоречивость концепции «возрастного когнитивного снижения», в 1997 г. R. Petersen [9] предложил в качестве альтернативы термин и диагностические критерии синдрома УКН (англ. — *mild cognitive impairment*, МСИ). В настоящее время под УКН понимают гетерогенный в этиологическом отношении синдром приобретенного снижения одной или нескольких когнитивных функций (чаще всего памяти), без развития профессиональной или социально-бытовой дезадаптации. Допускается, хотя и считается маловероятным, что этот синдром изредка может развиваться в рамках нормального старения. Однако в подавляющем большинстве случаев синдром УКН знаменует собой начало болезни Альцгеймера (БА) или иного церебрального заболевания с когнитивными нарушениями [8—11].

Диагностические критерии УКН [12]:

- когнитивные расстройства, по словам пациента и/или окружающих лиц;
- объективные свидетельства когнитивных нарушений по данным нейропсихологических методов исследования;
- приобретенное недавнее снижение когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем;
- отсутствие выраженных нарушений повседневной активности;
- отсутствие деменции.

Распространенность синдрома УКН, по данным международных эпидемиологических исследований, составляет 11—16% среди лиц старше 65 лет [14, 15]. В России в 2004—2005 гг. было проведено исследование встречаемости когнитивных расстройств среди амбулаторных неврологических пациентов (ПРОМЕТЕЙ), в котором участвовали 132 невролога амбулаторного звена из 33 городов 30 регионов нашей страны и более 3000 пациентов. Было показано, что синдром УКН может отмечаться не менее чем у 44% пожилых лиц, по какой-либо причине обратившихся за неврологической помощью [16].

Этиология синдрома УКН, как и деменции, гетерогенна. Предположительно самой частой его причиной является БА, которая наиболее часто обуславливает когнитивные нарушения в целом. Установлено, что нейродегенеративный процесс при БА начинается задолго до клинической

манифестации деменции. Предположительно патологический процесс протекает бессимптомно не менее 10—15 лет, и лишь затем возникает когнитивная недостаточность, которая в течение 1—5 лет достигает выраженности деменции. В силу особенностей распространения нейродегенеративного процесса при БА в наибольшей степени страдают медиобазальные лобные отделы и гиппокамп, поэтому первым симптомом обычно является нарушение памяти. Формируется так называемый амнестический тип УКН, в структуре которого доминируют нарушения памяти при отсутствии или минимальной выраженности других когнитивных нарушений [4, 8, 11, 17].

Диагностические критерии амнестического типа УКН (обычно — продром БА) [13]:

- снижение памяти, по словам пациента и/или окружающих лиц;
- объективные свидетельства амнестических нарушений по данным нейропсихологических методов исследования;
- относительная сохранность других когнитивных функций;
- отсутствие выраженных нарушений повседневной активности;
- отсутствие деменции.

Существуют, однако, значительные методические сложности клинической диагностики БА на этапе УКН. Согласно современным представлениям, вероятный диагноз БА может быть поставлен лишь на этапе деменции. До этого диагноз может быть сформулирован как предположительный или должен подтверждаться нейробиохимическими и нейровизуализационными методами исследования, включая функциональную нейровизуализацию. Поэтому в реальной клинической практике диагноз БА на этапе УКН ставят относительно нечасто. Так, в лаборатории нарушений памяти Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова из 433 пациентов с синдромом УКН диагноз начинающейся БА предполагался лишь у 17%.

Другими причинами УКН являются цереброваскулярная патология, дегенеративный процесс с тельцами Леви, продромальные стадии лобно-височной дегенерации, дисметаболические расстройства и др. По опыту лаборатории нарушений памяти Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, наиболее частой (61%) причиной синдрома УКН в России являются цереброваскулярные расстройства. Однако к этим данным следует относиться осторожно, учитывая трудности прижизненной диагностики БА до развития деменции, о которых говорилось выше.

Клиническая картина УКН зависит от основного церебрального заболевания. Если, как было отмечено, для начальных стадий БА характерны нарушения памяти, то для цереброваскулярной патологии — нарушение лобных «управляющих» функций, для дегенеративного процесса с тельцами Леви — зрительно-пространственные расстройства и др. Выделяют 4 основных клинических варианта синдрома УКН (рис. 1).

Синдром УКН в большинстве случаев является прогрессирующим состоянием: в 10—15% случаев в течение 1 года УКН трансформируются в деменцию. За 5 лет наблюдения деменция развивается у 55—70% пациентов. Риск более быстрого развития деменции выше у пациентов старших возрастных групп с более низкими исходными результатами нейропсихологических тестов, невысоким уровнем образо-

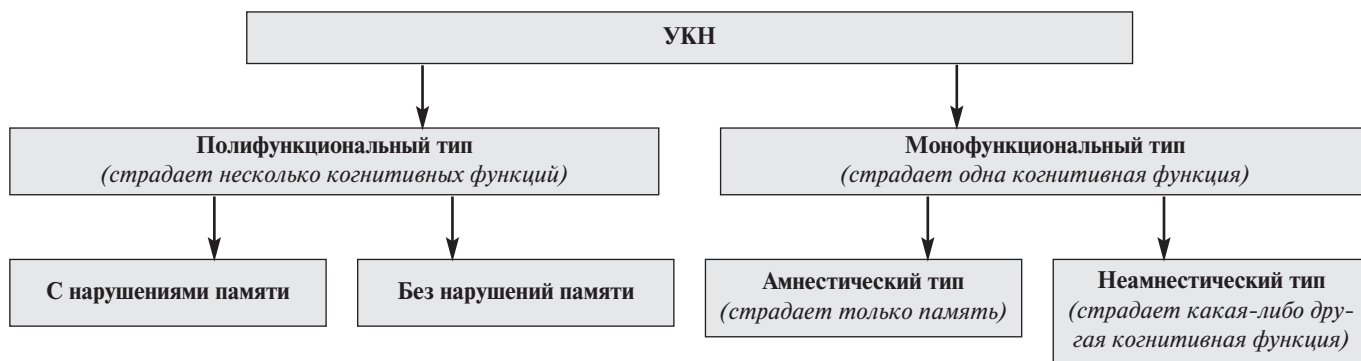


Рис. 1. Клинические варианты синдрома УКН

вания, наличием атрофии гиппокампа по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, неблагоприятным семейным анамнезом в отношении деменции, а также при наличии затруднений в повседневной жизни. Тем не менее в значительном числе случаев УКН остаются стабильными на протяжении длительного времени или подвергаются обратному развитию. В основе обратимого синдрома УКН обычно лежат дисметаболические, дистимические или функциональные нарушения [6, 10, 11].

Легкие когнитивные нарушения (ЛКН). УКН представляет собой клинически очерченный синдром, для которого характерно наличие как субъективных, так и объективных когнитивных расстройств, которые отмечают большую часть времени и могут вызывать некоторые затруднения при выполнении сложных видов деятельности. Как уже указывалось, УКН нередко непосредственно предшествует развитию деменции. Можно предположить, что, как и деменция, синдром УКН формируется постепенно.

Мы исследовали когнитивные функции у 100 пациентов с болезнью Паркинсона разного возраста и с разной стадией заболевания. Было показано, что у 19% из них отмечается деменция, а еще у 31% — синдром УКН, у остальных 50% не было формальных оснований для диагноза деменции или УКН. В то же время у подавляющего большинства пациентов выявлялись отдельные когнитивные симптомы, которые, не достигая синдромального значения, все же вызывали беспокойство пациентов и представляли собой отклонение от возрастной нормы. При использовании статистических методов исследования было показано, что у этих пациентов есть достоверные отличия от возрастной нормы по некоторым параметрам нейродинамических и «управляющих» лобных функций [18—20].

Аналогичные данные были получены при исследовании пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). У 32% пациентов с ДЭ I или II стадии присутствовали отдельные когнитивные симптомы, хотя они и не удовлетворяли диагностическим критериям деменции или УКН. Тем не менее с помощью статистических методов исследования у этих пациентов установлено достоверное отличие от возрастной нормы по некоторым когнитивным показателям, связанным в первую очередь с нейродинамикой когнитивных процессов и лобными «управляющими» функциями [21, 22].

Обобщая приведенные выше наблюдения, акад. Н.Н. Яхно предложил в 2005 г. наряду с деменцией и УКН, выделять синдром ЛКН — отдельные когнитивные симптомы, которые могут наблюдаться непостоянно (например, только во время утомления), не вызывают затруднений в повседневной жизни, в том числе и в наиболее сложных формах профессиональной и социально-бытовой активности, но, тем не менее, могут обуславливать субъективное беспокойство и представляют собой снижение когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой (табл. 1) [7].

ЛКН, как и УКН и деменция, представляют собой гетерогенное в этиологическом отношении состояние. Допускается возможность формирования ЛКН при «нормальном» старении, что, впрочем, требует дальнейшего исследования. По опыту лаборатории нарушений памяти Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, наиболее частой (68%) причиной ЛКН в российской популяции являются цереброваскулярные расстройства. Немалое число (13%) пациентов с ЛКН составляют также лица с расстройствами тревожно-депрессивного характера.

Таблица 1. Классификация когнитивных нарушений по тяжести [7]

легкие	Когнитивные нарушения умеренные	тяжелые
Снижение когнитивных способностей по сравнению с более высоким преморбидным уровнем индивидуума, которое остается в пределах среднестатистической возрастной нормы или незначительно отклоняется от нее. Обычно отражается в жалобах больного, но не обращает на себя внимания окружающих. Не вызывает затруднений в повседневной жизни, даже в наиболее сложных ее формах	Снижение когнитивных способностей, явно выходящее за пределы возрастной нормы. Отражается в жалобах индивидуума и обращает на себя внимание окружающих. Не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, хотя может препятствовать наиболее сложным видам интеллектуальной активности	Снижение когнитивных способностей, которое приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, частичной или полной утрате независимости и самостоятельности

Наблюдения за пациентами с болезнью Паркинсона и ДЭ свидетельствует о том, что наиболее частыми клиническими проявлениями ЛКН являются так называемые нейродинамические когнитивные расстройства: снижение скорости реакции, брадикардия, трудности концентрации внимания и избыточная отвлекаемость, повышенная чувствительность к интерферирующим воздействиям. Возможно, это отражает особенности указанных заболеваний. Однако следует отметить значительную уязвимость нейродинамической составляющей когнитивной деятельности при самых разнообразных патологических процессах и некоторых физиологических состояниях (например, при утомлении). Поэтому представляется закономерным, что нейродинамические когнитивные расстройства могут быть клиническим ядром ЛКН при различных церебральных заболеваниях. Распространенность ЛКН в популяции и прогноз данного состояния нуждаются в дальнейшем изучении [18, 19, 21, 22].

Диагностика УКН и ЛКН. Диагностика недементных когнитивных нарушений базируется на жалобах пациента и объективных данных анамнеза, нейропсихологических методов исследования и характеристике самостоятельности и независимости в повседневной жизни.

Основанием для оценки когнитивных способностей пациента обычно являются жалобы когнитивного характера, которые могут предъявлять как сам пациент, так и окружающие — родственники, друзья, сослуживцы, медперсонал. К жалобам когнитивного характера следует отнести повышенную забывчивость или ухудшение памяти, снижение умственной работоспособности, повышенную утомляемость при умственной нагрузке, трудности концентрации внимания или поиска нужного слова в разговоре. Иногда пожилые пациенты со сниженной способностью точного выражения своих мыслей (алекситимия) могут пожаловаться на «головную боль» или «головокружение», имея в виду «неясность в голове», или «проблемы с головой», или то, что «голова стала не такой, как раньше». Эти жалобы также следует отнести к жалобам когнитивного спектра.

Объективную информацию о состоянии когнитивных способностей пациента дают нейропсихологические методы исследования. В идеале следует использовать стандартные нейропсихологические тесты на память, «управляющие» лобные и другие когнитивные функции, имеющие установленные возрастные нормативы. Распространенные в повседневной клинической практике интегральные скрининговые нейропсихологические шкалы, такие как краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), могут быть недостаточно эффективны на этапе недементных когнитивных нарушений. Наиболее чувствительной является Монреальская когнитивная шкала (мокатест), по которой можно диагностировать УКН (но не ЛКН!) (табл. 2). Для диагностики ЛКН следует использовать только стандартные нейропсихологические тесты на отдельные функции (память, внимание, речь, праксис и др.).

Наиболее важный критерий, позволяющий классифицировать когнитивные нарушения по тяжести, — влияние имеющихся расстройств на повседневную жизнь (функцио-

Таблица 2. Чувствительность нейропсихологических тестов при когнитивных нарушениях различной степени выраженности

Методика	ЛКН	УКН	Деменция
КШОПС	-	-/+	+
Тест рисования часов	-	+/-	+
Батарея лобной дисфункции	-	-	+
Мокастет	-/+	+	+

нальную активность). Чтобы оценить функциональную активность пациента следует расспросить его самого и окружающих о его профессиональной деятельности, роли в семье, общественной деятельности и хобби, ориентировании на местности, взаимодействии с другими лицами, пользовании бытовой техникой и самообслуживании. Деменция характеризуется утратой независимости и самостоятельности хотя бы в одной из указанных сфер. При УКН пациент сохраняет независимость и самостоятельность, т. е. не нуждается в посторонней помощи, но все же может испытывать более значительные затруднения в той или иной деятельности по сравнению с прошлым. ЛКН не оказывают какого-либо влияния на повседневную жизнь.

Ведение пациентов с недементными когнитивными нарушениями. Основные мероприятия при ведении больных с недементными когнитивными расстройствами — выявление и коррекция системных дисметаболических нарушений, депрессии, воздействие на имеющиеся сосудистые факторы риска. Широко используются вазоактивные и нейрометаболические препараты. Имеется положительный опыт применения нейротрансмиттерных лекарственных средств, воздействующих в первую очередь на дофаминергическую и норадренергическую системы [4, 6, 16, 23].

Нарушения церебрального метаболизма в результате соматических заболеваний или экзогенных интоксикаций могут быть причиной когнитивных нарушений или усугублять когнитивные расстройства, связанные с органическим заболеванием головного мозга. Неблагоприятное влияние на когнитивные функции оказывают печеночная и почечная недостаточность, хроническая гипоксия, гипотиреоз, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Важно учитывать вероятность ятрогенного влияния при длительном приеме препаратов с холинолитическими свойствами, транквилизаторов, нейролептиков и др. При своевременной диагностике и лечении когнитивные нарушения дисметаболической природы обратимы [4, 6, 7, 17].

Обратимый характер носят и когнитивные нарушения, связанные с депрессией. Однако важно учитывать неблагоприятные когнитивные эффекты некоторых антидепрессантов. Поэтому при терапии депрессии у пожилых людей следует по возможности избегать назначения препаратов с выраженными холинолитическими свойствами (например, amitриптилина) из-за возможности усугубления когнитивных расстройств. Напротив, современные серотонинергические и норадренергические антидепрессанты могут улучшать когнитивные функции [4, 17].

Весьма существенным для лечения и профилактики прогрессирования когнитивных нарушений в пожилом возрасте является терапия сердечно-сосудистых расстройств —

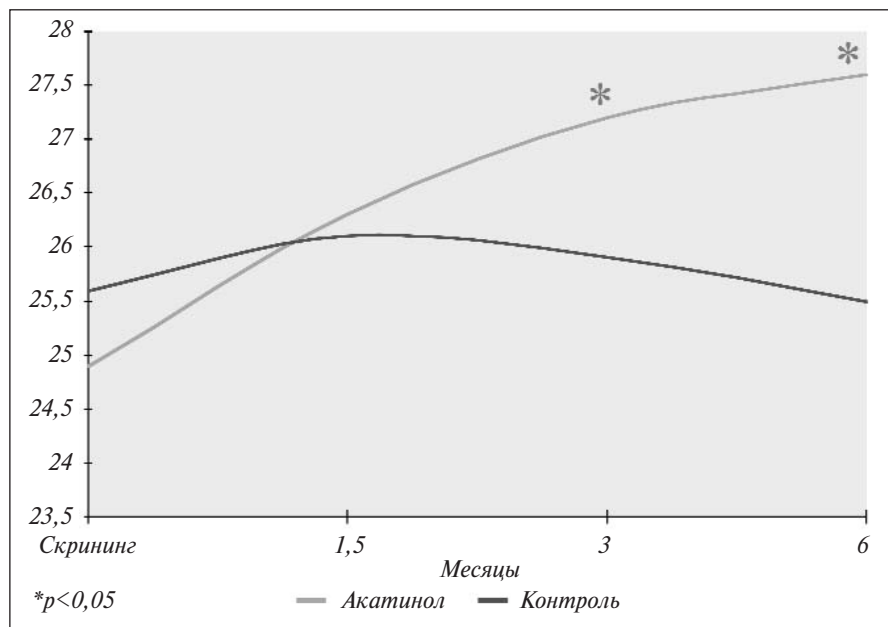


Рис. 2. Динамика когнитивных функций на фоне терапии акатинолом мемантином (КШОПС, суммарный балл)

артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма и др. [4, 17].

Нейропротективная терапия является приоритетным направлением лечения недементных когнитивных нарушений. Наличие нейропротекторных свойств предполагается у антиоксидантов, блокаторов НМДА-рецепторов, сосудистых и нейрометаболических препаратов.

В патогенезе когнитивных нарушений как сосудистой, так и нейродегенеративной природы важную роль играет так называемая эксайтотоксичность, связанная с повышенной активностью возбуждающих нейромедиаторов — глутамата и аспартата. Показано, что повышение активности глутаматергической системы ведет к нарушению физиологического паттерна передачи нервных импульсов и возрастанию «уровня шума», т. е. не связанной со значимой экзогенной стимуляцией активизации постсинаптических рецепторов. В результате развиваются нарушения внимания, повышенная отвлекаемость и ухудшение запоминания [24, 25].

Для нормализации глутаматергической передачи в клинической практике используется обратимый блокатор постсинаптических НМДА-рецепторов акатинол мемантин, который давно и хорошо зарекомендовал себя в лечении деменции, в том числе выраженных ее стадий. Показано, что у пациентов с деменцией на фоне применения акатинола меман-

тина отмечаются регресс выраженности когнитивных расстройств, улучшение поведения и в итоге — повышение уровня самостоятельности [1].

Наличие у акатинола мемантина нейропротективных свойств дает основание обсуждать целесообразность применения препарата на этапе умеренных когнитивных нарушений. Так, в 2006—2007 гг. мы использовали акатинол мемантин у 132 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями сосудистой или нейродегенеративной природы (средний возраст — $69,5 \pm 5,5$ года). Пациенты принимали препарат в стандартной дозе (20 мг/сут) в течение 6 мес. Было отмечено, что на фоне данной терапии наблюдался достоверный регресс выраженности когнитивных расстройств в сфере памяти, нейродинамики и «управляющих» лобных функций. При этом по эффективности акатинол мемантин превосходил традиционную сосудистую и нейрометаболическую терапию (рис. 2) [25].

По данным О.В. Успенской и Н.Н. Яхно [24], при лечении акатинолом мемантином пациентов с амнестическим типом синдрома УКН наблюдалась положительная динамика нейрохимических маркеров дегенеративного процесса в спинномозговой жидкости. Известно, что уже на ранних стадиях БА происходит снижение содержания в спинномозговой жидкости олигомеров амилоидного белка и повышение содержания индикатора клеточного распада тау-протеина. На фоне использования акатинола мемантина отмечаются противоположные по направленности нейрохимические изменения. Эти данные являются косвенным подтверждением вероятного нейропротективного эффекта акатинола [24].

Таким образом, когнитивные нарушения в большинстве случаев представляют собой исподволь развивающееся и постепенно прогрессирующее патологическое состояние, которое проходит через ряд закономерных стадий. Тщательное клиничко-психологическое исследование позволяет поставить диагноз на начальных стадиях патологического процесса, задолго до наступления деменции. Использование нейропротективных препаратов на этой стадии способствует максимальному продлению времени независимости и самостоятельности пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kral W.A. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962;86: 257—60.
2. Crook T., Bartus R., Ferris S.H. et al. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of National Institute of Mental Health Work Group. *DevNeuropsych* 1986;2:261—76.
3. Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 1994;6:63—8.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003;150.
5. Яхно Н.Н., Лавров А.Ю. Изменения центральной нервной системы при старении. В кн.: *Нейродегенеративные болезни и старение*. Рук-во для врачей. Под ред. И. А. Зава-лишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. М., 2001;242—61.
6. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте. *Журн неврол и психиатр* 2006;106(2):58—62.
7. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол журн* 2006;11(Прил. 1):4—12.
8. Golomb J., Kluger A., Garrard P. et al. *Clinician's manual on mild cognitive impairment*. London: Science Press Ltd. 2001;56.
9. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. *Aging, memory and mild cognitive impairment*.

- Int Psychogeriatr 1997;9:37—43.
10. Ritchie K., Artero S., Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001;56:37—42.
11. Petersen R.S., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133—42.
12. Petersen R.S., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in Alzheimer's disease, E.A.D.C./A.D.C.S. Joint meeting 2005;10:24—32.
13. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303—8.
14. DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. *The Italian Longitudinal Study on Aging. J Am Ger Soc* 2000;48:775—82.
15. Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349:1793—6.
16. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврол журн* 2006;11:27—32.
17. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002;85.
18. Захаров В.В., Ярославцева Н.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. *Неврол журн* 2003;2:11—6.
19. Захаров В.В. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журн неврол и психиатр* 2005;1:13—9.
20. Захаров В.В. Деменция при болезни Паркинсона. *Неврол журн* 2006;11 (Прил. 1):13—8.
21. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Клин геронтол* 2005;11(9):38—9.
22. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журн неврол и психиатр* 2005;105(2):13—7.
23. Захаров В.В., Локшина А.Б. Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Неврол журн* 2004;2:30—3.
24. Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрхимическое исследование). *Неврол журн* 2009;14(3):37—40.
25. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврол журн* 2010;15(2):52—8.

Ю.В. Микадзе, А.А. Скворцов, Е.Г. Козинцева, А.В. Зайкова, М.В. Иванова

Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

Психологическое строение письменной речи в современной зарубежной нейропсихологии

В статье рассматриваются современные зарубежные представления о структуре письменной речи в контексте принципа системного строения психических функций. Показано, что в рамках доминирующей в настоящее время за рубежом концепции — модели двойного маршрута — письменная речь рассматривается как многокомпонентная структура. В эту структуру входят как общие с другими функциями, так и специфические только для письма элементы. Проведенный анализ позволяет определить теоретические позиции, общие для отечественных и зарубежных нейропсихологических концепций строения речевых процессов.

Ключевые слова: письмо, речь, чтение, когнитивная нейропсихология, модель двойного маршрута, принцип системного строения психических функций.

Контакты: Елена Георгиевна Козинцева questo@inbox.ru

Psychological structure of written speech in modern foreign neuropsychology
 Yu. V. Mikadze, A. A. Skvortsov, E. G. Kozintseva, A. V. Zaikova, M. V. Ivanova
 Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow

The paper considers the current foreign ideas on the structure of written speech in terms of the principle of the system structure of mental functions. It is shown that written speech is considered as a multicomponent structure within the framework of the presently dominating foreign concept P a double route model. This structure includes both elements common to other functions and those specific only for writing. The performed analysis allows determination of the theoretical standpoint common to the Russian and foreign neuropsychological concepts of the structure of speech processes.

Key words: writing, speech, reading, cognitive neuropsychology, double route model, the principle of the system structure of mental functions.

Contact: Elena Georgiyevna Kozintseva questo@inbox.ru

Введение

В наших публикациях [1, 2] был затронут вопрос о становлении принципа системного строения психических функций на материале истории изучения аграфий. Этот

анализ был сосредоточен на двух аспектах принципа системности, изложенного в классических работах отечественных нейропсихологов [3—9]. Первый аспект — утверждение о многокомпонентном составе психических функций,

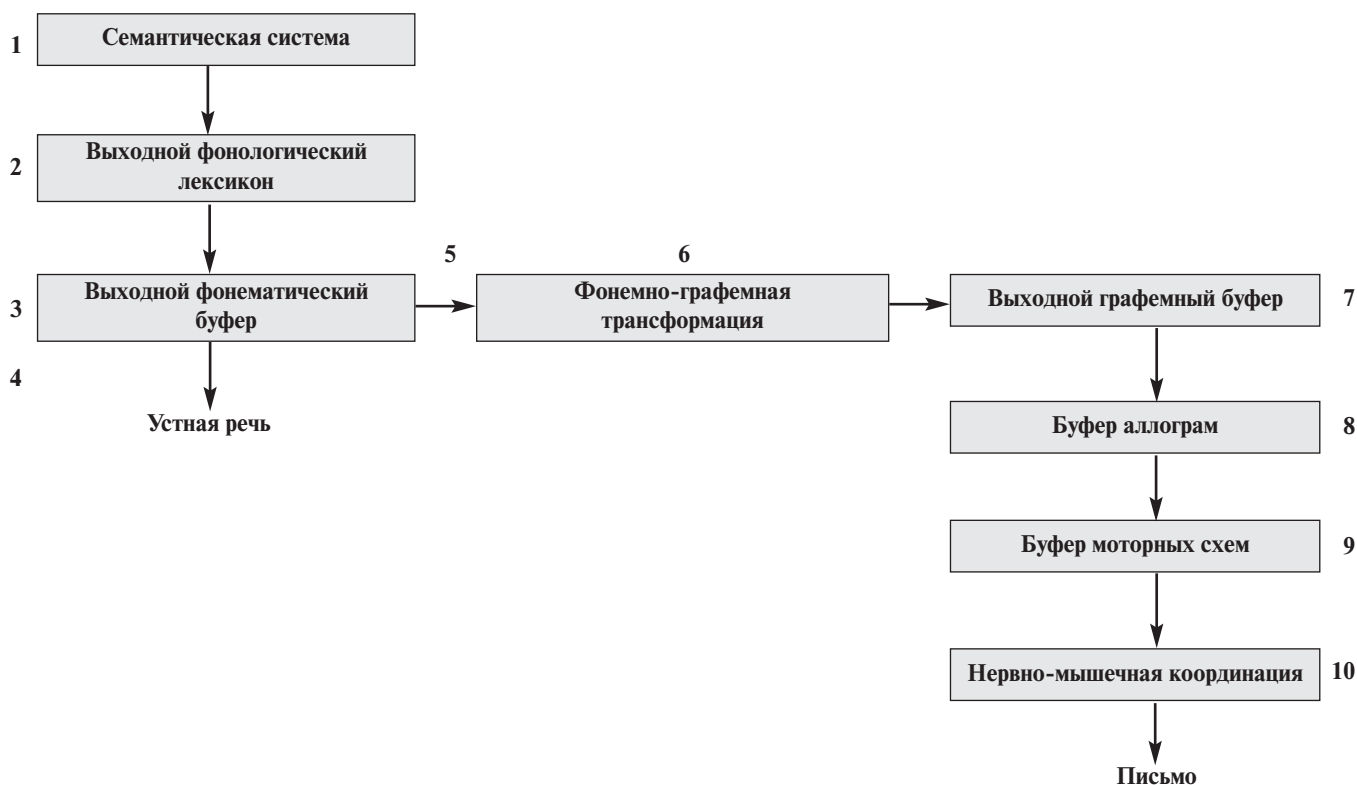


Схема 1. Первый вариант нейрокогнитивной модели письменной речи [19, 20]

второй — предположение о межфункциональных связях, которые возможны при наличии общих для нескольких психических функций структурных компонентов. Было показано, что изучение этих аспектов проводилось в мировой нейропсихологии еще со времен концепции Вернике—Лихтгейма [1, 2]. Результаты этих исследований были развиты в теории системно-динамической локализации высших психических функций А.Р. Лурии. Однако в процессе критики направлений узкого локализационизма и антилокализационизма само наличие этих достижений зарубежной нейропсихологии в отечественных работах зачастую игнорировалось [3, 4, 6—8].

Современные нейропсихологические зарубежные концепции в трудах отечественных ученых представлены явно недостаточно, поэтому целью настоящей статьи является анализ доминирующей на сегодняшний день в зарубежной нейропсихологии концепции письменной речи — нейрокогнитивной модели двойного маршрута (dual-route model). Этот анализ направлен на выяснение того, как два обозначенных аспекта принципа системного строения психических функций соотносятся с положениями современной зарубежной нейропсихологии. Нейрокогнитивная модель письма также будет рассматриваться в двух аспектах: 1) изучение внутреннего компонентного состава письма; 2) изучение межсистемных связей письма с другими психическими функциями. Таким образом, вопрос о строении письма как психической функции может изучаться с точки зрения как интеграции письма с другими функциями через общие структурные элементы, так и обособления письма через выделение специфических только для него структурных компонентов.

Предпосылки возникновения нейрокогнитивной модели речи

В современной зарубежной нейропсихологии нейрокогнитивная модель речи получила широкое распространение. С одной стороны, ее можно рассматривать как новый виток эволюции так называемых моделей блоков и стрелок, описанных в рамках схемы Вернике—Лихтгейма [10—12]. Теоретико-методологический базис нейрокогнитивная модель речи по существу унаследовала от модели Вернике—Лихтгейма. В обоих подходах речь как психическая функция представляет собой совокупность отдельных компонентов, которые являются блоками хранения или переработки информации. Все блоки связаны между собой, что создает возможность для последовательной или параллельной обработки поступающей информации [12—14]. Кроме того, обе модели оперируют речевыми единицами, не превышающими уровень слов, — фонемами, графемами, лексемами. Объяснение речевых процессов, для которых необходима синтаксическая переработка материала, с помощью данных теорий невозможна. Помимо этого, обе модели не позволяют рассматривать вопросы речевой деятельности [15—17].

Однако, несмотря на методологическое родство этих теорий, нейрокогнитивная модель не является прямой преемницей концепции Вернике—Лихтгейма. Дж. Мортон при построении нейрокогнитивной модели речи отталкивался не от исследований нарушений речи, описанных К. Вернике и Л. Лихтгеймом, а от общепсихологических исследований восприятия и порождения слов [18—20].

Еще одной интересной особенностью когнитивного направления в нейропсихологии является отказ от соотношения структурных компонентов психических функций с

мозговым субстратом [21]. По этой причине при описании данной модели не будут приведены данные о мозговых основах обсуждаемых психологических операций.

Начать обсуждение этой модели будет логично с описания наиболее простого в структурном отношении процесса письма «от себя».

Письмо «от себя»

Дж. Мортон предположил, что для осуществления процесса письма «от себя» необходимы следующие компоненты речевой системы. Прежде всего это семантическая система (схема 1, блок 1). Этот блок хранит знания об окружающем мире, он отвечает за понимание значения предъявляемых слов и формирование содержания будущего высказывания. Следующий блок — выходной речевой логоген, или (более позднее название) выходной фонологический (звуковой) лексикон (блок 2). Данный блок хранит звуковые образы слов как целостные неделимые речевые единицы, которые используются при устном порождении слов. При поступлении информации в выходной фонологический лексикон из семантической системы в этом блоке актуализируется соответствующая данному содержанию звуковая оболочка целого слова. Далее этот целостный звуковой образ расчленяется на отдельные фонемы, которые удерживаются в определенном порядке в системе кратковременной памяти, называемой фонематическим буфером (блок 3). Из фонематического буфера предполагаются два выхода. Первый выход (выход 4) необходим для порождения слова в устной речи, второй (выход 5) служит для передачи этой последовательности фонем в блок фонемно-графемной трансформации (блок 6). Этот механизм осуществляет прямую перекодировку отдельных фонем в соответствующие им графемы. После такой перешифровки графемы также должны удерживаться в определенном порядке в кратковременной памяти во время их порождения в акте письма. Эта операция осуществляется с помощью блока выходного графемного буфера (блок 7).

Следом за выходным графемным буфером на схеме 1 изображены компоненты, которые были описаны значительно позже [22—25]. Следует кратко упомянуть об этих компонентах. Первым из них является буфер аллограм (блок 8), в котором хранится и при необходимости актуализируется информация о регистрах и шрифтах букв (например, письме прописью или печатными буквами). За ним следует буфер моторных схем, который содержит двигательные автоматизмы, реализующие процесс письма (блок 9). Эти целостные синергии в дальнейшем разворачиваются в

последовательность отдельных нервно-мышечных координаций (блок 10), которые уже непосредственно реализуют моторный акт письма. Подобные двигательные (внеречевые по сути) механизмы выделяются и при описании моторных актов устной речи [23, 24].

Однако данная модель объясняла процесс письма только в «фонологически прозрачных» языках, с прямым звукобуквенным соответствием (финский, итальянский, испанский). Вместе с тем во многих словах английского, немецкого и других языков германской группы прямое соответствие между фонемами и графемами отсутствует, т. е. исходя только из слухового образа слова зачастую нельзя однозначно предположить его написание (например, слово «daughter»). Таким образом, механизм фонемнографемной трансформации не может объяснить написание так называемых нерегулярных слов (irregular words), правильное написание которых необходимо запомнить.

По мнению Дж. Мортонa, такое знание может содержаться в собственно графемном выходном логогене или лексиконе, в котором, как и в выходном фонологическом (звуковом) лексиконе, находятся целостные образы слов или их ключевые морфемы, которые используются при экспрессивных письменных актах. Однако выходной графемный логоген в отличие от фонологического хранит уже не звуковые, а именно графемные целостные образы слов или графемное отображение ключевых морфем слов. Иными словами, в выходном графемном лексиконе содержатся целостные буквенные энграммы всех знакомых человеку слов, а следовательно, и знания о правильном написании того или иного слова. Именно данный блок и позволяет правильно записывать нерегулярные слова, т. е. слова, которые невозможно верно написать, основываясь лишь на правилах фонемно-графемной трансформации.

В результате такого предположения схема когнитивной модели письма приобрела существенное дополнение (схема 2).

После введения понятия «графемный выходной лексикон» маршрут, по которому реализуется процесс письма, изменился. Как и раньше, на первом этапе семантической системы формируется содержание, которое должно быть выражено в слове. Далее актуализируется целостный графемный образ слова, содержащийся в выходном графемном лексиконе. Непосредственно перед этапом реализации письма в моторном акте графемный образ слова дробится на отдельные графемы, правильный порядок которых удерживается в выходном графемном буфере [26].

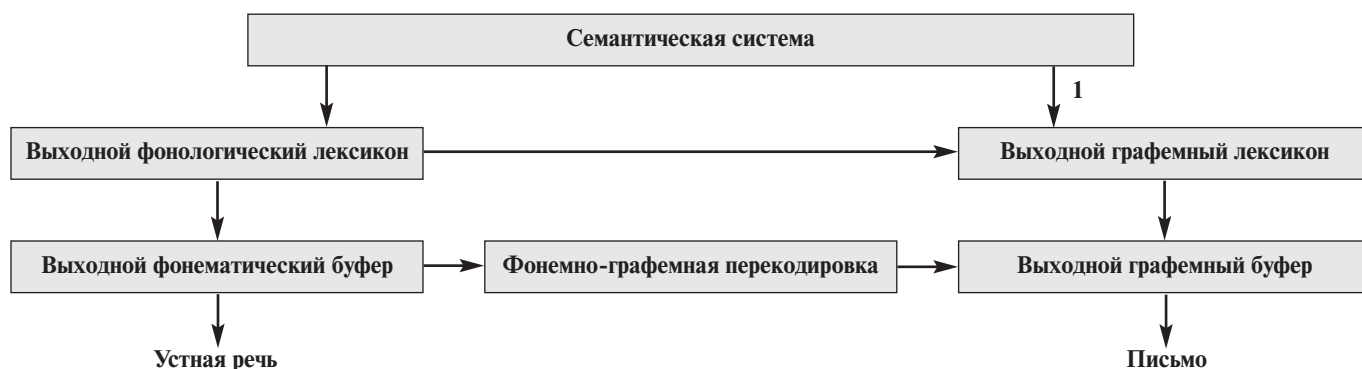


Схема 2. Когнитивная модель письма

Именно на этом этапе развития модели впервые возникает разделение между двумя основными маршрутами, разделение, которое в дальнейшем станет фундаментальным для всей модели «двойного маршрута», применяемой для описания речи и других психических функций [14, 19—21, 24, 25, 27—35]. Первый маршрут письма, который использует выходной графемный лексикон, получил название «лексический», поскольку единицами информации, содержащейся в лексиконах, являются лексемы, т. е. целостные образы существующих слов, или ключевые морфемы слов [29, 31, 36]. Этот лексический маршрут в норме служит для написания знакомых слов.

Второй же маршрут — прямая фонемно-графемная трансформация. В более поздних работах этот маршрут получит название «нелексический» [37—39]. Он используется при самостоятельном письме слов, для которых не существует соответствующих репрезентаций в выходном графемном лексиконе. Скажем, человек знает, как слово произносится, но не знает, как оно правильно пишется. Такая ситуация часто встречается у детей или при изучении иностранного языка, в котором в орфографии нет прямого звукобуквенного соответствия.

Таким образом, рассмотрев эволюцию представлений о строении процесса письма «от себя», можно сделать вывод, что идеи о многокомпонентном составе письма и его многочисленных межфункциональных связях были неотъемлемой частью модели «двойного маршрута» уже в ее первоначальных редакциях.

Идея о многокомпонентном строении письма становится очевидна при взгляде на множество блоков и связей между ними, вовлеченных в реализацию данной функции.

Что касается вопроса о межфункциональных связях, то его решение оказывается весьма сбалансированным. С одной стороны, в структуре письма выделяют специфические только для письма компоненты, т. е. письмо мыслится как относительно независимая в структурном отношении психическая функция. К таким специфическим компонентам можно отнести выходной графемный лексикон, графемный буфер, фонемно-графемную трансформацию. С другой стороны, выделяют и такие компоненты, которые являются общими для письма и других функций, например устной речи и мышления. К общим компонентам относятся семантическая система, а также выходной фонологический лексикон, фонологический буфер.

Представленная на схеме 2 модель более полно объясняет феноменологию процесса письма «от себя». В то же время очевидно, что человеку необходимо уметь писать не только нечто «от себя», но и под диктовку, списывать текст и т. д. В связи с этим приведенная модель требует учета механизмов таких процессов, как восприятие устной речи, чтение, зрительное восприятие. Эта интеграция также была осуществлена Дж. Мортоном.

Письмо под диктовку

Для описания письма под диктовку прежде всего нужно проанализировать, как осуществляется восприятие речи на слух. Предполагается, что данный процесс реализуется с помощью трех основных блоков. Первый — блок первичного звукового анализа (схема 3, блок 1), ответственный за первоначальный анализ поступающего звукового сигнала по его физическим характеристикам. Второй этап восприятия речи обеспечивается блоком, в котором в качестве перцептивных

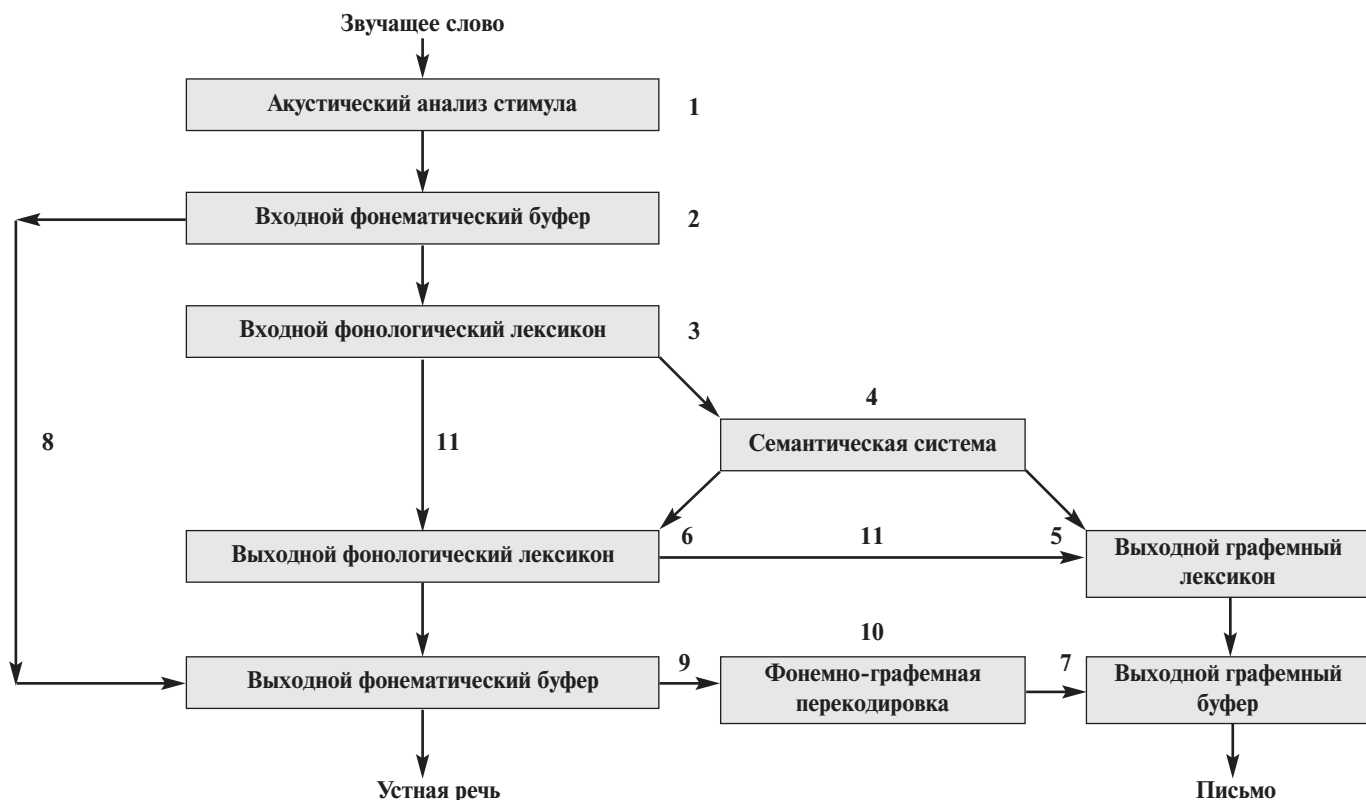


Схема 3. Когнитивная модель письма под диктовку

эталон хранятся отдельные фонемы определенного языка (см. схему 3, блок 2). Он необходим для кодирования акустических характеристик стимула, определяемых в первом блоке, в систему фонематического строя языка [40–42]. В отечественной литературе этот механизм восприятия речи носит название «фонематический слух» [3, 4, 6]. Кроме того, этот входной фонематический буфер необходим для удержания последовательности прозвучавших фонем и их последующего объединения в слова. Третий блок — блок входного фонологического лексикона (см. схему 3, блок 3), работает по аналогии с лексиконами, описанными выше. Он также хранит целостные звуковые образы слов или их ключевых морфем. Однако то, что этот лексикон является входным, говорит о том, что он участвует не в процессе порождения, а в процессе восприятия устной речи. Хранящиеся в нем лексические единицы выполняют роль перцептивных эталонов, с которыми происходит сличение поступающей информации. На основе такого сличения человек может принять так называемое лексическое решение, т. е. определить, является ли слышимый им звуковой стимул существующим словом языка или это лишь набор звуков.

На завершающем этапе информация из входного фонологического лексикона поступает в семантическую систему, где услышанное слово соотносится с определенным значением.

Таким образом, понимание устной речи состоит из четырех последовательных стадий: 1) акустический анализ звукового стимула; 2) его фонематический анализ; 3) сопоставление установленной последовательности фонем с лексемами, хранящимися во входном фонологическом лексиконе; 4) соотнесение этой лексемы с ее значением, хранящимся в семантической системе (см. схему 3).

Предложенное дополнение позволяет обозначить несколько путей написания слов под диктовку. Первый маршрут, наиболее нормативный, который можно назвать лексическо-семантическим, проходит через семантическую систему. Первые этапы — это восприятие слова на слух с помощью блоков 1, 2 и 3, т. е. с помощью анализа физических характеристик стимула, его фонематического анализа, и соотнесение с лексемами. После этого происходит соотнесение данной лексемы с ее значением в семантической системе (см. схему 3, блок 4). Далее информация из семантической системы актуализирует единицы графемного выходного лексикона (блок 5), графемная лексема расчленяется на последовательность отдельных графем и удерживается в блоке графемного буфера (блок 7), т. е. в кратковременной памяти, и далее реализуется в моторном акте письма.

Если предположить, что информация из семантической системы направится не в выходной графемный буфер, а в выходной фонологический лексикон (блок 6), потом в выходной фонематический буфер (блок 9) и далее на выход, обозначенный как «устная речь», то данная схема описывает лексико-семантический маршрут такой речевой операции, как устное повторение. В этом случае повторение происходит при восприятии слышимых слов именно как слов языка и при понимании их значения.

Второй маршрут письма под диктовку требуется в том случае, когда необходимо записать не существующие лексемы языка, а отдельные звуки или неизвестную их последовательность. Для данного задания лексико-семантический путь уже непригоден. Единицы, поступающие на вход, не

являются лексемами (по крайней мере для данного человека), поэтому они не могут быть опознаны в блоке входного фонологического лексикона, а значит, данный канал передачи информации будет недоступен. В этом случае возникает потребность в ином, уже нелексическом маршруте, который не опирается на хранилище лексем, а способен непосредственно перекодировать отдельные звучащие фонемы в графемы. Этот маршрут может быть обеспечен, если предположить прямую связь между блоком фонематического анализа и фонологическим буфером (см. схему 3, элемент 8).

В этом случае после этапа фонематического анализа непосредственно будет задействован упоминавшийся выше нелексический путь письма. Однако данный нелексический маршрут используется именно при письме под диктовку, в то время как описанный выше нелексический маршрут мог быть использован лишь при письме «от себя». При письме под диктовку по нелексическому маршруту после расчленения входящего звукового сигнала на фонемы эти фонемы сразу же поступают в выходной фонемный буфер, где с помощью кратковременной памяти удерживаются во время последующей фонемно-графемной трансформации (блок 10). После этой трансформации отдельные графемы вновь удерживаются в памяти в графемном буфере (блок 7) и благодаря этому последовательно реализуются в моторном акте письма.

Если же после поступления информации в выходной фонемный буфер она будет направлена на выход с обозначением «устная речь», то в этом случае будет описан альтернативный маршрут повторной речи, который, очевидно, также будет нелексическим. По этому маршруту осуществляется повторение отдельных звуков или их последовательностей, т. е. единиц, которые не могут пройти по лексическому пути, так как не являются лексемами.

Таким образом, при обсуждении процесса письма под диктовку, как и при анализе письма «от себя», снова можно обнаружить базовое для данной модели различие основных маршрутов письма и речевых процессов в целом. Первый маршрут (лексико-семантический) опирается на входной фонологический лексикон, семантическую систему и выходной графемный лексикон. Второй маршрут (нелексический) использует механизмы непосредственной передачи результатов фонематического анализа в выходной фонемный буфер и прямую фонемно-графемную трансформацию.

Однако и эти два маршрута не полностью исчерпывают возможные способы письма под диктовку. Некоторые исследователи выделяют также и третий маршрут, который реализуется гораздо реже и встречается при определенном виде патологии. Он получил название «лексико-несемантический» [43, 44], поскольку использует блоки входного и выходного фонологических лексиконов, а также графемного выходного лексикона, но минуя семантическую систему. На схеме 3 этот маршрут реализуется с помощью элемента 11, т. е. с помощью непосредственной связи между входным и выходным фонологическими лексиконами. Этот маршрут, как и лексико-семантический, начинается с первых трех этапов восприятия слов на слух: 1) акустический анализ стимула; 2) его фонематический анализ; 3) его лексический анализ (см. схему 3, блоки 1, 2, 3). Однако при определенных формах патологии у человека может нарушаться связь между входным звуковым лексиконом и семантической системой. В этих случаях человек может вынести лексическое решение, т. е. правильно ответить на вопрос, принадлежит ли услышанное слово к языку

или нет, даже безошибочно повторить его, но не способен осознать значение слова. В отечественной нейропсихологии такое явление традиционно обозначают термином «отчуждение смысла слова» [3, 4, 8]. При возникновении данного феномена, согласно нейрокогнитивной модели речи, правильное повторение возможно только при условии существования непосредственной связи между входным и выходным фонологическими лексиконами [27, 43, 44].

Возвращаясь к процессу письма после блока входного фонологического лексикона, информация, минуя семантическую систему, оказывается сразу же в выходном фонологическом лексиконе (блок 6). После этого актуализирующийся здесь целостный звуковой образ слова напрямую соотносится с его целостным графемным образом, хранящимся в выходном графемном лексиконе (блок 5). Это прямое соотношение возможно при наличии прямой связи между выходными фонологическим и графемным лексиконами, т. е. с помощью элемента П1 на схеме 3. В итоге целостный графемный образ слова снова дробится на отдельные графемы, которые удерживаются в выходном графемном буфере, а далее реализуются в акте письма.

Итак, в результате развития обсуждаемой модели письмо под диктовку может осуществляться тремя разными маршрутами: лексико-семантическим, лексико-несемантическим, нелексическим.

Таким образом, при анализе процесса письма под диктовку, можно констатировать, что в рамках модели «двойного маршрута» изучение многокомпонентного состава и межфункциональных связей письма продолжается. Процесс письма обогащается новыми структурными элементами, относящимися к стадии восприятия речи на слух. Имеются в виду блоки анализа физических характеристик звукового стимула, входного фонематического буфера, входного фонологического лексикона, а также связи между входным и выходным фонологическими лексиконами и между входным и выходным фонематическими буферами. Развиваются представления о межфункциональных связях письма. Обозначенные новые компоненты письма, участвующие в реализации письма под диктовку, одновременно осуществляют другую психологическую функцию — функцию устной импрессивной речи. При этом функция письма в результате такого структурного обогащения не теряет самостоятельности, она по-прежнему содержит как специфические, так и общие с другими функциями элементы.

Списывание

Процесс списывания также рассматривается в модели «двойного маршрута» с точки зрения двух основных этапов. Первый этап — процесс зрительного восприятия написанного материала, или чтение. Второй же этап — воспроизведение этого материала на письме. Функция чтения сохраняет принципиально те же структурные части, которые рассмотрены выше для других речевых процессов.

Так, первый блок, актуализирующийся при чтении, — блок визуального анализа зрительного стимула (схема 4, блок 1). По сути он аналогичен описанному выше блоку акустического анализа звукового стимула, который участвует в восприятии устной речи [19]. На этой стадии буквы рассматриваются не как лингвистические единицы, а как сложные зрительные комплексы, не имеющие отношения к речи и языку [25]. Второй этап процесса чтения обеспечивается

блоком входного графемного буфера (блок 2). Стимул, обработанный на первом этапе исходя из его физических характеристик, на втором этапе проходит сверку со зрительными образами знакомых графем, хранящихся в блоке входного графемного буфера. Иными словами, на втором этапе происходит принятие решения о том, соответствуют ли выделенные на первом этапе комплексы зрительных признаков стимула эталону графемы. Кроме того, этот блок выполняет функцию буфера, т. е. удержания в кратковременной памяти серии графем, которые объединяются в слова на следующем этапе обработки информации.

Третий этап чтения также аналогичен соответствующему процессу восприятия устной речи и обеспечивается блоком «входного графемного лексикона» (блок 3). В нем хранятся целостные образы слов, которые представлены в виде устойчивых образов буквенных последовательностей. На основании этого блока также принимаются лексические решения, т. е. человек может, даже не осознавая значения слова, сказать, является ли прочитанное слово устойчивой знакомой лексической единицей языка или нет. После лексической обработки информация попадает в семантическую систему, в которой актуализируется значение прочитанного слова.

Обозначив основные компоненты процесса чтения, можно описать наиболее нормативный маршрут, по которому следует информация при списывании. Этот маршрут, является лексико-семантическим, поскольку включает в себя как семантическую систему, так и графемные лексиконы. Первая часть этого маршрута повторяет описанную только что последовательность этапов чтения вплоть до семантической системы, т. е. последовательную работу блоков 1—4 на схеме 4. Вторая часть совпадает с также описанным выше лексико-семантическим письмом «от себя». После когнитивной системы (блок 4) информация поступает в выходной графемный лексикон (блок 7), где происходит выбор целостного графемного образа слова. В дальнейшем этот образ расчленяется на отдельные графемы, которые в процессе их моторного порождения удерживаются в выходном графемном буфере (блок 8).

Как и при письме под диктовку, списывание может проходить не только по лексико-семантическому маршруту. Например, данный маршрут не приспособлен для списывания отдельных букв или их бессмысленных сочетаний, т. е. единиц, которые не являются словами. В этом случае информация не может пойти по лексико-семантическому пути, так как предъявленные стимулы на уровне входного графемного лексикона не могут быть соотнесены с лексемами. В таких условиях процесс списывания осуществляется побуквенно. Для этого и предусматривается второй маршрут списывания (нелексический), который заключается в прямой связи между блоками входного и выходного графемных буферов (блоки 2 и 8). При этом зрительные стимулы, опознанные как буквы во входном графемном буфере, непосредственно передаются в выходной графемный буфер для временного удержания в течение моторной реализации на письме.

Существует и лексико-несемантический путь процесса списывания, который осуществляется с помощью прямой связи между входным (блок 3) и выходным (блок 7) графемными лексиконами. Этот путь используется тогда, когда человек может опознать читаемое слово именно как слово, но не может понять его значение, т. е. при условии отчуждения смысла читаемого слова.

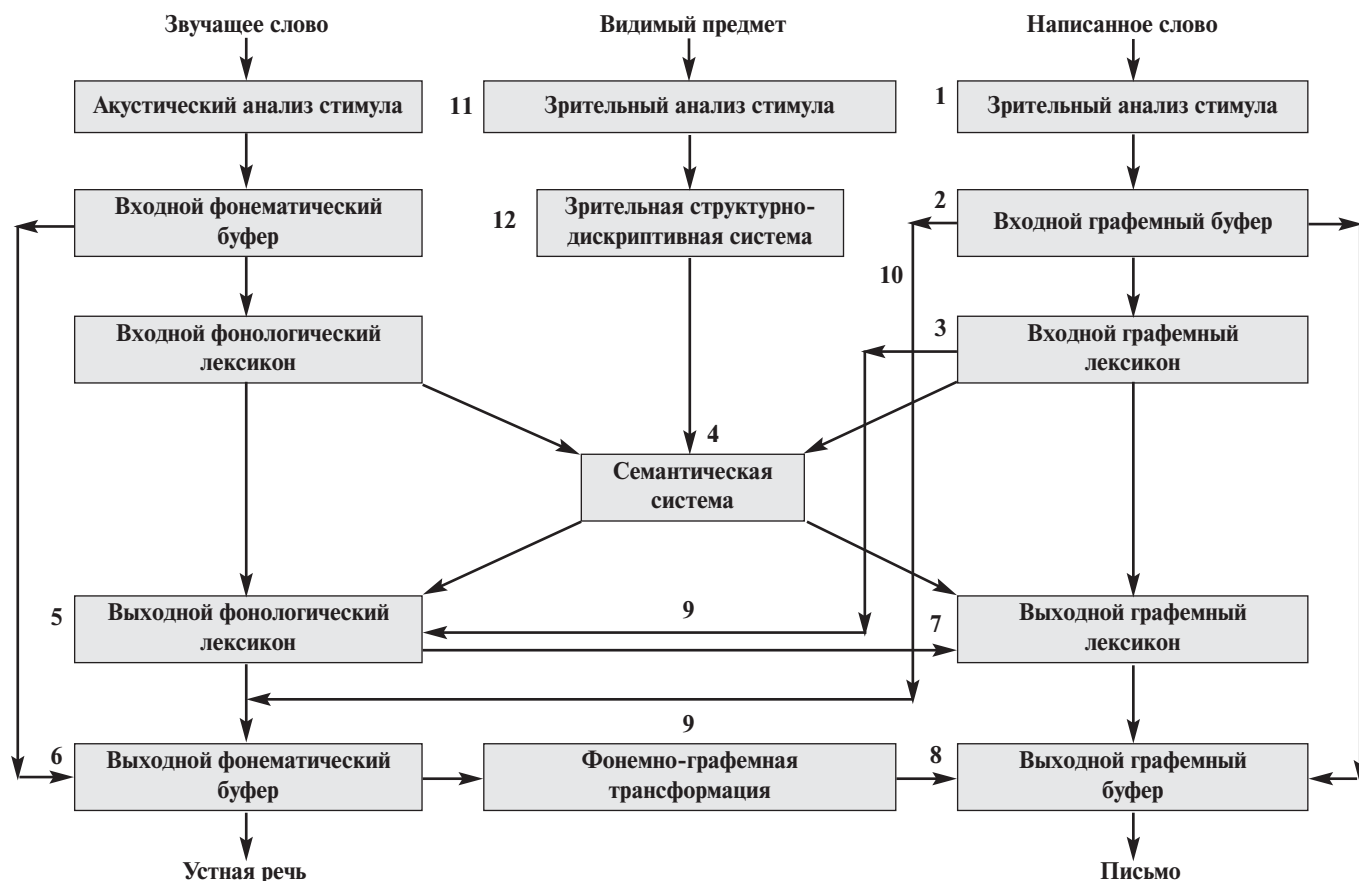


Схема 4. Когнитивная модель списывания

Таким образом, процесс списывания реализуется по трем фундаментальным маршрутам: лексико-семантическому, лексическому несемантическому и нелексическому.

Можно заключить, что наиболее существенным вкладом в развитие представлений о строении письма является интеграция процессов письма и чтения. Эта интеграция, с одной стороны, вводит в компонентный состав письма дополнительные элементы, что знаменует собой развитие изучения многокомпонентного состава письма. К таким компонентам относятся анализ физических характеристик зрительного стимула, входной графемный буфер, входной графемный лексикон, связи между входным и выходным графемными лексиконами и между входным и выходным графемными буферами. В то же время эти компоненты, как было сказано, входят в структуру функции чтения. Это указывает на значительное расширение межфункциональных связей процесса письма на этот раз с процессом чтения.

Письменное название

Существует еще одно задание, которое способно объяснить модель «двойного маршрута». Это задание письменного названия зрительных изображений или реальных предметов. Очевидно, что для выполнения этого задания процесс письма должен быть интегрирован с процессом зрительного восприятия.

Структура зрительного восприятия воспроизводит основные компоненты других психических процессов, описанных в данной модели (см. схему 4). На первом этапе (блок 11) анализируются физические характеристики зри-

тельного стимула. На втором этапе зрительная структурно-дискриптивная система опознает совокупность выделенных признаков как предметный гештальт (блок 12). Этот блок аналогичен входным лексиконам, в которых содержатся гештальты слов или их центральных морфем. В блоке же структурно-дискриптивной системы находятся целостные зрительные образы-эталоны предметов действительности, с которыми и происходит сличение поступающих стимулов.

Далее возникший целостный образ предмета соотносится с его значением в семантической системе (блок 4). Пройдя семантическую систему, воспринятый образ может быть назван в устной или письменной речи по описанным выше механизмам. Устное название осуществляется по лексическому пути через выходной фонологический лексикон (блок 5) и фонологический буфер (блок 6). Письменное же название может быть реализовано либо также по лексическому пути с помощью выходного графемного лексикона (блок 7) и буфера графем (блок 8), либо по нелексическому пути через выходной фонологический лексикон и выходной фонологический буфер и далее по пути фонемно-графемной трансформации — элементы 9 и 10 на схеме 4.

Таким образом, функция письма приобретает ряд новых структурных элементов, которые одновременно объединяют письмо с процессом зрительного предметного восприятия. Это говорит о том, что при изучении процесса письменного названия вновь используются направления исследований строения функции письма: 1) изучение его компонентного состава; 2) изучение межфункциональных связей письма с другими функциями. Среди новых компо-

нентов письма, объединяющих его со зрительным предметным восприятием, можно указать зрительный анализ стимула, зрительную структурно-дискриптивную систему. Вместе с тем процесс письма продолжает сохранять свою относительную независимость и самостоятельность, не теряя уникальных структурных элементов.

Чтение

Хотя целью настоящей статьи является прежде всего рассмотрение описанных в модели «двойного маршрута» механизмов письма, описание нейрокognитивной модели было бы неполным без краткой характеристики того, как в данной теории трактуется процесс чтения вслух. Этот акт письменной речи, как и большинство описанных выше процессов, может быть реализован по трем основным маршрутам: лексико-семантическому, лексико-несемантическому и нелексическому (см. схему 4) [45, 46]. Наиболее нормативным, как и в предыдущих случаях, является лексико-семантический маршрут. С его помощью происходит чтение знакомых слов языка и понимание их значения. Этот маршрут состоит из двух частей. В первой части он полностью соответствует лексико-семантическому маршруту при реализации списывания, т. е. начинается со зрительного анализа физических характеристик стимула, продолжается графемным анализом в блоке графемного входного буфера, лексическим анализом воспринятой последовательности графем, принятием лексического решения в блоке входного графемного лексикона и завершается поступлением информации в семантическую систему, где происходит соотнесение прочитанного слова с его значением.

Вторая часть лексико-семантического маршрута чтения вслух повторяет механизм устного порождения слова «от себя». Найденному в семантической системе значению в блоке выходного фонологического лексикона подбирается звуковой образ. Далее в выходном фонологическом буфере этот целостный образ расчленяется на последовательность фонем, которые удерживаются в определенном порядке при реализации акта устной речи.

Второй маршрут (лексический несемантический) используется в случае так называемого отчуждения смысла слов при чтении, т. е. когда информация доходит до входного графемного лексикона, где принимается лексическое решение, но значение читаемого слова не осознается, так как нарушена связь между входным графемным лексиконом и семантической системой. Очевидно, что в этом случае, даже минуя этап понимания прочитанного, можно прочесть слово вслух благодаря прямой связи между входным графемным и выходным фонологическим лексиконами (см. схему 4, элемент 9).

При использовании такой связи графемный гештальт читаемого слова соотносится со звуковым символом слова, т. е. чтение происходит на уровне узнавания целостных графических энграмм слов. Далее возникший слуховой образ слова расчленяется на цепочку фонем в выходном фонологическом буфере, и оно произносится.

Нелексический маршрут чтения используется при необходимости прочесть отдельные буквы или их сочета-

ния, которые не являются словами языка. Выполнение этого задания можно объяснить только с помощью гипотезы о наличии прямой связи между блоками входного графемного буфера и выходного фонематического буфера (элемент 10). При такой конфигурации процесса чтения человек читает по буквам, потому что находит прямое соответствие между зрительными образами отдельных графем и отдельными фонемами.

Заключение

Итак, можно заключить, что на протяжении всей истории зарубежной нейропсихологии, начиная с работ К. Вернике и Л. Лихтгейма, исследования строения психических функций человека, в частности функции письма, велись по двум основным направлениям. Первое направление заключалось в уточнении компонентного состава функций. Второе было сосредоточено вокруг проблемы межфункциональных связей.

Проведенный нами анализ наиболее влиятельной в настоящее время за рубежом концепции речи (модели «двойного маршрута») позволяет сделать вывод, что данные направления исследований полностью сохраняются и развиваются в современной зарубежной нейропсихологии. При этом тезис о многокомпонентном составе и наличии разветвленных межфункциональных связей справедлив не только для функции письма, но и для других речевых функций, описанных в данной теории, в том числе для импрессивной устной речи, таких видов экспрессивной устной речи, как называние и повторение слов, функции чтения, зрительного восприятия.

Следовательно, встречающиеся в отечественной литературе [3, 5, 6, 8] указания на то, что зарубежная нейропсихология и в прошлом, и сегодня рассматривает психические функции человека как неразложимые на составляющие способности, преувеличены.

Письменная речь, как и остальные речевые процессы, рассматривалась и рассматривается в зарубежной психологии в качестве сложных форм психики, которые включают в себя множество структурных элементов, могут объединяться в более сложные межфункциональные комплексы. При этом такое объединение речевых функций в межфункциональные образования не устраняет их самостоятельности. Каждая из этих функций обладает как общими для многих функций, так и специфическими структурными компонентами.

Таким образом, можно утверждать, что теоретические положения и результаты исследований зарубежных и отечественных нейропсихологов имеют очень много общего. С одной стороны, это позволяет наладить конструктивное взаимодействие между представителями указанных научных школ, направленное на взаимное развитие, с другой — побуждает провести более детальный анализ отечественной традиции нейропсихологии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ в рамках научно-исследовательского проекта РГНФ «Влияние структуры и содержания деятельности на характер дефекта при дисграфии у пациентов с локальными поражениями головного мозга», проект № 11-06-00283а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микадзе Ю.В., Козинцева Е.Г., Скворцов А.А. и др. Психологический анализ строения письма: история изучения аграфий в зарубежной нейропсихологии. Ч. 1. Психологические исследования: электрон науч журн 2011;5(19). URL: <http://psystudy.ru> (дата обращения: 02.11.2011).
2. Микадзе Ю.В., Козинцева Е.Г., Скворцов А.А. и др. Психологический анализ строения письма: история изучения аграфий в зарубежной нейропсихологии. Ч. 2. Психологические исследования: электрон науч журн [в печати].
3. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушение при локальных поражениях мозга. М.: Изд-во МГУ, 1969;504 с.
4. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 1973;375 с.
5. Лурия А.Р. Очерки психофизиологии письма. М.: Изд-во АПН РСФСР, 1950; 352 с.
6. Хомская Е.Д. Нейропсихология. М.: Изд-во МГУ, 1987;228 с.
7. Лурия А.Р. Письмо и речь. Нейролингвистические исследования. М.: Академия, 2002;352 с.
8. Цветкова Л.С. Афазиология: современные проблемы и пути их решения. М.: Изд-во Моск. психол.-соц. ин-та; Воронеж: МОДЭК, 2002;640 с.
9. Цветкова Л.С. Нейропсихология счета, письма и чтения: нарушение и восстановление. М.: Изд-во Моск. психол.-соц. ин-та; Воронеж: МОДЭК, 2005;360 с.
10. Lichtheim L. On Aphasia. *Brain* 1885;7(4):433—84.
11. Compston A. From the Archives. *Brain* 2006;129(6):1347—50.
12. Butterworth V. Aphasia and models of language production and perception. In: *The Handbook of Linguistic Disorders and Pathologies*. Blanken G. et al. (Eds). Berlin: De Gruyter, 1993;238—50.
13. Hillis A.E. Cognitive Neuropsychological Approaches to Rehabilitation of Language Disorders: Introduction. In: *Language Intervention Strategies in Aphasia and Related Neurogenic Communication Disorders* (4th ed.). Chapey R. (Ed.) Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;513—21.
14. Ellis A.W., Young A.W. *Human Cognitive Neuropsychology: A Textbook with Readings*. Hove, East Sussex: Lawrence Erlbaum, 1996;695.
15. Выготский Л.С. Мышление и речь. Т. 2. М.: Педагогика, 1982;504 с.
16. Леонтьев А.А. Основы теории речевой деятельности. М.: Наука, 1974;368 с.
17. Зимняя И.А. Речевая деятельность и психология речи. Основы теории речевой деятельности М.: Наука, 1974;64—72.
18. Morton J. Interaction of information in word recognition. *Psychol Rev* 1969;76:165—78.
19. Morton J. The Logogen Model and Orthographic Structure. In: *Cognitive Processes in Spelling*. Frith U. (Ed.). London: Academic Press, 1980;117—33.
20. Ellis A.W. Spelling and Writing (and Reading and Speaking). In: *Normality and Pathology in Cognitive Function*. Ellis A.W. (Ed.). London: Academic Press, 1982;113—46.
21. Caramazza A. Some Aspects of Language Processing Revealed Through the Analysis of Acquired Aphasia: The Lexical System. *Ann Rev Neurosci* 1988;11:395—421.
22. Goodman R.A., Caramazza A. Dissociation of spelling errors in written and oral spelling: The role of allographic conversion in writing. *Cogn Neuropsychol* 1986;3(2):179—206.
23. Ellis A.W. Reading, writing and dyslexia. London: Lawrence Erlbaum Associates, 1992;137.
24. Roeltgen D. Agraphia. In: *Clinical Neuropsychology*. Heilman K.M., Valenstein E. (Ed.). New York: Oxford University Press, 2003;63—89.
25. Beeson P.M., Henry M.L. Comprehension and production of written words. In: *Language intervention strategies in adult aphasia* (5th ed.). Chapey R. (Ed.). Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008;654—88.
26. Caramazza A., Miceli G., Villa G. et al. The role of the graphemic buffer in spelling: evidence from a case of acquired dysgraphia. *Cognition* 1987;26:59—85.
27. Margolin D.I. The Neuropsychology of Writing and Spelling: Semantic, Phonological, Motor, and Perceptual Processes. *Quart J Experim Psychol* 1984;36A:459—89.
28. Shallice T. From Neuropsychology to Mental Structure. Cambridge: Cambridge University Press, 1988;480.
29. Caramazza A. A general introduction. In: *Issues in reading, writing, and speaking, a neuropsychological perspective*. Caramazza A. (Ed.). Dordrecht, Kluwer: Academic Publishers, 1990;1—13.
30. Coltheart M., Rastle K., Perry C. et al. DRC: A Dual Route Cascaded model of visual word recognition and reading aloud. *Psychol Rev* 2001;108:204—56.
31. Tainturier M.J., Rapp B. The spelling process. In: *The handbook of cognitive neuropsychology: What deficits reveal about the human mind*. Rapp B. (Ed.). Philadelphia: Psychology Press, 2001;263—91.
32. Rapp B. *Handbook of Cognitive Neuropsychology*. New York: Psychology Press, 2001;652.
33. Raymer A.M., Rothi L.J.G. Cognitive Approaches to Impairments of Word Comprehension and Production. *Language Intervention Strategies in Aphasia and Related Communicative Disorders* (4th ed.). Chapey R. (Ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;524—50.
34. Houghton G., Zorzi M. Normal and Impaired Spelling in a connectionist Dual-Route Architecture. *Cogn Neuropsychol* 2003;20(2):115—62.
35. Coltheart M., Caramazza A. *Cognitive Neuropsychology Twenty Years On*. Hove: Psychology Press, 2006;224.
36. Coltheart M. Are there lexicons? *Quart J Experim Psychol* 2004;57A:1153—71.
37. Shallice T. Phonological agraphia and the lexical route in writing. *Brain* 1981;104:413—29.
38. Bub D., Kertesz A. Deep Agraphia. *Brain and Language* 1982;17:146—65.
39. Rapsak S.Z., Beeson M.B., Henry M.L. et al. Phonological dyslexia and dysgraphia: cognitive mechanisms and neural substrates. *Cortex* 2009;45:575—91.
40. Baddeley A.D., Lewis V.J., Vallar G. Exploring the articulatory loop. *Quart J Experim Psychol* 1984;36:233—52.
41. Jacquemot C., Dupoux E., Decouche O., et al. Misperception in sentences but not in words: Speech perception and the phonological buffer. *Cogn Neuropsychol* 2006;23(6):949—71.
42. Romani C. Are there distinct input and output buffers? Evidence from an aphasic patient with an impaired output buffer. *Lang Cogn Proc* 1992;7:131—62.
43. Patterson K. Lexical but nonsemantic spelling? *Cogn Neuropsychol* 1986;3:341—67.
44. Roeltgen D.P., Rothi L.G., Heilman K.M. Linguistic semantic agraphia: A dissociation of the lexical spelling system from semantics. *Brain and Language* 1986;27:257—380.
45. Coltheart M. Modelling reading: The dual-route approach. In: *The Science of Reading*. Snowling M.J. & Hulme C. (Ed.). Oxford: Blackwells Publishing, 2005.
46. Coltheart M. Dual route and connectionist models of reading: An overview. *London Rev Educat* 2006;4:5—17.

Н.Н. Яхно, И.С. Преображенская, В.В. Захаров, Д.А. Степкина, А.Б. Локшина,
Э.А. Мхитарян, Н.Н. Коберская, И.Ю. Савушкина
Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема)

Представлены данные, полученные при предварительном анализе работы первой российской лаборатории нарушений памяти. Полученные результаты позволили оценить приблизительную распространенность когнитивных нарушений (КН) у пациентов на фоне разных патологических процессов. Проведен дифференцированный анализ причин, приводящих к развитию КН разной степени тяжести. Показано, что причины, приводящие к развитию когнитивных нарушений у пациентов разного возраста, различны. Получены предварительные данные о связи когнитивных и других нервно-психических расстройств. Продолжающиеся исследования позволят провести более глубокий анализ закономерностей развития тех или иных КН в российской популяции, детально оп-ределить диагностические подходы и улучшить качество и своевременность оказания медицинской помощи этим пациентам.

Ключевые слова: лаборатория нарушений памяти, когнитивные нарушения, нервно-психические расстройства.
Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская IrinaSP2@yandex.ru

Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office
N.N. Yakhno, I.S. Preobrazhenskaya, V.V. Zakharov, D.A. Stepkina, A.B. Lokshina,
E.A. Mkhitaryan, N.N. Koberskaya, I. Yu. Savushkina
Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper gives the data obtained from the preliminary analysis of the activities of Russia's first Memory Impairment Laboratory. The findings allowed the authors to estimate the approximate prevalence of cognitive impairments (CIs) in patients with various pathological processes. The authors made a differential analysis of the causes of the varying severity of CIs. The causes of the latter in patients of varying age were shown to be different. There were preliminary data on the association of cognitive with other neuropsychological impairments. The ongoing studies make it possible to make a more in-depth analysis of the mechanisms of the development of these or those CIs in a Russian population, to define diagnostic approaches in detail, and to improve the quality and timeliness of medical care given to these patients.

Key words: memory impairment laboratory, cognitive impairments, neuropsychological disorders.
Contact: Irina Sergeyevna Preobrazhenskaya IrinaSP2@yandex.ru

Когнитивные нарушения (КН) — симптомокомплекс, с которым сталкивается врач любой специальности, работающий в любом медицинском учреждении как в стационаре, так и на амбулаторном приеме; традиционно часто КН встречаются в практике семейного врача [1—4]. Крайне важна их своевременная и правильная диагностика, поскольку КН могут быть первым и иногда единственным симптомом остро развившегося соматического неблагополучия у пожилого больного. КН бывают следствием перенесенного наркоза или кровопотери при хирургическом вмешательстве и могут осложнять ведение больного в послеоперационном периоде. Наконец, КН создают трудности при лечении любой патологии, приводя к несвоевременному и неправильному (недостаточная или избыточная доза) приему лекарств, особенно у пожилых пациентов [5, 6]. Таким образом, необходимость знания врачами причин развития, клинических симптомов, диагностики и возможных методов лечения КН очевидна. Несмотря на это, осведомленность врачей большинства специальностей, в том числе традиционно работающих с такими пациентами неврологов

и психиатров, явно недостаточна. Следствием этого является крайне неудовлетворительная диагностика заболеваний, симптомом которых являются КН. Так, согласно результатам последних эпидемиологических исследований, в ближайшие 30 лет ожидается дальнейший рост заболеваемости болезнью Альцгеймера (БА): число таких пациентов в мире достигнет 115 млн (в 2010 г. их было около 30 млн) [7, 8]. Таким образом, можно говорить об эпидемии деменций, в частности, являющихся следствием нейродегенеративного поражения головного мозга. Наряду с этим практически не существует данных о распространенности БА в российской популяции. Результаты исследования С.И. Гавриловой и соавт. [9] свидетельствуют о том, что распространенность БА в нашей стране примерно соответствует таковой в европейской популяции и в мире в целом; если экстраполировать эти данные на данные Госкомстата РФ о численности пожилых людей, проживающих в РФ, то только БА должна развиться более чем у 1,5 млн пациентов. На настоящий момент скудные эпидемиологические данные позволяют предположить, что симптоматическое лечение получают не

более 2% пациентов с БА. Столь же неутешительна ситуация с сосудистой деменцией, деменцией с тельцами Леви (ДТЛ), деменциями, развивающимися вследствие других соматических, дисметаболических, нейродегенеративных, инфекционных заболеваний и интоксикаций [2, 10–12].

Сложившаяся ситуация тем более удивительна, что отечественные неврологи и психиатры с момента становления российской неврологической и психиатрической школ традиционно включали КН при различных поражениях головного мозга в круг своих основных научных интересов. Так, основоположник московской и российской неврологической школы А.Я. Кожевников одновременно с французским неврологом К. Вернике описал синдром сенсорной афазии (афазия Вернике—Кожевникова) при поражении левой височной доли. Другой выдающийся отечественный невролог, ученик А.Я. Кожевникова, проф. Г.И. Россолимо был пионером внедрения психологических методов исследования в повседневную неврологическую практику. Совместно с А.Н. Бернштейном он разработал первую методику количественного исследования психического статуса (так называемые психологические профили), которая использовалась как у здоровых детей, так и при различных неврологических заболеваниях детского возраста. Накопленные к XXI в. данные свидетельствуют о том, что состояние когнитивной сферы и поведенческие особенности крайне важны для всесторонней оценки неврологического статуса. Анализ клинических особенностей КН и других нервно-психических расстройств необходим для точной синдромальной, топической и нозологической диагностики нервных заболеваний и фактически обязателен для неврологов и психиатров, наиболее часто сталкивающихся с теми или иными проявлениями КН.

Для преодоления сложившихся трудностей наиболее эффективным представляется правильное взаимодействие между врачом первичного амбулаторного приема, неврологом, психиатром и специалистом по ведению пациентов с КН на специализированном амбулаторном приеме. Создание подобной схемы оказания медицинской помощи в Великобритании существенно увеличило своевременность и правильность диагностики и позволило начинать лечение таких больных в максимально ранние сроки [8, 13]. Крайне важна и достаточная информированность населения о проблемах, приводящих к развитию КН.

Идея создания специализированных учреждений — так называемых клиник нарушений памяти — получила широкое распространение в Европе и Северной Америке. Первая клиника нарушений памяти была организована в США в середине 70-х годов прошлого века [14, 15]. Сегодня подобные учреждения функционируют во многих странах с развитой системой здравоохранения.

Клиники нарушений памяти объединяют междисциплинарный коллектив специалистов: неврологов, психиатров, геронтологов, нейропсихологов, нейрорадиологов, специалистов по лабораторной диагностике, медсестер и

социальных работников. Целью их деятельности является прежде всего оказание медицинской помощи пациентам с нарушениями памяти. Кроме того, клиники нарушений памяти, как правило, являются базой для проведения исследований в области нейрогерии [2, 14–16].

С 2003 г. на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова работает лаборатория нарушений памяти. Основной задачей данного подразделения является улучшение качества жизни больных с нарушениями памяти. Главные направления работы лаборатории — повышение точности диагностики и эффективности лечения заболеваний, сопровождающихся КН, ведение пациентов с нарушениями высших мозговых функций, исследование распространенности КН различной степени выраженности и их причин в российской популяции, разработка диагностических подходов, создание реабилитационных программ.

Цель настоящей работы — оценка первых результатов, полученных при статистической обработке данных, характеризующих пациентов лаборатории памяти.

Пациенты и методы. Всем пациентам, обратившимся в лабораторию, проводятся клиническое неврологическое исследование, нейропсихологическое тестирование с использованием количественных нейропсихологических шкал и количественная оценка эмоционально-аффективных и поведенческих нарушений. При необходимости используются углубленное соматическое обследование, нейровизуализация и другие методы, необходимые для уточнения диагноза. За пациентами осуществляется динамическое наблюдение; как правило, они посещают клинику раз в 3 мес или раз в 6 мес.

С 2003 г. по настоящее время в лаборатории нарушений памяти проконсультировано более 3000 пациентов. Результаты исследования заносятся в статистическую базу данных и затем подвергаются математическому анализу. Были проанализированы данные клинко-психологического исследования 1395 первичных пациентов (536 мужчин и 859 женщин). Возраст пациентов варьировал от 19 до 94 лет, средний возраст — $66,0 \pm 15,7$ года. 435 (31,2%) пациентов были младше 65 лет, а 960 (68,8%) — старше 65 лет. Таким образом, несмотря на представленность на амбулаторном приеме лаборатории памяти пациентов всех возрастных групп, все же традиционно чаще КН отмечались у пожилых людей.

Результаты исследования и их обсуждение. У 1288 (92,3%) пациентов, обратившихся в клинику, выявлены КН разной степени выраженности (табл. 1). Жалобы на снижение памяти предъявляли 73 (5,2%) пациента, однако с помощью нейропсихологических методов исследования КН у них не выявлялись (так называемые субъективные КН). Причиной субъективных КН в большинстве случаев были расстройства тревожно-депрессивного и ипохондрического ряда. В то же время у части пациентов с субъективными КН нельзя было полностью исключить наличие ранних стадий того или иного органического заболевания головного мозга, сопровождающе-

Таблица 1. *Выраженность КН у пациентов лаборатории нарушений памяти*

Нет нарушений	ЛКН	УКН	Деменция	Нет данных
73 (5,2)	217 (15,6)	433 (31)	638 (45,7)	34 (2,4)

Примечание. В скобках — процент больных.

гося расстройством когнитивных функций. Возможно, на этих этапах нейропсихологический метод исследования может оказаться недостаточно чувствительным. По данным литературы [17—19], у некоторой части пациентов с субъективными КН со временем развиваются объективно подтверждаемые синдромы когнитивной недостаточности.

Анализ пациентов, впервые пришедших на специализированный прием, показал прогрессивное увеличение доли более тяжелых форм когнитивной недостаточности. Так, пациентов с деменцией было больше, чем с синдромом умеренных КН (УКН), пациентов с УКН оказалось больше, чем страдавших легкими КН (ЛКН), а пациентов с ЛКН — больше, чем пациентов с субъективными КН. Таким образом, наши данные подтверждают позднюю обращаемость за врачебной помощью, что не может не отражаться как на эффективности терапии, так и на качестве жизни пациентов и их семей. Представляется крайне важным информирование населения о заболеваниях пожилого возраста и целесообразности своевременного обращения к врачу при наличии первых признаков забывчивости или иного когнитивного снижения.

Наиболее часто КН у пациентов, обратившихся в лабораторию памяти, были следствием: цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) — 520 (37,3%) пациентов; БА — 333 (23,9%); расстройств тревожно-депрессивного, ипохондрического или диссоциативного ряда (так называемые психогенные КН) — 107 (7,7%); лобно-височной дегенерации (ЛВД, с синдромом первичной прогрессирующей афазии) — 98 (7,0%); БА в сочетании с ЦВЗ — 87 (6,2%); ДТЛ — 33 (2,4%). Реже встречались болезнь Паркинсона — БП (1,9%), дисметаболическая энцефалопатия — ДЭ (1,9%), посттравматические КН (0,9%), прогрессирующий надъядерный паралич (0,9%), нормотензивная гидроцефалия (0,6%), опухоль головного мозга (0,5%), эпилепсия (0,4%), транзиторная глобальная амнезия (0,4%), корсаковский синдром (0,3%), рассеянный склероз (0,2%), нейросифилис (0,14%), задняя корковая атрофия (0,07%).

Таким образом, наш опыт еще раз показал, что КН развиваются при многих неврологических, психических, соматических и нейрохирургических заболеваниях. Наиболее частые причины возникновения КН у пациентов, обратившихся на специализированный прием в лабораторию памяти, в целом аналогичны таковым в странах Западной Европы и Северной Америки [8, 13, 16, 20]. Это прежде всего ЦВЗ, БА, сочетание БА и ЦВЗ, ЛВД и ДТЛ. Указанные нозологические формы отмечались более чем у 75% пациентов специализированного амбулаторного приема.

Вместе с тем имеется и ряд важных отличий российских данных от международных, причины которых требуют дополнительного изучения. Так, опыт лаборатории нарушений памяти показывает, что сосудистые КН в нашей стране встречаются чаще, чем БА, что в целом соответствует результатам, полученным ранее [5, 17, 21, 22]. Этот факт может иметь несколько объяснений. Возможно, большая встречаемость сосудистых КН является следствием недостаточной профилактики сердечно-сосудистой патологии и других сосудистых факторов риска — гиперлипидемии, сахарного диабета и др. Нельзя исключить также больший удельный вес сосудистых факторов риска у пациентов с недементными КН, в то время как тяжелые формы КН (деменция) представлены в основном БА. Небольшая доля пациентов с БА на амбулаторном приеме может быть следст-

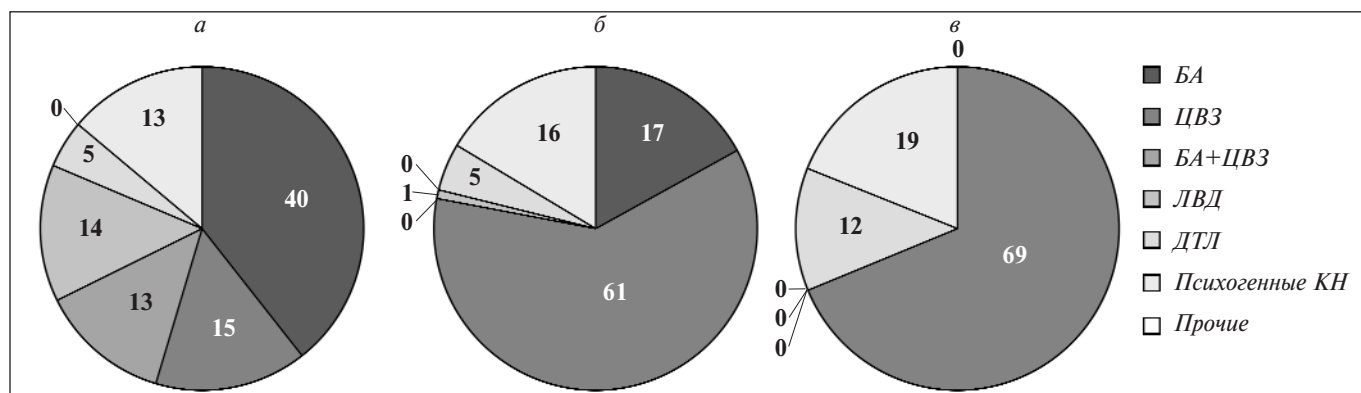
ствием уверенности населения в том, что снижение памяти в пожилом возрасте — естественный процесс, не требующий лечения. Возможно, некоторую роль при этом играет и традиционная настороженность российских врачей по отношению к хроническим формам недостаточности мозгового кровообращения, в то время как в западноевропейских странах и США в рубрику «цереброваскулярные заболевания» включают преимущественно последствия инсульта. Полученные данные представляются важными для анализа причин развития КН в нашей стране. Необходимы дальнейшие исследования распространенности и нозологической структуры КН в российской популяции, в идеале это должны быть сплошные популяционные исследования.

Интересны данные, согласно которым у 7,7% пациентов тревожно-депрессивные расстройства сочетались с КН. Полученные данные свидетельствуют о тесной связи между КН и другими нервно-психическими нарушениями и необходимости тщательной оценки эмоционального состояния пациента и его поведенческих особенностей при нозологической диагностике когнитивных расстройств. Согласно международным рекомендациям [6, 8, 14], при сочетании КН и эмоционально-аффективных расстройств лечение нужно начинать с последних. Полученные данные также подтверждают необходимость совместной работы неврологов, нейропсихологов, клинических психологов и психиатров для оказания максимальной помощи пациентам специализированного амбулаторного приема лаборатории памяти.

В структуре КН необычно высокой оказалась частота ЛВД. Так, по нашим данным, этот диагноз был поставлен 7% пациентов. Полученные данные в целом соотносятся с международными данными о распространенности ЛВД (около 10% всех деменций и около 20% пресенильных деменций) [1, 16], однако не соответствуют российским данным. Известно, что заболевание этого круга крайне редко диагностируются в повседневной клинической практике. Полученные данные позволяют предположить, что в ряде случаев пациентам с ЛВД ошибочно ставят другой диагноз, что в свою очередь может быть результатом недостаточных знаний врачей о клинических проявлениях этой группы болезней. Между тем ведение пациентов с ЛВД имеет ряд особенностей (например, резистентность к ацетилхолинэргической терапии, некоторая эффективность серотонинэргических препаратов), которые требуют правильного клинического распознавания этой нозологической формы.

Неожиданно низкой оказалась частота ДТЛ, что не соответствует международным данным, согласно которым ДТЛ составляет около 15% всех деменций [2, 4, 8, 22]. Редкая обращаемость в лабораторию нарушений памяти пациентов как с ДТЛ (2,4%), так и с сочетанием БП и деменции (1,9%) наиболее вероятно говорит о том, что такие пациенты наблюдаются в основном в центрах двигательных расстройств или же, учитывая раннее развитие и часто достаточную выраженность психических нарушений, в психиатрических стационарах. Тем не менее столь малое число наблюдений диктует необходимость дальнейшего анализа распространенности ДТЛ в нашей стране, как и различных аспектов оказания медицинской помощи этим пациентам.

Анализ нозологического спектра деменции и недементных КН показал, что наиболее распространенной причиной деменции у пациентов лаборатории памяти была БА, в то время как первой по частоте причиной ЛКН и УКН были ЦВЗ



Причины (в %) деменции (а), УКН (б) и ЛКН (в)

(см. рисунок). Полученные нами данные в целом соответствуют данным других исследователей [9, 13, 16, 23] и свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к диагностике КН в зависимости от степени их тяжести. При оценке причин когнитивного снижения, не достигшего степени деменции, важно выявить не только продромальные стадии БА, но и в первую очередь потенциально обратимые состояния, проявляющиеся когнитивными расстройствами.

Анализ причин деменции (см. рисунок, а) показал, что частота нозологических форм соответствует таковой в странах Европы и в США [8, 16]. Наиболее частыми причинами деменции (в порядке убывания) были БА, сосудистая деменция, смешанная деменция, ЛВД, ДТЛ. Причины редкой представленности ДТЛ мы обсудили ранее.

Пациентов с ЛКН и УКН (см. рисунок, б, в) в подавляющем большинстве случаев страдали ЦВЗ (61 и 69% соответственно). У 73 (17%) пациентов с УКН предположительно был дебют БА. Другие нейродегенеративные расстройства как причина недементных КН диагностированы не были. Основанием для предположительного диагноза БА стали особенности клинических проявлений болезни, в первую очередь характер нарушений памяти. У этих пациентов преимущественно страдало запоминание новой информации, были неэффективными семантическое опосредование и подсказки при воспроизведении, снижалась результативность узнавания.

В структуре деменций доля ЦВЗ значительно уменьшалась по сравнению с таковой при УКН (15 и 61% соответственно). Ни у одного пациента, не страдающего деменцией, не выявлено смешанного (нейродегенеративного и сосудистого) характера КН. Полученные данные достоверно отличали пациентов с ЛКН и УКН от пациентов с деменций. Так, при деменции частота сочетанного поражения головного мозга составила 13%. Наши данные показывают, что ЦВЗ очень часто приводят к КН и в то же время относительно редко — к деменции. Полученные результаты дают основание предположить, что исход в деменцию не облигатен для хронической сосудистой мозговой недостаточности. Нередко деменция у паци-

ентов с сосудистым поражением головного мозга является в большей степени результатом параллельного развития сопутствующего нейродегенеративного процесса.

Интересно, что доля так называемых психогенных КН достоверно уменьшалась по мере нарастания тяжести когнитивных расстройств. Так, у пациентов с ЛКН эти расстройства были связаны с тревожно-депрессивными нарушениями в 13% случаев, у пациентов с УКН — только в 5%, а у пациентов с деменцией психические нарушения как единственная причина когнитивного снижения не встречались. Полученные данные нуждаются в дальнейшем анализе. С одной стороны, они могут свидетельствовать о том, что психические нарушения редко приводят к развитию тяжелых КН, или же о том, что пациенты с такой выраженностью симптомов наиболее часто находятся на лечении в психиатрических стационарах и редко попадают в поле зрения врачей других специальностей. С другой стороны, эти данные могут указывать на то, что начальные стадии органического поражения головного мозга могут проявляться преимущественно тревожно-депрессивными расстройствами при минимальном нейропсихологическом дефекте. Полученные данные представляются интересными и неоднозначными. Безусловно, взаимосвязь КН и психических нарушений на разных стадиях развития пато-

Таблица 2. Причины КН в зависимости от возраста пациентов

Диагноз	Пациенты, %	
	моложе 65 лет	65 лет и старше
БА	14,3	27,2
ЦВЗ	30,7	41,3
БА+ЦВЗ	2,1	8,0
ЛВД	6,0	6,8
ДТЛ	0,5	3,2
Психогенные КН	21,5	1,9
ДЭ	4,4	0,7
Посттравматические КН	2,3	0,6
БП	2,1	1,9
Прогрессирующий надъядерный паралич	1,5	0,5

логического процесса нуждается в самом внимательном и пристальном изучении.

Анализ причин когнитивного снижения в зависимости от возраста также выявил существенные отличия более молодых и более пожилых пациентов. Так, наиболее частыми причинами «пресенильных» (до 65 лет) КН были ДЭ, черепно-мозговая травма и расстройства тревожно-депрессивного ряда. Наиболее частой причиной «сенильных» (после 65 лет) КН была смешанная деменция. ЦВЗ и БА встречались в обеих возрастных группах одинаково часто.

Таким образом, данные, полученные при предварительном анализе работы первой российской лаборатории нарушений памяти, представляются интересными и но-

выми. Они позволили оценить приблизительную распространенность КН у пациентов на фоне разных патологических процессов. Проведен дифференцированный анализ причин, приводящих к развитию КН разной степени тяжести. Показано, что причины КН у пациентов разного возраста различны. Получены предварительные данные о связи КН и других нервно-психических расстройств. Продолжающиеся исследования позволят провести более глубокий анализ закономерностей возникновения тех или иных КН в российской популяции, детально проработать диагностические подходы и, надеемся, улучшить качество и своевременность оказания медицинской помощи этим пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогеронтологии. В сб.: Достижения в нейрогеронтологии. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. Ч. 1. М., 1995;9—29.
2. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол журн 2006;11(Прил. 1):4—12.
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: Медпресс-информ, 2010;272 с.
4. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K. et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2007;3(Suppl.):S186-S191.
5. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. Неврол журн 2004;1:4—8.
6. Di Carlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:775—82.
7. Alzheimer's and Parkinson's diseases: advances, concepts and new challenges. Materials of the 10th International conference on Alzheimer's & Parkinson's disease. Barcelona, Spain, march 9—13, 2011.
8. Waldemar G., Phung K.T., Burns A. et al. Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:47—54.
9. Гаврилова С.И. и др. Сравнительная фармакоэкономическая оценка современных препаратов для терапии болезни Альцгеймера. Отчет РГМУ, Российского общества клинических исследований. ООО «Центр фармакоэкономических исследований», 2007.
10. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002;85 с.
11. Преображенская И.С. 10-й международный конгресс «Болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона: достижения, концепция и новые вызовы». Барселона, Испания, 09.03.2011—13.03.2011. Неврол журн 2011;16(4):60—4.
12. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера — клиника, патогенез, лечение. РМЖ 2006;9:641—6.
13. Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349:1793—6.
14. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Дамулин И.В. и др. Организация помощи пациентам с нарушениями памяти и другими когнитивными расстройствами. Неврол журн 2006;11(Прил. 1):75—9.
15. Small B.J., Fratiglioni L., Vitanen M. et al. In: B. Vellas et al. Research and practice in Alzheimer's disease. Paris: Serdi Publisher, 2001;29—34.
16. Amaducci L., Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A. Culebras, J.M. Cuiu, G.Roman (eds). New concepts in vascular dementia. arselona: Prous Science Publishers, 1993;19—27.
17. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. Журн невропатол психиатр 2005;105(2):13—7.
18. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Клини геронтол 2005;11:38—9.
19. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9:37—43.
20. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврол журн 2006;11(1):31—7.
21. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврол журн 2006;11:27—32.
22. Локшина А.Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
23. Solomon P.R., Murphy C.A. Should we screen for Alzheimer's disease? A review of the evidence for and against screening Alzheimer's disease in primary care. *Geriatrics* 2005;60:26—31.

В.А. Шандалин, А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций — к реальной клинической практике

Цель исследования — оценить качество базисной медикаментозной терапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт, и проанализировать частоту и характер сердечно-сосудистых осложнений по данным проспективного наблюдения.

Пациенты и методы. В исследование включено 164 пациента с острым ишемическим инсультом и синусовым ритмом. После выписки из стационара с помощью телефонного опроса оценивали приверженность пациентов медикаментозному лечению и регистрировали случаи сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты исследования. Длительность проспективного наблюдения составила 21 (15; 44) мес. Сердечно-сосудистые осложнения зарегистрированы у 35 (21%) пациентов, в том числе фатальные у 13 (8%). По сравнению с остальными эти 13 пациентов были старше, у них чаще регистрировались повторные ишемические инсульты, стабильные формы ишемической болезни сердца (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения), более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по шкале ESRS, они реже получали лечение диуретиками, антитромботическими препаратами, особенно непрямыми антикоагулянтами ($p < 0,05$).

Ключевые слова: ишемический инсульт, сердечно-сосудистые осложнения, проспективное наблюдение.

Контакты: Вадим Александрович Шандалин vashand@mail.ru.

Secondary prevention of ischemic stroke: from recommendations to real clinical practice

V.A. Shandalin, A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina

Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to estimate the quality of basic drug therapy in patients with prior ischemic stroke and to analyze the rate and pattern of cardiovascular events according to the data of a prospective follow-up.

Patients and methods. The study included 164 patients with acute ischemic stroke and sinus rhythm. After hospital discharge, the patients were surveyed by telephone survey to assess their compliance and to record cases of cardiovascular events.

Results. The duration of the prospective follow-up was 21 (15; 44) months. Thirty-five (21%) patients were found to have cardiovascular events, including fatal ones in 13 (8%) patients. The latter as compared with the others, were older; they were frequently recorded to have recurrent ischemic strokes, stable forms of coronary heart disease (postinfarct cardiosclerosis, angina on exertion), a higher cardiovascular risk by the ESRS scale, they were less frequently treated with antithrombotic agents, indirect anticoagulants in particular ($p < 0.05$).

Key words: ischemic stroke, cardiovascular events, prospective follow-up.

Contact: Vadim Aleksandrovich Shandalin vashan@mail.ru

Острые нарушения мозгового кровообращения продолжают оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности [1, 2]. Установлено также, что у пациентов с инсультом в анамнезе риск повторных острых нарушений мозгового кровообращения повышен в 9 раз, а риск инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной сердечной смерти (ВСС) — в 2—3 раза [3]. Важность раннего начала вторичной профилактики для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения подчеркнута в многочисленных рекомендациях по оказанию медицинской помощи. В настоящее время строгое следование принципам профилактики повторного инсульта, базирующееся на коррекции модифицируемых факторов риска, медикаментозной терапии и выполнении сосудистых операций, может минимизировать все сердечно-сосудистые осложнения [4, 5]. Тем не менее, несмотря на широкую популяризацию данных доказательной медицины и попытку их внедрения в клиническую практику, сохраняется недостаточная приверженность пациентов выполнению необходи-

мых рекомендаций, что ухудшает постинсультный сердечно-сосудистый прогноз [6]. Кроме того, даже при условии регулярного приема препаратов пациентами, перенесшими инсульт и (или) страдающими ишемической болезнью сердца (ИБС), лечение артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии далеко от оптимального [7].

По данным литературы, показатели, характеризующие частоту сердечно-сосудистых осложнений и летальности, варьируют в довольно широком диапазоне и зависят от ряда факторов — возраста больного, выраженности неврологических расстройств, подтипа инсульта, наличия ИБС, фибрилляции предсердий (ФП) и других сопутствующих заболеваний [8, 9]. Необходимо учитывать также характер изучаемой популяции (городской или сельской), длительность и объективные условия проведения наблюдения. В последнее десятилетие большое значение придается приверженности пациентов лечению, прежде всего препаратами с доказанной превентивной эффективностью [9]. Учитывая результаты крупных исследований, посвященных профилактике повторного инсульта, именно данный аспект привлекает все большее внимание как фактор отдаленного прогноза.

Таблица 1. Шкала оценки риска повторных сердечно-сосудистых осложнений (The Essen Stroke Risk Score, ESRS)

Фактор риска	Балл
Возраст, годы:	
<65	0
65—75	1
>75	2
АГ	1
СД	1
ИМ	1
Другие сердечно-сосудистые заболевания (ХСН, ИБС, желудочковые аритмии) за исключением ИМ и ФП	1
Заболевание периферических артерий	1
Курение	1
ТИА или ишемический инсульт в дополнение к оцениваемому событию	1

Примечание. ≤2 баллов: низкий риск осложнений (<4% в год); ≥3 баллов: высокий риск осложнений (≥4% в год).

Цель исследования — оценить качество базисной медикаментозной терапии в городской поликлинической практике у пациентов, перенесших ишемический инсульт, и проанализировать частоту и характер сердечно-сосудистых осложнений по данным проспективного наблюдения.

Пациенты и методы. В исследование включено 164 пациента, среди которых было 104 (63%) мужчины и 60 (37%) женщин с острым ишемическим инсультом и синусовым ритмом, находившихся на лечении в Научном центре неврологии РАМН с 2004 по 2011 г. Медиана возраста больных — 59 (53; 67) лет. Исследование состояло из двух этапов: стационарного и амбулаторного.

Стационарный этап включал в себя полную клинико-инструментальную оценку состояния пациента. Всем больным выполнена компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография головного мозга. Оценивали нейровизуализационные характеристики церебрального поражения (локализация и величина инфаркта мозга). С помощью дуплексного сканирования изучали наличие и степень атеросклеротического стеноза, деформаций и аномалий развития брахиоцефальных артерий (БЦА). Кардиологическое обследование включало проведение трансторакальной ЭхоКГ и суточного холтеровского мониторирования (ХМ). Для исключения острых церебробенных влияний ХМ выполняли на 21—22-е сутки после развития инсульта. С помощью ХМ, помимо стандартной обработки результатов, прицельно анализировали наличие нарушений, сопряженных с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений: пароксизмальной формы ФП, частой желудочковой экстрасистолии — ЖЭ (наличие ≥10 экстрасистол в час). По совокупности результатов клинико-инструментального обследования с учетом данных анамнеза и особенностей клинической картины заболевания определяли патогенетический подтип ишемического инсульта.

У всех больных оценивали риск повторных сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном постинсультном периоде с использованием прогностической шкалы ESRS [9, 10], учитывающей возраст, наличие АГ, сахарного диабета (СД), перенесенного ИМ, других сердечно-сосудистых заболеваний, периферического атеросклероза, курения, предше-

ствующим транзиторным ишемическим атакам (ТИА) или инсульта в дополнение к описываемому событию (табл. 1). Минимальная оценка по шкале ESRS составляет 0 баллов, максимальная — 9 баллов. Сумма ≥3 баллов соответствует категории высокого риска с вероятностью серьезных осложнений ≥4% в течение года. Также после окончания острого периода инсульта (21-е сутки) определяли выраженность неврологической симптоматики по Скандинавской шкале и функциональный статус больного с помощью модифицированной шкалы Рэнкина: 0 баллов — отсутствие неврологических симптомов, а 5 баллов — невозможность повседневной жизнедеятельности без посторонней помощи.

В проспективное наблюдение больных включали на 20—30-е сутки после развития инсульта, что, как правило, совпадало с окончанием лечения в отделении острых нарушений мозгового кровообращения. В исследование не включали пациентов с выраженными речевыми нарушениями, деменцией и тяжелой соматической патологией, в том числе с онкологическими заболеваниями.

На *амбулаторном этапе* наблюдения каждые 3 мес осуществляли унифицированный телефонный опрос пациентов или их родственников, при этом получали информацию о состоянии больного, степени социальной и профессиональной адаптации, наличии сердечно-сосудистых осложнений, проводимой медикаментозной терапии.

В качестве осложнений регистрировали повторные инсульты, ТИА, острый ИМ, нестабильную стенокардию, острую сердечную недостаточность, включая острую декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ХСН), потребовавшую госпитализации, случаи сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. Все сердечно-сосудистые события учитывали в рамках единого композитного показателя клинических исходов (суммарная конечная точка).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Результаты описаны в виде медианы значений и межквартильного интервала [Me (Q₁; Q₃)]. Для проверки гипотезы о различии независимых выборок (групп больных, где n — число больных) использовали U-тест Манна—Уитни. Статистически значимыми различия считали при p<0,05.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Научного центра неврологии РАМН (протокол №2/11 от 9.02.2011).

Результаты и их обсуждение. На основании клинико-инструментальных данных атеротромботический подтип инсульта диагностирован у 67 (41%) больных, лакунарный — у 45 (27%), кардиоэмболический — у 36 (22%). Прочие уточненные и неуточненные подтипы имелись у 16 (10%) пациентов. Острый ишемический очаг в каротидной системе локализовался у 122 (74%) больных, в вертебрально-базиллярной системе — у 42 (26%). Инфаркт мозга по величине был малым у 78 (47%) пациентов, средним — у 73 (45%), большим — у 12 (7%), обширным — у 1. Атеросклероз БЦА диагностировали у 131 (80%) пациента, в том числе гемодинамически значимые стенозы (>70% просвета артерии) — у 40 (24%).

При стационарном обследовании у 145 (88%) пациентов выявлена АГ I—III стадии, у 52 (32%) больных — ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения II—III ФК). ХСН I—II стадии преимущественно с сохраненной систолической функцией диагностирована у 118 (72%) пациентов, СД — у 37 (23%), пароксизмальная ФП — у 32 (20%), частая ЖЭ — у 19 (12%). У 1 пациента в связи с дегенеративным стенозом устья аорты ранее было произведено протезирование аортального клапана.

К концу острого периода (21-е сутки) оценка по модифицированной шкале Рэнкина составила 1 (1; 2) балл, по Скандинавской шкале — 57 (53; 60) баллов, что соответствовало легкой степени неврологических расстройств. По шкале ESRS оценка в среднем была 3 (2; 4) балла.

На момент окончания стационарного этапа пациенты в основном были функционально независимы либо у них имелось небольшое снижение активности, но сохранялась способность заботиться о себе без посторонней помощи (1—2 балла по шкале Рэнкина). У всех больных достигнут целевой уровень АД, нормализованы показатели липидного и углеводного обмена, оптимизированы параметры сердечной деятельности с учетом аритмий, ИБС и ХСН. При выписке пациентам даны соответствующие рекомендации по модификации образа жизни, антитромботической, антигипертензивной, гиполипидемической, антиангинальной и антиаритмической терапии.

Длительность проспективного наблюдения составила 21 (15; 44) мес. При этом минимальное время наблюдения составляло 6 мес, максимальное — 7,5 года. За время наблюдения у 35 (21%) пациентов, вошедших в 1-ю группу, зарегистрированы сердечно-сосудистые осложнения: 20 (12%) больных перенесли повторные острые нарушения мозгового кровообращения, 10 (6%) — кардиальные осложнения. Еще у 5 (3%) больных последовательно с различными интервалами развивались кардиальные и церебральные нарушения. Вслед-

Таблица 2. Клинико-инструментальная характеристика больных на стационарном этапе исследования

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=126)
Возраст, годы [Me (Q ₁ ; Q ₃)]	64 (54; 71)	58 (49; 67)*
Пол, м/ж	26/9	76/50
ESRS, балл [Me (Q ₁ ; Q ₃)]	4 (3; 4)	3 (2; 4) *
Оценка по шкале Рэнкина, балл [Me (Q ₁ ; Q ₃)]	1 (1; 2)	1 (1; 2)
Оценка по Скандинавской шкале, балл [Me (Q ₁ ; Q ₃)]	58 (52; 60)	57 (53; 60)
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	11 (31)	16 (13) *
Выраженный атеросклероз БЦА, n (%)	10 (32)	29 (23)
АГ, n (%)	31 (98)	112 (89)
СД, n (%)	10 (29)	27 (21)
ИБС, n (%)	17 (48)	34 (27) *
Протезированный аортальный клапан, n (%)	1 (3)	—
ХСН, n (%)	23 (66)	93 (74)
ФП, n (%)	10 (29)	22 (17)
Частая ЖЭ, n (%)	5 (14)	14 (11)

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой.

ствие сердечно-сосудистых причин умерло 13 (8%) больных. Причиной смерти в 7 случаях послужил повторный инсульт, в 6 — кардиальные нарушения (фатальный ИМ, ВСС). Еще 3 (2%) пациента скончались вследствие несосудистых причин (онкологические заболевания, желудочно-кишечное кровотечение) и не были включены в дальнейший анализ. Остальные 126 (77%) пациентов составили 2-ю группу.

Группы не отличались по продолжительности наблюдения, полу, функциональному статусу и тяжести неврологической симптоматики, выраженности атеросклероза БЦА, наличию АГ, ХСН, ФП, СД (табл. 2). Группы были также сопоставимы по патогенетическим подтипам инсульта и основным характеристикам церебрального поражения (величина и локализация инфаркта мозга). Однако пациенты 1-й группы были старше — 64 (57; 71) года против 58 (49; 67) лет, чаще имели повторные ишемические инсульты — 31 против 13% больных, стабильные формы ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения) — 48 против 27% больных ($p < 0,05$). Расчетный риск сердечно-сосудистых осложнений по шкале ESRS был выше в 1-й группе ($p < 0,05$).

По данным систематического опроса, большинство больных после стационарного лечения продолжали регулярный прием антигипертензивных препаратов, как правило, в составе комбинированной терапии (табл. 3). Преимущество отдавалось ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторам рецепторов к ангиотензину II (БРА), тогда как тиазидные или тиазидоподобные диуретики, бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция в обеих группах использовались менее часто. При этом диуретики назначали статистически значимо реже пациентам 1-й группы ($p < 0,05$). Регулярную антитромботическую терапию по-

Таблица 3. *Приверженность лечению, интервенционные вмешательства на БЦА и зависимость от табакокурения в постинсультном периоде*

Класс препаратов и сосудистые вмешательства	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=126)
Антигипертензивные препараты:	29 (82)	102 (81)
ИАПФ/БРА	23 (66)	84 (67)
диуретики	9 (26)	53 (42) *
бета-адреноблокаторы	10 (29)	40 (32)
антагонисты кальция	6 (17)	23 (18)
Антитромботические препараты:	29 (83)	117 (96) **
непрямые антикоагулянты	6 (55)	20 (91) **
(в % по отношению к числу пациентов с ФП и протезом клапана)		
тромбоцитарные антиагреганты	23 (66)	97 (77)
Статины	15 (43)	69 (55)
Амиодарон	2 (6)	4 (3)
Реконструктивные операции на БЦА	2 (6)	7 (6)
Отказались от курения	6 (17)	20 (16)
Продолжили курение	13 (37)	43 (34)

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой. В скобках — процент больных.

лучали 29 (83%) больных 1-й группы и 117 (96%) 2-й группы ($p < 0,01$). Пероральные антикоагулянты (в подавляющем большинстве наблюдений — варфарин) при наличии прямых показаний (ФП, протезированный клапан) принимали только 6 (55%) из 11 больных 1-й группы, тогда как во 2-й группе 20 (91%) из 22 пациентов постоянно использовали антикоагулянты ($p < 0,01$). У подавляющего большинства больных осуществлялся регулярный контроль международного нормализованного отношения (МНО), и его значения удерживались в целевом диапазоне (2—3). Статины назначали примерно половине больных в обеих группах. В связи с частой ЖЭ амиодарон принимали 2 (6%) больных 1-й группы и 4 (3%) 2-й группы ($p > 0,05$). В отдаленные сроки после инсульта 9 больным были выполнены плановые реконструктивные операции на БЦА: 4 больным — каротидная эндартерэктомия, 5 — транслюминальная ангиопластика со стентированием (одинаковому числу больных в обеих группах). Курение в каждой из групп продолжила треть пациентов.

Известно, что для достижения максимальной эффективности предупреждения повторного инсульта необходимо преодолеть основной парадокс превентивной ангионеврологии — несоответствие между данными, накопленными в ходе исследований, выполненных по принципам доказательной медицины, и реальным внедрением этих знаний в повседневную клиническую практику [7]. Отсутствие единых стандартов необходимого лечения пациентов в постинсультном периоде в сочетании с низкой информированностью больного (или его родственников) сопряжено с ухудшением жизненного прогноза. В связи с этим показательны итоги изучения отдаленных последствий инсульта, проведенного более 40 лет назад, когда отсутствовали объективные возможности для осуществления надлежащей антигипертензивной, антитромботической и гиполипидемической терапии [11]. В данном проспективном исследовании в пер-

вые 3 года постгоспитальная летальность составила 41%, а всего по итогам 7 лет наблюдения кумулятивная летальность достигла 61%. Основными причинами смерти в постинсультном периоде были повторный инсульт, сердечная и соматическая патология.

Недостаточная эффективность вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших инсульт, отчетливо прослеживается и в более поздних отчетственных проспективных наблюдениях. Так, по данным регистра инсульта, в Краснодаре в 1997 г. через 1 год после инсульта умерло 51% больных, а в итоге через 5,7 года осталось в живых только 27% пациентов. Низкую выживаемость больных авторы объясняют широкой распространенностью факторов риска, включая курение, АГ, ИБС и СД, а также невысокой приверженностью лечению [12].

В другом исследовании в Москве, имевшем небольшую продолжительность наблюдения (в среднем 13 мес), после первого инсульта на протяжении последующего года установлена низкая частота повторного инсульта (8,8%) и сосудистой летальности (2,2%) [13]. При этом повторный инсульт, включая летальные исходы, преимущественно развился у больных, не получавших регулярного антигипертензивного и антитромботического лечения. В группе более длительного наблюдения (в среднем 20 мес) в когорте больных с повторным инсультом зарегистрирована более высокая частота развития еще одного инсульта (28%), ИМ (8%) и сосудистой смерти (22%). Отмечено, что число больных, регулярно получавших антигипертензивную и антитромбоцитарную терапию, было крайне незначительно и составило всего 17 и 3% соответственно, а статины вообще не использовались [13].

В последнее время (2005—2010 гг.) наметилось повышение приверженности пациентов лечению. Так, в закончившемся недавно проспективном исследовании в Москве все больные наблюдаемой когорты постоянно принимали антитромботические и антигипертензивные препараты, 7% пациентов начали получать статины [14]. В среднем в течение 4 лет частота повторных инсультов и ИМ составила 36%, при этом умерло 11% пациентов. Отмечено, что частота основных сосудистых событий была достоверно ниже у больных, которые достигали целевых значений АД, принимали варфарин при ФП и регулярно получали статины [14].

Представленные результаты собственного проспективного исследования также свидетельствуют о реальной возможности улучшения постинсультного прогноза. В ходе наблюдения продолжительностью в среднем 21 мес сердечно-сосудистые осложнения зарегистрированы у 21% больных, при этом сосудистая летальность составила 8%. Относительно благоприятный прогноз мог быть обусловлен неинвалидирующим инсультом, сравнительно высокой приверженностью пациентов медикаментозной терапии, а также тем, что в исследование не включали больных с постоянной ФП.

Так, с учетом только регулярного приема антитромботические средства получали 146 (89%) больных, антигипертензивные — 131 (80%), статины — 84 (51%). Однако постоянство лечения зависело от ряда обстоятельств: льготного или бесплатного получения лекарств, замены пролонгированных антигипертензивных средств короткодействующими формами, полипрагмазии, неудовлетворительной организации контроля МНО при приеме варфарина, непонимания важности регулярной терапии, самостоятельно устанавливаемых перерывов в приеме лекарств, сдвига приоритетов в лечении в сторону нетрадиционной медицины и т. д.

По данным зарубежных исследований, система вторичной профилактики в рутинной поликлинической практике постоянно сталкивается с аналогичными проблемами. В проспективном наблюдении длительностью 1,4 года в когорте пожилых пациентов (средний возраст — 75 лет) с множественными факторами риска (АГ, СД, ФП, курение) с течением времени регулярный прием ИАПФ, статинов и пероральных антикоагулянтов (варфарин) значительно сокращался, особенно в старших возрастных группах [15]. В итоге только 10% пациентов старше 70 лет продолжили постоянное лечение. При этом зафиксирован достаточно высокий уровень кумулятивного показателя сосудистой летальности, который составил 19%. J.W. Wei и соавт. [16] отметили существенное сокращение числа больных, регулярно получающих антиагреганты и статины в течение 1 года после выписки из отделения, и объясняют эту тенденцию недооценкой значения длительной терапии как пациентом, так и лечащим врачом. E.-L. Glader и соавт. [17] также показали, что число больных, получающих после выписки из стационара антигипертензивные, антитромбоцитарные препараты, варфарин и статины в течение 2 последующих лет сокращается более чем наполовину. При этом связи прекращения лечения с возрастом, сопутствующими заболеваниями, функциональным статусом, депрессией не выявлено. Выход из создавшейся ситуации авторы видят в серьезной организационной перестройке помощи в постинсультном периоде, налаживании преемственности между стационаром и поликлиникой, необходимости специальной подготовки семейных врачей, формировании системы конструктивного медицинского патронажа и поддержки со стороны родственников больного.

В нашем исследовании, на первый взгляд, достигнута высокая и стабильная приверженность терапии, основы которой были заложены на стационарном этапе лечения и поддерживались в ходе последующих контактов с пациентами. Однако наличие серьезных сердечно-сосудистых осложнений указывает на присутствие дополнительных факторов повышенного сердечно-сосудистого риска, не получивших должной оценки. Так, пожилой возраст, наличие в анамнезе ранее перенесенного ишемического инсульта, АГ, ИБС, выраженный атеросклероз БЦА, СД, пароксизмальная ФП определили более высокий расчетный риск сердечно-сосудистых осложнений (ESRS), который впоследствии реализовался в развитии фатальных и нефатальных церебральных и кардиальных нарушений. Также, несмотря на общую высокую комплаентность, следует отметить конкретные недостатки амбулаторного ведения больных.

Известно, что одним из основных направлений вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших инсульт, является антигипертензивная терапия [5]. С учетом имеющихся результатов иссле-

дований показана предпочтительность применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в том числе в комбинации с ИАПФ или БРА, для снижения риска повторного инсульта, ИМ и сосудистой смерти [18—20]. Однако ИАПФ/БРА назначали только двум третям больных 1-й и 2-й группы, а недостаточное использование диуретиков ассоциировалось с достоверным ухудшением прогноза.

Другим стратегическим направлением вторичной профилактики является антитромботическая терапия, которая должна назначаться всем больным после ТИА или ишемического инсульта. Пациенты с кардиоэмболическим инсультом, развившимся на фоне ФП, искусственных клапанов сердца и ревматического митрального стеноза, нуждаются в длительной базисной пероральной антикоагулянтной терапии [5]. Препаратом выбора является варфарин (целевой диапазон МНО — от 2 до 3). В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирован высокий терапевтический эффект варфарина (Варфарин Никомед®) в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неревматической ФП [5, 21]. Достигнуто снижение относительного риска повторного инсульта на 68% и абсолютное снижение ежегодной частоты инсульта с 4,5 до 1,4%. В настоящее время современные рекомендации по проведению антитромботической терапии с целью профилактики тромбоэмболических осложнений и инсульта у больных с ФП дополнены возможностью использования дабигатрана этексилата, относящегося к классу прямых ингибиторов тромбина. Применение его в дозе 110 или 150 мг 2 раза в день [21, 22] значительно расширяет возможности антикоагулянтной терапии при непереносимости варфарина и невозможности контроля МНО.

В наблюдаемой когорте больных недостаточное применение пероральных антикоагулянтов могло привести к ухудшению кардиоваскулярного прогноза (1-я группа). Напротив, высокая приверженность антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП была сопряжена с отсутствием сосудистых осложнений (2-я группа).

При некардиоэмболическом инсульте обязательным условием эффективной вторичной профилактики является применение тромбоцитарных антиагрегантов [5, 23]. В качестве первоначальной терапии равноценно использование ацетилсалициловой кислоты (АСК), комбинации АСК с дипиридамолом медленного высвобождения (МВ) и клопидогрела. В повседневной практике для длительного регулярного приема оптимальной дозой АСК может считаться 75—150 мг, в том числе и в специально созданной лекарственной форме с добавлением гидроксида магния (Кардиомагнил®). В качестве альтернативы можно применять клопидогрел. Препарат хорошо переносится, имеет преимущество перед АСК при мультифокальном атеросклерозе, СД, незаменим при непереносимости АСК [23]. Комбинация АСК с дипиридамолом МВ по сравнению с АСК более эффективна после ишемического некардиоэмболического инсульта, однако побочные эффекты лечения дипиридамолом МВ (головная боль, головокружение) нередко являются причиной отказа от терапии.

Тем не менее, несмотря на осведомленность о необходимости постоянного антитромбоцитарного лечения и имеющийся выбор соответствующих средств, антиагреганты (преимущественно АСК) постоянно принимали 66% пациентов 1-й группы и 77% 2-й группы. В целом с учетом анти-

коагулянтов антитромботическая терапия осуществлялась только у 83% пациентов, перенесших впоследствии сердечно-сосудистые осложнения. Напротив, более высокая приверженность (96% больных 2-й группы) антитромботическому лечению была сопряжена с благоприятным прогнозом.

С каждым годом все более широкое применение в ангионеврологической практике получают статины. В настоящее время имеются данные о снижении не только церебральных, но и кардиальных осложнений на фоне длительного применения статинов после ишемического инсульта [24, 25]. Результаты исследования SPARCL позволяют рассматривать ишемический инсульт как самостоятельное показание к назначению статинов с целью профилактики повторного инсульта и всех сердечно-сосудистых осложнений [5, 23, 25]. К сожалению, пока не удается достичь широкого использования гиполипидемических средств в отечественной амбулаторной ангионеврологической практике, даже несмотря на рекомендации, которые врач дает пациенту при выписке из стационара. По результатам нашего наблюдения в 1-й группе статины постоянно принимали только 43% пациентов и ненамного больше — во 2-й группе. Вместе с тем в 1-й группе с учетом большего числа больных с ИБС, СД и выраженным атеросклерозом БЦА имелись более широкие показания к назначению статинов.

Еще одним из направлений вторичной профилактики ишемического инсульта являются реконструктивные сосудистые операции, выполняемые при выраженном стенозировании БЦА. Наряду с открытыми вмешательствами (каротидная эндартерэктомия) широкое применение получила транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием [5, 23]. Потенциальными кандидатами для выполнения реконструктивных операций на БЦА с учетом выраженности атеросклероза в представленной когорте больных могли считаться 32 и 23% пациентов 1-й и 2-й группы соответственно. Однако число выполненных вмешательств было крайне невелико.

И наконец, наличие ИБС и жизнеугрожающих желудочковых аритмий требует самостоятельной антиангинальной и антиаритмической терапии, направленной на улучше-

ние сердечно-сосудистого прогноза. Назначение амиодарона показано в качестве средства, уменьшающего риск ВСС при частой ЖЭ, а селективных бета-адреноблокаторов — для снижения риска коронарных осложнений при ИБС, особенно при постинфарктном кардиосклерозе [26, 27]. К сожалению, незначительное количество больных обеих групп с частой ЖЭ продолжили прием амиодарона, и не все пациенты 1-й группы, страдающие ИБС, получали бета-адреноблокаторы.

Заключение. Таким образом, приблизительно у 21% пациентов в среднем через 21 мес после ишемического инсульта развиваются сердечно-сосудистые нарушения, заканчивающиеся в трети случаев летальным исходом. К категории лиц с неблагоприятным сосудистым прогнозом можно отнести пациентов старше 60 лет, перенесших >1 ишемического инсульта, имеющих ИБС, ФП и характеризующихся более высоким расчетным риском сердечно-сосудистых нарушений по шкале ESRS. Представленная оценка базисного антигипертензивного, антитромботического, гиполипидемического, антиангинального и антиаритмического лечения свидетельствует о несовершенстве амбулаторной системы вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди больных, перенесших инсульт. Особенно недостаточным представляется применение препаратов, доказанно улучшающих сердечно-сосудистый прогноз: тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, ИАПФ или БРА, пероральных антикоагулянтов (при ФП), статинов, бета-адреноблокаторов и амиодарона (при желудочковых аритмиях). В недостаточной степени осуществляются превентивные реконструктивные вмешательства на БЦА. Крайне незначительное число больных прекратили курение. Оптимизация постинсультного прогноза требует, чтобы всех пациентов, особенно с очень высоким риском, как можно раньше информировали об обязательности модификации образа жизни, непрерывного бессрочного многокомпонентного лечения, о негативных последствиях невыполнения рекомендаций. Необходима просветительская работа с родственниками. Отдельным важнейшим стратегическим направлением должен стать императивный перманентный контроль за соблюдением медицинских назначений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной., М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2009; 288 с.
2. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Пер. с англ. Под ред. А.А. Скоромца и В.А. Сорокоумова. СПб.: Политехника, 1998; 629 с.
3. Dhamoon M.S., Tai W., Boden-Albala B. et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1752—8.
4. Hackman D.G., Spence J.D. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke. A quantitative modeling study. *Stroke* 2007;38:1881—5.
5. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227—76.
6. Palnum R.H., Mehnert F., Andersen G. et al. Use of secondary medical prophylaxis and clinical outcome among patients with ischemic stroke. A nationwide follow-up study. *Stroke* 2012;43:802—7.
7. Saposnik G., Goodman S.G., Leiter L.A. et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke* 2009;40:1417—24.
8. Carter A.M., Catto A.J., Mansfield M.W. et al. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1873—80.
9. Weimar Ch., Benemann J., Michalski D. et al. Prediction of recurrent stroke and vascular death in patients with transient ischemic attack or nondisabling stroke. *Stroke* 2010;41:487—93.
10. Weimar Ch., Diener H-Ch., Alberts M.J. et al. The Essen Stroke Risk Score predicts recurrent cardiovascular events (ESRS). *Stroke* 2009;40:350—4.
11. Рябова В.С. Отдаленные последствия мозгового инсульта (по материалам регистра). *Журн невропатол и психиатр* 1986;4:532—6.
12. Харакоз О.А., Канорский С.Н., Чирва Н.Н. и др. Отдаленная выживаемость больных, перенесших инсульт, и проблема контроля факторов сердечно-сосудистого риска (по данным регистра инсульта в Краснодаре). *Журн неврол и психиатр Инсульт* 2004;10:66—72.
13. Парфенов В.А., Гурак С.В. Повторный ишемический инсульт и его профилактика у больных с артериальной гипертонией. *Журн неврол и психиатр. Инсульт* 2005;14:3—7.
14. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. *Неврол журн* 2011;1:42—6.
15. Asberg S., Henriksson K.M., Farahmand B. et al. Ischemic stroke and secondary prevention

- in clinical practice. *Stroke* 2010;41:1338—42.
16. Wei J.W., Wang Ji-G., Huang Y. et al. Secondary prevention of ischemic stroke in urban China. *Stroke* 2010;41:967—74.
17. Glader E.-L., Sjolander M., Eriksson M. et al. Persistent use of secondary prevention drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010;41:397—401.
18. PATS Collaborating Group. Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study: a preliminary result. *Chin Med J* 1995;108:710—7.
19. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033—41.
20. Schrader J.S., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218—26.
21. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. Рац фармаког в кардиол 2011(Прил.);4:3—80.
22. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl.):7S—47S.
23. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457—507.
24. Afilalo J., Duque G., Steele R. et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37—45.
25. Amarenko P., Bogouslavsky J., Callahan A. 3rd et al. For the SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549—559.
26. Руководство по нарушениям ритма сердца. Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 416 с.
27. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;6 (Прил. 2);3—64.

И.Е. Каленова¹, И.А. Шаринова¹, О.А. Шевелев², А.В. Бутров²

¹Больница №1 УДП, ²Российский университет дружбы народов, Москва

Опыт применения терапевтической гипотермии в лечении ишемического инсульта

Терапевтическая гипотермия (ТГ) — важный компонент комплексной терапии неотложных состояний. Описаны эффекты ТГ, направленной на защиту ЦНС у пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии.

Пациенты и методы. *Краниocereбральная гипотермия (КЦГ) проведена 25 пациентам (18 мужчин и 7 женщин в возрасте 53—82 лет) в остром периоде (первые 72 ч) ишемического инсульта, подтвержденного данными компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Для КЦГ использовали отечественный аппарат АТГ-01, позволяющий длительно поддерживать температуру области скальпа на уровне $+3 \pm 2$ °C. У 18 пациентов проведен 1 сеанс КЦГ и у 7 — 3 сеанса, длительность процедуры — от 4 до 24 ч.*

Результаты исследования. *Отмечены регресс неврологического дефицита, по-видимому, вследствие уменьшения отека мозга, снижения внутричерепного давления, улучшение кровотока в магистральных сосудах пораженного полушария, что косвенно свидетельствует об улучшении кровоснабжения области «полутени» и уменьшении объема повреждения. В целом снижение температуры мозга способно ограничить развитие всех основных патогенетических механизмов повреждения нейронов при ишемии головного мозга.*

Указано, что для доказательства эффективности КЦГ при ишемическом инсульте требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: *терапевтическая гипотермия, краниocereбральная гипотермия, ишемический инсульт.*

Контакты: *Олег Алексеевич Шевелев shevelev_o@mail.ru*

Experience with therapeutic hypothermia in the treatment of ischemic stroke

I.E. Kalenova¹, I.A. Sharinova¹, O.A. Shevelev², A.V. Butrov²

¹Hospital One, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, ²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Therapeutic hypothermia (TH) is an important component of therapy for acute conditions. The effects of TH aimed at protecting the central nervous system in critically ill patients.

Patients and methods. *Craniocerebral hypothermia (CCH) was carried out in 25 patients (18 men and 7 women aged 53—82 years) in the acute period (first 72 hours) of ischemic stroke verified by brain computed tomography or magnetic resonance imaging. An ATG-01 Russian apparatus was used for CCH, which can long maintain scalp temperature at $+3 \pm 2$ °C.*

Results. *There was regression of neurological deficit apparently due to reduced brain edema, lowered intracranial pressure, as well as blood flow improvement in the great vessels of the affected hemisphere, which was indirectly suggestive of better blood supply to the penumbral area and decreased lesion volume. By and large, lower brain temperature is able to restrict the development of all basic pathogenetic mechanisms of neuronal damage in cerebral ischemia. It is stated that further investigations are required to prove the efficiency of CCH.*

Key words: *therapeutic hypothermia, craniocerebral hypothermia, ischemic stroke.*

Contact: *Oleg Alekseyevich Shevelev shevelev_o@mail.ru*

В середине XX в. сформировались методы гибернации*, или терапевтической гипотермии (ТГ), направленные на защиту ЦНС у пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии. Основой для разработки этих методов послужили классические работы Н. Laborit, Р. Huguenard, В.А. Неговского, Е.Н. Мешалкина, В.И. Угрюмова и их последователей [1–3].

В качестве ведущего механизма положительного эффекта ТГ при ишемии головного мозга рассматривали развивающиеся по мере снижения температуры угнетение метаболизма, уменьшение потребления нейронами кислорода (на 5–7% при снижении температуры на 1 °С) и отека мозга [4].

Период увлечения гибернотерапией в западной медицине завершился в 70-х годах прошлого столетия в связи с большим числом тяжелых осложнений. Снижение температуры тела ниже +32 °С приводило к нарастающему уменьшению сердечного выброса, падению АД, нарушениям ритма вплоть до асистолии. Также прогрессирующе нарастали электролитные нарушения и расстройства кислотно-основного состояния, угнеталась функция почек и печени, повышался риск гнойно-септических осложнений [2, 5, 6].

В СССР ТГ широко применяли в кардиохирургии и при черепно-мозговой травме до конца 80-х годов XX в. [7]. Позднее фактически единственным центром, в котором использовали ТГ, оставался НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина. Там была продемонстрирована возможность относительно безопасного тотального прекращения кровообращения до 60 мин [8].

Первое десятилетие XXI в. справедливо можно назвать периодом ренессанса ТГ, и это связано с признанием того, что пока не созданы эффективные средства фармакологической нейропротекции.

В настоящее время ТГ выделена в качестве важного компонента комплексной терапии неотложных состояний в Рекомендательном протоколе по ведению больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами (V съезд нейрохирургов, 2009) и при сердечно-легочной реанимации (American Heart Association, 2010). В методических рекомендациях Европейского совета по реанимации (Reanimation, 2010) указано, что гипотермия оказывает нейропротекторное действие и улучшает исходы после периода глобальной церебральной ишемии-гипоксии.

Официальные рекомендации подразумевают индукцию мягкой общей ТГ не ниже +32 °С путем отведения тепла от покровов тела большой площади, охлаждения крови при помощи внутривенных теплообменных катетеров и «ледяных» инфузий [11].

Более 30 лет назад в СССР были разработаны и успешно применялись аппараты «Холод-2Ф» и «Флюидкраниотерм», позволяющие индуцировать локальную краниocereбральную гипотермию (КЦГ) путем охлаждения поверхности волосистой части головы. Отечественный опыт применения КЦГ продемонстрировал ее эффективность при черепно-мозговой травме [1, 3], а также при асфиксии и родовой травме новорожденных [10]. Тем не менее большинство специалистов отдают предпочтение общей ТГ, полагая, что снизить температуру в объеме головного мозга можно, только снизив температуру крови.

В то же время известно, что температура в головном мозге гетерогенна [11]. В области травмы и асфиксии мозга температура нейронов повышается на 1,5 °С и более [12]. Кровоток должен обеспечить отведение избытка теплоты от «перегретых» участков мозга. Однако развитие отека и угнетение кровообращения в области поражения может уменьшить эффективность теплоотведения. В этих условиях и при допустимом уровне снижения температуры тела не ниже +32 °С гипотермия мозга может оказаться недостаточной. Отметим, что при транскраниальном отведении тепла было показано снижение температуры коры головного мозга методом радиотермометрии и при измерении температуры в наружном слуховом проходе [13].

В 2011 г. был разработан отечественный аппарат терапевтической гипотермии АТГ-01, позволяющий индуцировать КЦГ путем охлаждения краниальной части головы с помощью специальных шлемов (РУ Росздравнадзора № ФСР 2011/11788 от 29.08.2011). К особенностям аппарата следует отнести возможность регулирования интенсивности теплоотведения в широких пределах, что не предусмотрено в импортных аналогах.

Пациенты и методы. КЦГ провели 25 пациентам (18 мужчин и 7 женщин в возрасте от 53 до 82 лет, средний возраст — 70,6 года) в остром периоде (первые 72 ч) ишемического инсульта, подтвержденного данными компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга. Ишемический инсульт развился у 11 пациентов в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА), у 9 — в бассейне левой СМА, у 4 — в вертебробазилярной системе.

Критерием исключения являлась брадикардия (частота сердечных сокращений <50 уд/мин). Проводили оценку неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). В исследовании были включены пациенты со средней тяжестью неврологических нарушений (6–18 баллов по NIHSS), исходный уровень неврологического дефицита составил $11,3 \pm 0,26$ балла. Все пациенты получали стандартную терапию, седативные средства не использовались. Оценивали параметры кровотока в СМА методом транскраниальной доплерографии (ТКД). Рассчитывали уровень внутричерепного давления (ВЧД) по формуле J. Klingelhofe.

Для КЦГ использовали отечественный аппарат АТГ-01 (рис. 1), позволяющий длительно поддерживать температуру области скальпа на уровне $+3 \pm 2$ °С. На голову пациента одевали шлем-криоаппликатор, а поверх него — термоизолирующий шлем, позволяющий плотно фиксировать криоаппликатор к поверхности головы и избегать внешних теплопритоков. В функциональном отверстии криоаппликатора размещали термодатчик. С помощью второго термодатчика регистрировали температуру в наружном слуховом проходе. Управление режимами теплоотведения осуществлялось автоматически по данным термомониторинга. Мониторировали температуру в области теплоотведения, наружном слуховом проходе, регистрировали базальную температуру.

Проведено от 1 (18 пациентам) до 3 (7 пациентам) сеансов КЦГ длительностью от 4 до 24 ч. У 20 больных КЦГ выполнена в первые 48 ч после развития инсульта, у 5 — через 48–72 ч.

* Гибернация (англ. Hibernation) — бездействие, зимняя спячка, состояние физиологического торможения обмена веществ и регуляторных процессов, достигаемое применением нейровегетативных блокад и общего охлаждения организма.



Рис. 1. Аппарат ТГ в отделении острых нарушений мозгового кровообращения

Результаты исследования. На фоне лечения (один или несколько сеансов КЦГ) неврологический дефицит снизился в среднем на $6,8 \pm 0,1$ балла ($p < 0,01$). В дальнейшем ни у одного пациента не отмечалось нарастания неврологических нарушений. У 20 пациентов, у которых КЦГ проводили в первые 48 ч после возникновения инсульта, неврологический дефицит уменьшился с $11,1 \pm 0,12$ до $5,8 \pm 0,98$ балла ($p < 0,01$). У 5 пациентов, у которых КЦГ выполнена через 48–72 ч после развития инсульта, неврологический дефицит снизился с $11,7 \pm 1,4$ до $10,3 \pm 2,75$ балла ($p > 0,1$; рис. 2).

У пациентов, которым КЦГ проведена в первые 48 ч после начала заболевания, по данным ТКД после КЦГ установлено увеличение пиковой систолической скорости кровотока в СМА на 69% ($23,88 \pm 9,1$ см/с) и средней скорости кровотока в СМА на 59% ($14,06 \pm 4,1$ см/с) в заинтересованном полушарии. ВЧД снизилось в среднем на 31%, статистически значимыми различия были только у 5 пациентов с исходно высоким ВЧД (> 50 мм рт. ст.). Показатели системного АД при КЦГ практически не изменялись.

У пациентов с исходно нормальной базальной температурой температура в слуховом проходе через 4 ч после начала охлаждения снижалась до $+35$ – 33 °С. Более длительные процедуры приводили к снижению аурикулярной температуры до $+30$ °С, которая удерживалась на этом уровне при 12–24-часовых процедурах непрерывного охлаждения головы. Средний градиент базальной температуры и температуры в слуховом проходе составлял $2,6$ °С.

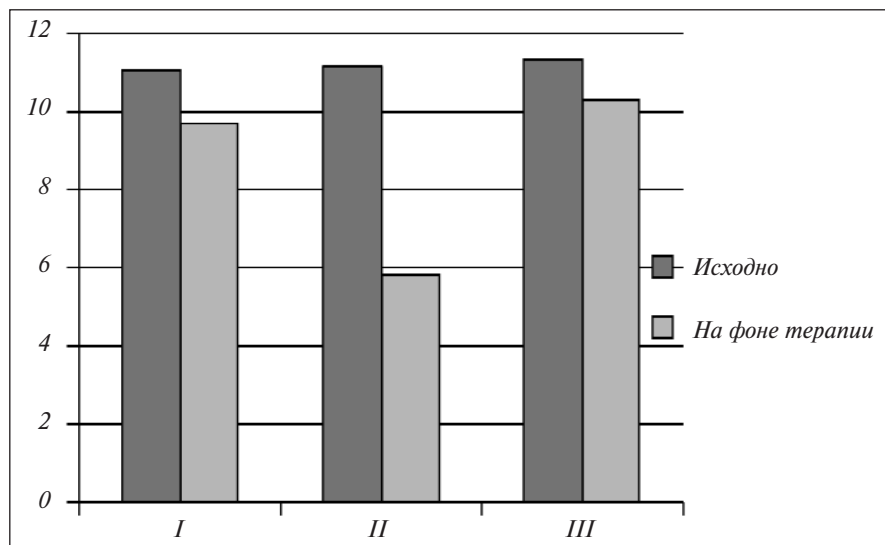


Рис. 2. Динамика неврологического дефицита под влиянием локальной КЦГ. I — контроль; II — до 48 ч и III — от 48 до 72 ч с момента развития инсульта

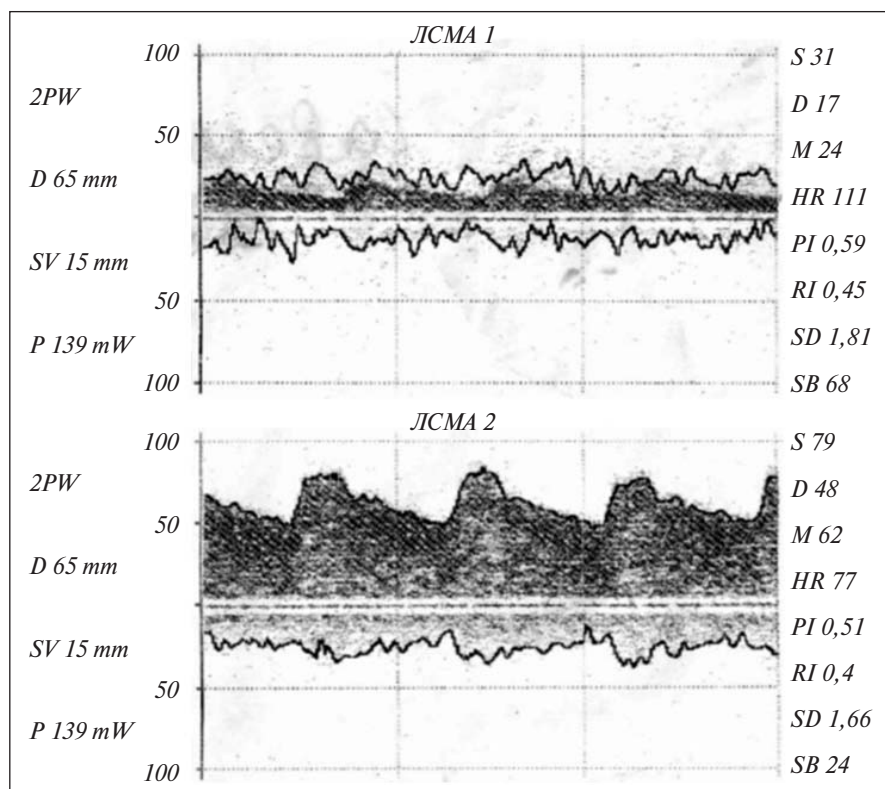


Рис. 3. ТКД кровотока в левой СМА до (верхняя кривая) и после (нижняя кривая) локальной КЦГ

У 12 пациентов течение острейшего периода ишемического инсульта сопровождалось повышением базальной температуры до $+38$ – 40 °С, при этом аурикулярная температура всегда была на $0,5$ – 1 °С выше. Выполнение КЦГ в течение 4–6 ч позволило достичь обратного градиента температуры (аурикулярная температура ниже базальной на 2 – 3 °С).

В качестве примера эффективного использования КЦГ приводим следующее клиническое наблюдение.

Больной, 55 лет, диагноз: ишемический инсульт в бассейне правой СМА по кардиоэмболическому типу. Гипертоническая болезнь III стадии. ИБС. Постоянная форма мерцательной аритмии. Тромбоз задних большеберцовых вен левой голени. Двусторонняя нижнедолевая пневмония. Состояние при поступлении тяжелое, сознание нарушено (оглушение). Неврологический дефицит: установка взора вправо, центральный парез мышц лица слева, грубая дизартрия, центральный парез языка влево, левосторонняя центральная гемиплегия. Тяжесть инсульта — 22 балла по NIHSS. Исходная базальная температура +39,2°C, исходная температура в слуховом проходе +39,7°C.

На фоне лечения, включая КЦГ, в течение суток отмечались нарастание уровня бодрствования и мышечной силы в правых конечностях, уменьшение степени выраженности дизартрии, уменьшение выраженности неврологического дефицита до 11 баллов. По данным ТКД перед КЦГ кровоток в правой СМА не визуализировался, через 3 ч (на фоне КЦГ) отмечалось появление минимального кровотока, через 8 ч пиковая систолическая скорость кровотока в СМА достигла 40 см/с (рис. 3). Базальная температура после проведения КЦГ +37,2°C, аурикулярная — +34,1°C.

Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют положительный опыт применения КЦГ в остром периоде ишемического инсульта. Регресс неврологического дефицита, по-видимому, является следствием уменьшения отека мозга, снижения ВЧД, что влечет за собой улучшение кровотока в магистральных сосудах на стороне поражения, косвенно свидетельствуя об улучшении кровоснабжения области «полутени» и уменьшении объема повреждения. Результаты можно аргументировать известными данными, полученными в экспериментальных исследованиях при воспроизведении общей гипотермии на моделях ишемии и травмы головного мозга. Гипотермия мозга по мере нарастания способствует торможению выброса глутамата, угнетению образования и взаимодействия сигнальных молекул, апоптоза и оксидативного стресса, лежащих в основе эффектов эксайтотоксичности. Снижение температуры может уменьшать

ВЧД и объем повреждения аксонов, улучшать аксональный транспорт и микроциркуляцию, повышать устойчивость к вторичным повреждениям при черепно-мозговой травме, уменьшать объем потери мозговой ткани и гибели нейронов при повреждении мозга, ускорять восстановление АТФ при реперфузии [6, 14—19]. Снижение температуры головного мозга способно ограничить развитие основных патогенетических механизмов повреждения нейронов при ишемии.

Существенно, что использованная нами методика КЦГ выгодно отличается от известных методик воспроизведения общей гипотермии. Методика КЦГ не требует седативных средств и дополнительной коррекции терморегуляции, проста в исполнении и не вызывает развития общей гипотермии ниже +35°C. Указанные параметры КЦГ отвечают отечественным и зарубежным рекомендациям по использованию ТГ. В методических рекомендациях по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (2010) отмечено, что клинически значимого влияния общей ТГ на результат терапии не было продемонстрировано [20], хотя указания на перспективность применения именно КЦГ при ишемии мозга имеются [21].

В нашем исследовании не отмечено осложнений или побочных эффектов при применении КЦГ на протяжении всего периода госпитализации пациентов. Определенным ограничением исследования служит то, что установленное снижение температуры в слуховом проходе не позволяет доказать развитие гипотермии головного мозга, оценить ее равномерность и глубину. Кроме того, необходимо оценить особенности влияния КЦГ на церебральный кровоток и метаболизм, без чего невозможно доказательно обсуждать механизмы снижения ВЧД, степень и характер влияния методики на основные механизмы повреждения нейронов при ишемии.

Безусловно, представленные данные требуют дальнейшего изучения и проведения контролируемого рандомизированного исследования для доказательства эффективности КЦГ при ишемическом инсульте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буков В.А. Холод и организм. Вопросы общего глубокого охлаждения животных и человека. Л., 1964;216.
2. Неговский В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия. М.: Медгиз, 1960;302.
3. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга. Под ред. В.М. Угрюмова. М.: Медицина, 1974;318.
4. Bigelow W.G., Lindsay W.K. Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery. Ann Surg 1950;132(5):849—66.
5. Лабори А., Погенар П. Гибриотерапия в медицинской практике. М., 1956; 281.
6. Lyden P.D., Krieger D., Yenari M. et al. Therapeutic hypothermia for acute stroke. Int J Stroke 2006;1(1):9—19.
7. Литасова Е.Е., Власов Ю.А., Окунева Г.Н. и др. Клиническая физиология искусственной гипотермии. Под ред. Е.Н. Мешалкина. Новосибирск: Наука, 1997;564
8. Литасов Е.Е., Ломиворотов В.М., Постнов В.Г. Бесперфузионная углубленная гипотермическая защита. Под ред. Е.Н. Мешалкина. Новосибирск: Наука, 1988;206 с.
9. Ломиворотов В.М., Чернявский А.М., Князькова Т.А. и др. Ретроградная перфузия головного мозга как компонент противоишемической защиты мозга при реконструктивных операциях на дуге аорты. Патол кровообр кардиохир 2010;1:44—9.
10. Копшев С.Н. Краниocereбральная гипотермия в акушерстве. М.: Медицина, 1985;184.
11. Шевелев И.А., Кузнецова Г.Д., Цыкалов Е.Н. Термоэнцефалоскопия. М.: Наука, 1989;224.
12. Шульман Х.М., Ягудин Р.И. Электротермический способ локализации очагов размножения головного мозга. Докл. 4-го Всесоюзного съезда нейрохир. М., 1988;103—5.
13. Колесов С.Н., Лихтерман Л.Б. Функциональное нейротеплодирирование (диагностика, прогноз, контроль лечения) при неврологической и нейрохирургической патологии. Тепловедение в медицине. Сб. тр. всес. конф. Ч. 1. Л.: ГОИ, 1990;91—5.
14. Kees H., Polderman K. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluids. Crit Care Med 2005;33(12):2744—51.
15. Mirto N., Prandini E. Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation. Arquivos Neuropsiquiatr 2005;63(3b):18—24.
16. Laxorthe G., Campan L. Hypothermia in the Treatment of Craniocerebral Traumatism. J Neurosurg 1958;15:162.
17. Thomas M. Hemmen Cooling therapy in stroke. J Neurotrauma 2009;26(3):387—91.
18. Povlishock J.T., Enoch P.W. Clinical Monitoring. Int Anesthesiol Clin 1996;34(3):23—30.
19. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. NEJM 2002;364(8):549—556.
20. Correa M., Silva M., Veloso M. Cooling therapy for acute stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
21. Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии. М., 2006; 231.

Е.В. Железнова, И.Л. Медведев, В.В. Калинин

*Отделение экзогенно-органических расстройств и эпилепсии
ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития РФ*

Влияние противозепилептической терапии на течение аффективных расстройств при эпилепсии у женщин

Проведен анализ влияния противозепилептических препаратов (ПЭП) на аффективные расстройства у женщин с эпилепсией. Обследована 101 пациентка репродуктивного возраста, страдающая эпилепсией с депрессивным и эмоционально-лабильным расстройством. Принимали 1 ПЭП 32 (31,7%) женщины, 2 ПЭП — 64 (63,4%), не принимали ПЭП 5 (4,9%) пациенток. Показан более благоприятный профиль психотропных эффектов препаратов новой генерации по сравнению с традиционными ПЭП. Описаны позитивные психотропные эффекты ламотриджина при терапии эпилепсии у женщин с аффективными расстройствами.

Ключевые слова: аффективные расстройства, депрессия, эпилепсия, женщины репродуктивного возраста, противозепилептическая терапия.

Контакты: Елена Валерьевна Железнова e_zheleznova@mail.ru

Impact of antiepileptic therapy on the course of affective disorders in women with epilepsy

E.V. Zhelenova, I.L. Medvedev, V.V. Kalinin

Department of Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

The impact of antiepileptic drugs (AEDs) on affective disorders was analyzed in women with epilepsy. One hundred and one reproductive-aged epileptic patients with depressive and emotionally labile disorders were examined. Thirty-two (31.7%) and 64 (63.4%) took one and two AEDs, respectively; 5 (4.9%) patients did not take. New-generation AEDs were shown to have a more favorable profile of psychotropic effects than traditional ones. The positive psychotropic effects of lamotrigine in treating epilepsy in women with affective disorders are described.

Key words: affective disorders, depression, epilepsy, reproductive-aged women, antiepileptic therapy.

Contact: Elena Valeryevna Zheleznova e_zheleznova@mail.ru

Проблема влияния противозепилептических препаратов (ПЭП) на психические функции наиболее активно обсуждается в последние два десятилетия. Это связано с появлением новой генерации ПЭП, имеющих менее выраженное побочное действие на психические процессы. В связи с этим применение ПЭП старого поколения, в том числе фенобарбитала, несмотря на высокую эффективность, имеет ограничения, что обусловлено его выраженным депрессогенным эффектом и способностью ухудшать интеллектуально-мнестические функции.

Основные требования к ПЭП — высокая эффективность и безопасность. Одним из основных условий при создании новых ПЭП является минимизация нежелательного влияния как на соматическую, так и на психическую сферу [1].

Вместе с тем не все новые препараты отвечают этим требованиям. Модель Т.А. Ketter и соавт. [2], характеризующая зависимость психотропных эффектов ПЭП от ГАМК- или антиглутаматергического механизма действия, дает возможность предсказать влияние препаратов на аффективную сферу больных эпилепсией. В ряде исследований показана неодинаковая частота формирования депрессии при терапии эпилепсии различными препаратами [3, 4].

Препараты, усиливающие ГАМК-ергическую активность, взаимодействуя с постсинаптическими GABA(A)-рецепторами, вызывают седативный, анксиолитический и депрессогенный эффект. К препаратам этой группы относят-

ся бензодиазепины, барбитураты, вальпроаты, габапентин, вигабатрин, тиагабин, прегабалин.

Препараты с антиглутаматергическим механизмом действия — фелбамат и ламотриджин. Они обладают анксиогенным и антидепрессивным эффектом. Для топирамата и леветирацетама характерны как ГАМК-, так и антиглутаматергические свойства.

В соответствии с этой моделью положительный эффект у больных эпилепсией с симптомами бессонницы, ажитации, тревоги, снижением массы тела и ускорением мыслей достигается при применении препаратов с «седативным» эффектом, обусловленным ГАМК-ергическим механизмом действия. При преобладании явлений гиперсомнии, усталости, апатии, депрессии, напротив, показаны препараты «активирующего» действия с антиглутаматергической активностью [2]. Кроме того, ряд ПЭП (карбамазепин, вальпроат, ламотриджин) широко используются как нормотимики, стабилизаторы настроения при расстройствах аффективного спектра [5, 6].

Монотерапия остается идеальным стандартом лечения эпилепсии. Вместе с тем в случаях особой резистентности больных возможна и рациональная политерапия, но при применении 2 и более ПЭП возрастает риск суммации нежелательных эффектов, что приводит к более частому развитию и утяжелению течения депрессивных расстройств [7, 8].

Таблица 1. ПЭП, которые получали пациентки с эпилепсией в виде моно- и политерапии

Препарат	Средняя доза, мг	Диапазон доз, мг	Количество больных
ВПр	910,23±364,18	150—1500	44 (43,6)
КБЗ	738,57±312,03	100—1200	35 (34,7)
ЛМТ	206,25±109,16	25—450	24 (23,8)
ТПМ	137,96±86,43	50—400	27 (26,7)
БРБ	105,77±52,20	25—200	13 (12,9)
КЛН	2,35±0,96	1—4	17 (16,8)
ОКЗ	1031,25±490,58	300—1800	8 (7,9)

Примечание. В скобках — процент больных. Здесь и в табл. 2: ВПр — вальпроаты, КБЗ — карбамазепины, ЛМТ — ламотриджин, ТПМ — топирамат, БРБ — барбитураты, КЛН — клоназепам, ОКЗ — окскарбазепин.

С приемом ПЭП сопряжена и проблема ремиссии при эпилепсии. Известно, что после купирования приступов эпилепсии, в том числе по вторично реактивным механизмам, могут развиваться аффективные расстройства.

Цель исследования — изучение влияния различных ПЭП на течение аффективных (депрессивных и эмоционально-лабильных) расстройств у больных эпилепсией. Это тем более важно, что существуют неоднозначные и даже противоречивые представления о влиянии этих препаратов на картину аффективных расстройств при эпилепсии.

Пациенты и методы. В исследование включена 101 женщина репродуктивного возраста с эпилепсией с сопутствующими аффективными (депрессивными и эмоционально-лабильными) расстройствами.

Психопатологическую квалификацию психических нарушений при эпилепсии у женщин проводили по диагностическим критериям МКБ-10. Психические нарушения рассматривались в рубриках: F06.362 — органическое непсихотическое депрессивное расстройство в связи с эпилепсией — 66 (65,3%) женщин и F06.62 — органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство в связи с эпилепсией — 35 (34,7%).

В группе больных с депрессией выделены 3 основных ее варианта в зависимости от ведущего аффекта: тоскливая; тревожная; со смешанным аффектом. В исследовании преобладали больные с депрессией легкой и умеренной степени тяжести.

В ходе исследования у большинства женщин (84, или 83,2%) диагностирована парциальная (фокальная) форма эпилепсии, преимущественно с лобной и височной локализацией очага.

Для оценки симптомов психических расстройств и эмоционального состояния применяли следующие клинические шкалы: 1) госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [9]; 2) шкалу Цунга для самооценки тревоги (Zung Anxiety Rating Scale — ZARS) [10]; 3) шкалу самооценки для выявления личностно-психопатологических расстройств (Symptom check list — SCL-90) [11, 12].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты исследования. В исследовании больные получали ПЭП как старой, так и новой генерации в виде мо-

но- или политерапии в стабильном режиме не менее 6 мес.

В табл. 1 представлен спектр ПЭП, которые получали наши пациентки.

При невыборочном анализе терапии установлено, что наиболее часто назначались вальпроаты и карбамазепины, что отражает общую тенденцию терапии эпилепсии, характеризующуюся широким применением традиционных ПЭП как средств первой очереди лечения таких больных (см. табл. 1).

Принимали 1 ПЭП 32 (31,7%) женщины, 2 ПЭП 64 (63,4%), не принимали ПЭП 5 (4,9%) пациенток.

При сравнении двух групп больных, принимавших 1 или 2 ПЭП, статистически значимых различий по

психопатологическим показателям не выявлено.

У женщин, леченных окскарбазепином, были менее выражены обсессивно-компульсивные переживания ($p=0,023$) по шкале SCL-90. У пациенток, принимавших барбитураты, был более высоким показатель фобии по шкале SCL-90 — $8,54\pm 5,11$, у остальных больных он составил $4,81\pm 4,40$ ($p=0,014$).

В группе больных, получавших монотерапию топираматом или топирамат в комбинации с другими ПЭП, отмечались более низкие значения по суммарной оценке шкалы SCL-90 — $58,82\pm 39,10$, у остальных пациенток — $87,87\pm 52,76$ ($p=0,009$).

Среди больных с депрессией 1 ПЭП получали 20 (30,3%), 2 ПЭП — 41 (62,1%), тогда как не принимали ПЭП 5 (7,6%) женщин. Статистически значимых различий по показателям шкал самооценки в группе больных, принимавших 1 или несколько препаратов, не отмечено.

У больных, получавших барбитураты, наблюдались большая выраженность фобии ($p=0,046$) по шкале SCL-90, а также тенденция к более высоким показателям депрессии по шкале SCL-90, тревоги по шкалам HADS и SCL-90, агрессивности по шкале SCL-90. В то же время суточная доза барбитуратов положительно коррелировала с показателями депрессии ($r=0,24$, $p<0,05$), фобии ($r=0,26$, $p<0,05$) по шкале SCL-90 и тревоги по шкале HADS ($r=0,25$, $p<0,05$).

У больных, принимавших топирамат, отмечалась меньшая выраженность симптомов по шкале депрессии ($p=0,027$) и агрессивности по шкале SCL-90 ($p=0,038$). Выявлено, что вероятность развития депрессии при приеме топирамата возрастает при быстром титровании дозы, чего следует избегать.

У больных, принимавших окскарбазепин, отмечались меньшая выраженность обсессивно-компульсивных симптомов ($p=0,009$) и фобий ($p=0,043$) по шкале SCL-90. В то же время доза карбамазепина положительно коррелировала с показателем обсессивности-компульсивности по шкале SCL-90 ($r=0,32$, $p<0,05$), а суточная доза окскарбазепина отрицательно коррелировала с тем же показателем ($r=-0,32$, $p<0,01$), а также с показателем фобии ($r=-0,25$, $p<0,05$).

У больных с тревожной депрессией прослеживалась связь дозы барбитуратов с уровнем фобии по шкале SCL-90 ($r=0,39$, $p<0,05$). Доза ламотриджина отрицательно коррелировала с уровнем фобии по шкале SCL-90 ($r=-0,32$, $p<0,05$).

лировала практически со всеми показателями шкал. На фоне приема ламотриджина наблюдалась тенденция к снижению уровня фобий, obsессий, депрессии, тревоги, агрессии и психотицизма и параноидных симптомов по шкале SCL-90. Вместе с тем статистически значимой была отрицательная корреляция дозы ламотриджина с показателем тревоги по шкале ZARS ($r=-0,39$, $p<0,05$).

Отмечена положительная связь дозы клоназепама с выраженностью параноидных симптомов по шкале SCL-90 ($r=0,39$, $p<0,05$). Доза карбамазепина положительно коррелировала с obsессивно-компульсивными переживаниями ($r=0,50$, $p<0,01$) и трудностью социальных контактов по шкале SCL-90 ($r=0,39$, $p<0,05$), а также с показателем тревоги по шкале ZARS ($r=0,40$, $p<0,05$). Имелась отрицательная корреляция дозы окскарбазепина с выраженностью obsессивно-компульсивных симптомов по шкале SCL-90 ($r=-0,43$, $p<0,05$).

При тоскливой депрессии установлена положительная связь дозы барбитуратов с уровнем тревоги и депрессии по шкале HADS ($r=0,40$, $r=0,44$ соответственно, $p<0,05$). Доза топирамата отрицательно коррелировала с показателями депрессии, агрессии и параноидными симптомами по шкале SCL-90 ($r=-0,37$, $r=-0,38$, $r=-0,37$ соответственно, $p<0,05$). При тоскливой депрессии антидепрессивным свойством обладал топирамат, тогда как барбитураты способствовали формированию более глубокого уровня тревоги и депрессии.

Анализ уровня гормонов у женщин с тоскливой депрессией, принимавших различные ПЭП, показал, что доза барбитуратов отрицательно коррелировала с уровнем прогестерона на 5–7-й день менструального цикла ($r=-0,56$, $p<0,05$).

У больных с умеренной депрессией отмечена отрицательная связь дозы окскарбазепина с obsессивными и компульсивными симптомами ($r=-0,47$, $p<0,01$), трудностью социальных контактов ($r=-0,33$, $p<0,05$), депрессий ($r=-0,34$, $p<0,05$), тревогой ($r=-0,37$, $p<0,05$), фобиями ($r=-0,38$, $p<0,05$), параноидными симптомами ($r=-0,36$, $p<0,05$), психотицизмом ($r=-0,40$, $p<0,01$) по шкале SCL-90, тревогой по шкале HADS ($r=-0,36$, $p<0,05$). Обнаружена также положительная связь между дозой карбамазепина и уровнем obsессивности-компульсивности по шкале SCL-90 ($r=0,42$, $p<0,01$).

У больных с легкой депрессией доза топирамата отрицательно коррелировала с показателем депрессии по шкале SCL-90 ($r=-0,45$, $p<0,05$).

Таким образом, при приеме окскарбазепина как при тревожной, так и при тоскливой депрессии имелись менее выраженные депрессивные и тревожные симптомы, а также obsессивно-компульсивные переживания и повышение уровня социальных контактов.

Среди больных с эмоционально-лабильным расстройством 1 ПЭП получали 12 (34,3%), 2 ПЭП — 23 (65,7%). У этих пациенток суточная доза вальпроатов положительно коррелировала с показателем фобии по шкале SCL-90 ($r=0,52$, $p<0,05$), а доза топирамата — отрицательно с тревогой, определяемой по той же шкале ($r=-0,36$, $p<0,05$). У больных этой группы корреляции между дозой ПЭП и психопатологическими симптомами не установлено.

ПЭП новой генерации имели более благоприятный профиль психотропных эффектов по сравнению с традиционными (табл. 2).

Обсуждение. Результаты исследования показали, что влияние ПЭП на формирование тревожно-депрессивных

симптомов у женщин, страдающих эпилепсией, неоднородно. ПЭП новой генерации оказывают благоприятное влияние как на аффективную симптоматику (депрессия и тревога), так и на проявления фобий, навязчивостей, агрессивности и даже параноидные и психотические симптомы. Можно говорить о сходстве психотропных эффектов ламотриджина, топирамата и окскарбазепина.

Напротив, применение препаратов старой генерации не приводило к подобным эффектам и даже усиливало депрессивно-тревожные, фобические и параноидные симптомы, что особенно отчетливо видно на примере барбитуратов. На их фоне нарастали симптомы как тоскливой, так и тревожной депрессии, фобических переживаний, агрессивности и явления параноидного круга. При увеличении суточной дозы барбитуратов усиливалась выраженность всех этих симптомов.

Наши данные полностью подтверждают известные депрессогенные свойства барбитуратов, доказанные в многочисленных российских и международных исследованиях. В связи с этим результаты проведенного нами исследования женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией с аффективными расстройствами, расширяют представления о неблагоприятном влиянии барбитуратов на эмоциональную сферу в случае уже диагностированного аффективного расстройства и позволяют считать их прием фактором риска не только развития, но и утяжеления депрессий.

Следует отметить также известное негативное влияние барбитуратов на когнитивные функции — от легких нарушений до выраженного когнитивного дефекта. Указанные симптомы встречаются и у больных эпилепсией в рамках депрессии. При эпилепсии часто развиваются когнитивные нарушения, которые могут маскировать аффективные расстройства. Так, А.М. Kanner [13] показано, что при эпилепсии аффективные и когнитивные нарушения часто сочетаются, что позволяет рассматривать их как внешние проявления одного более общего нейropsychологического синдрома в виде нарушения функций лобных долей мозга, обозначаемого термином «гипофронтальность» [14].

Клоназепам — ПЭП с мощным противотревожным действием, имеет ряд побочных психических эффектов в виде замедления темпа мышления, повышенной сонливости и быстрого привыкания, свойственного всем бензодиазепинам. Помимо этого, в нашем исследовании показано, что у больных с тревожной депрессией на фоне терапии клоназепамом отмечалась прямая зависимость между дозой препарата и усилением параноидных симптомов (подозрения, идеи отношения и др.).

Наиболее перспективной оказалась терапия окскарбазепином по сравнению с традиционным карбамазепином. Хотя оба препарата обладают выраженными нормотимическими свойствами, окскарбазепин в отличие от карбамазепина уменьшал явления obsессивно-компульсивности и фобии, особенно при умеренной депрессии. Очевидно, что карбамазепин, являясь нормотимиком, по химическому строению подобен трициклическим антидепрессантам и в большей мере влияет на депрессивные, а не на тревожные симптомы, что и объясняет полученные результаты. Вместе с тем окскарбазепин, по-видимому, ближе по действию к антидепрессантам группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), действие которых направлено на купирование в том числе и obsессивно-компульсивных симптомов как одного из проявлений депрессивного расстройства.

Таблица 2. Влияние ПЭП на психопатологические симптомы при аффективных расстройствах у женщин с эпилепсией

Психопатологические симптомы	БРБ	КЛН	ЛМТ	ТПМ	ВНР	КБЗ	ОКЗ
Депрессия*	↑↑	—	↓	↓↓	—	—	↓↓
Тревога*	↑↑	—	↓	↓↓	—	—	↓↓
Фобия*	↑↑	—	↓	—	↑↑	—	↓↓
Обсессии*	—	—	↓	—	—	↑↑	↓↓
Трудности социальных контактов*	—	↑↑	↓	—	—	↑	↓↓
Агрессия*	↑	—	↓	↓↓	—	—	—
Параноидные симптомы*	↑	↑↑	↓	↓↓	—	—	↓↓
Психотицизм*	—	—	↓	—	—	—	↓↓
Тревога**	↑	↑↑	↓↓	—	—	↑	—
Депрессия***	↑	—	—	—	—	—	↓↓

Примечание. Примечание. * — по шкале SCL-90, ** — по шкале ZARS, *** — по шкале HADS. ↑ — тенденция к усилению симптомов, ↑↑ — достоверное усиление симптомов (p<0,05); ↓ — тенденция к ослаблению симптомов, ↓↓ — достоверное уменьшение симптомов (p<0,05).

У больных, принимавших топирамат, отмечались менее выраженные симптомы по шкале депрессии и агрессивности (SCL-90), что отличает полученные результаты от данных ряда авторов [4, 15—17], указывающих на развитие депрессии при использовании топирамата. Тем не менее исследования, проводимые в отделе экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского НИИ психиатрии [18—21], подтверждают антидепрессивные и антиагрессивные свойства препарата. Выявлено, что вероятность развития депрессии при приеме топирамата возрастает в случае быстрого титрования дозы, и этого следует избегать.

При эмоционально-лабильном расстройстве отмечалась меньшая зависимость между дозой ПЭП и показателями шкал самооценки. Как и при депрессивном расстройстве, положительный эффект, нивелирующий тревожные симптомы, наблюдался при использовании топирамата. Хотя эта связь недостаточно выраженная, вместе с тем не учитывать ее нельзя, так как клинические наблюдения, выходящие за рамки настоящего исследования, полностью подтверждают описанные эффекты. Несколько неожиданной была зависимость дозы вальпроатов от уровня фобии, что требует дальнейшего уточнения. Указанные закономерности можно объяснить тем, что симптомы фобии отмечались у больных в структуре депрессии, а не как самостоятельный феномен при тревожном расстройстве. Поэтому анксиолитическое действие ГАМК-ергических препаратов в этом случае было недостаточным из-за преобладания депрессивной симптоматики, включающей симптомы фобии.

Ламотриджин — единственный применяемый в России препарат с антиглутаматергическим эффектом и антидепрессивными свойствами, если следовать концепции Т.А. Ketter и соавт. [2].

Большой опыт применения оригинального препарата ламотриджина (ламиктал, «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг») в нашей стране свидетельствует о его высокой эффективности не только при разных формах эпилепсии, но и в качестве нормотимика при фазно протекающих психозах.

В настоящее время пополняются данные, подтверждающие хорошую переносимость ламотриджина, его положительное влияние на когнитивную и аффективную сферу. Особое предпочтение отдается этому препарату при лечении женщин репродуктивного возраста, ламиктал не взаимодействует с женскими половыми гормонами, оральными контрацептивами и не дает тератогенного эффекта [22, 23]. Касаясь влияния препарата на эмоциональную сферу, следует отметить, что ламиктал способен тормозить обратный захват серотонина в тромбоцитах крови человека и синапсах мозга крыс *in vitro*, что приближает его к антидепрессантам группы СИОЗС [18].

Кроме того, ламотриджин благоприятно влияет на процессы нейропластичности при депрессии, которые обусловлены гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и, соответственно, гиперактивностью кортикотропин-рилизинг-фактора, адrenокортикотропного гормона и кортизола [24]. Поэтому препарат способствует также уменьшению симптомов депрессии.

Ламотриджин в отличие от других ПЭП препятствует избыточному выбросу возбуждающих аминокислот, в основном глутамата, не снижая при этом его физиологический уровень, что обеспечивает сохранность функций нейронов и подавление эпилептической активности. Кроме того, он блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы нейронов гиппокампа, снижая патологическую гиперактивность нейронов гиппокампа, в значительной степени ответственных за регуляцию эмоциональной сферы, когнитивных функций и подкорково-корковых взаимоотношений [25, 26].

Положительное влияние ламиктала не только на эмоциональную, но и на когнитивную сферу выгодно отличает его от большинства не только традиционных, но и новых ПЭП. Результаты настоящего исследования подтвердили высокую эффективность препарата при эпилепсии у женщин репродуктивного возраста, он хорошо переносится и при этом оказывает положительное влияние практически на все симптомы тревожно-депрессивного круга. Так, при лечении ламикталом снижался уровень фобических переживаний, уменьшалась выраженность obsessions, прежде всего на идеаторном уровне. У больных с тревожной депрессией значительно снижался уровень тревоги, нормализовалось настроение, что в ряде случаев позволяло избежать дополнительного назначения антидепрессантов. Это значительно уменьшило

число возможных побочных эффектов, наблюдаемых при терапии некоторыми антидепрессантами (увеличение массы тела, сексуальная дисфункция), и позволило в ряде случаев сохранить беременность, тогда как лечение традиционными антидепрессантами является показанием для ее прерывания.

Таким образом, с помощью одного препарата — ламиктала — удалось эффективно воздействовать одновременно на две мишени: эпилепсию и депрессию.

Анализ положительных психотропных эффектов ламиктала свидетельствует об уникальности препарата, в котором сочетаются противоэпилептические и выраженные антидепрессивные свойства, что позволяет применять его у больных эпилепсией с коморбидными аффективными расстройствами.

Аналогичным профилем эффективности, как показали результаты исследования, обладают окскарбазепин

и топирамат. Возникает вопрос об общих нейрохимических механизмах психотропного эффекта всех трех препаратов, окончательно ответить на который пока невозможно, поскольку топирамат и ламиктал оказывают сходное влияние на глутаматергические рецепторы [2]. Окскарбазепин и ламиктал также имеют общие черты — они, как и СИОЗС, тормозят обратный захват серотонина синапсами, что приводит к повышению концентрации серотонина. Этим эффектом не обладает топирамат, но наделены карбамазепин и вальпроаты [27], хотя последние не оказывали благоприятного влияния на аффективные и другие психопатологические симптомы в настоящем исследовании. Очевидно, что для проявления всего многообразия благоприятных психотропных эффектов требуется взаимодействие разных нейрохимических механизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурбелло А.Т. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Пособие для врачей. СПб., 2008; 28 с.
2. Ketter T.A., Post R.M., Theodore W.H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53(5)(2):53—67.
3. Paciello N., Mazza M., Mazza S. Depression in epilepsy: symptom or syndrome? *Clin Ter* 2002;153(6):397—402.
4. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555—67.
5. Amann B., Grunze H., Vieta E. et al. Antiepileptic drugs and mood stability. *Clin EEG Neurosci* 2007;38(2):116—23.
6. Barry J.J., Lembke A., Bullock K.D. Current status of the utilization of antiepileptic treatments in mood, anxiety and aggression: drugs and devices. *Clin EEG Neurosci* 2004;35(1):4—13.
7. Suljic E., Alajbegovic A., Kucukalic A. Comorbid depression in patients with epilepsy treated with single and multiple drug therapy. *Med Arh* 2003;57(5—6):45—6.
8. Beghi E., Roncolato M., Visona G. Depression and altered quality of life in women with epilepsy of childbearing age. *Epilepsia* 2004;45(1):64—70.
9. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361—70.
10. Zung W.W. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971;12(6):371—9.
11. Derogatis L.P., Lipman R.S., Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale—preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973;9(1):13—28.
12. Derogatis L.R., Cleary P.A. Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90. *Br J Soc Clin Psychol* 1977;16(4):347—56.
13. Kanner A.M. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis and aggression in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45(2):22—7.
14. Hermann B.P., Seidenberg M., Haltiner A. et al. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1991;30(12):1205—18.
15. Martin R., Kuzniecky R., Ho S. et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999;52:321—7.
16. Kuzniecky R., Ho S., Pan J. et al. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine, and gabapentin in healthy adults. *Neurology* 2002;58:368—72.
17. Mula M., Trimble M.R., Lhatoo S.D. et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:659—63.
18. Калинин В.В., Железнова Е.В. Психотропные и когнитивные эффекты топирамата при лечении больных эпилепсией. *Журн неврол и психиатр* 2008(Прил. Эпилепсия);2:78—84.
19. Калинин В.В., Железнова Е.В. Противосудорожные и психотропные эффекты противоэпилептических препаратов при лечении больных эпилепсией. М.: Артинфо публицинг, 2008; 29 с.
20. Железнова Е.В., Калинин В.В., Земляная А.А. и др. Монотерапия эпилепсии у женщин: психиатрический и нейроэндокринный аспект. *Журн неврол и психиатр* 2008;10:63—9.
21. Железнова Е.В., Калинин В.В. Эпилепсия у женщин: нейропсихоэндокринный аспект. М.: Фантом-Пресс, 2010; 224 с.
22. Власов П.Н. Ламотриджин в терапии эпилепсии у женщин. *Журн неврол и психиатр* 2011(Прил. Эпилепсия);2:38—42.
23. Карлов В.А., Власов П.Н. Эпилепсия у женщин. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Под ред. В.А. Карлова. М.: Медицина, 2010; 527—67.
24. Sapolsky R.M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch gen psychiatry* 2000;57:925—35.
25. Petrilli S., Durufle A., Nicolas B. et al. Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002;11:330—5.
26. Hirschfeld R., Calabrese J.R., Weissman M.M. et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiat* 2003;64:53—9.
27. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? *Drug Safety* 2007;30(2):123—42.

В.М. Алифирова, М.А. Титова

Кафедра неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздравсоцразвития России

Клиническая характеристика рассеянного склероза в Томской области

С целью изучения особенностей клинической картины рассеянного склероза (РС) в Томской области обследовано 280 пациентов (102 мужчины и 178 женщин, средний возраст — $38,8 \pm 0,7$ года) с РС. Выявлено преобладание больных с ремиттирующим течением РС, тогда как первично прогрессирующее течение РС встречалось наиболее редко. Большая часть больных имели среднюю выраженность неврологического дефицита и скорость прогрессирования болезни. Более благоприятное течение РС наблюдалось у женщин, что проявлялось меньшей выраженностью неврологического дефицита и более медленным прогрессированием болезни.

Ключевые слова: рассеянный склероз, инвалидизация, прогрессирование.

Контакты: Марина Андреевна Титова Titovam82@list.ru

Clinical characteristics of multiple sclerosis in the Tomsk region

V.M. Alifirova, M.A. Titova

Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia

Two hundred and eighty patients (102 men and 178 women; mean age 38.8 ± 0.7 years) with multiple sclerosis (MS) were examined to study its clinical picture in the Tomsk Region. There was a preponderance of patients with remitting MS whereas primarily progressive MS was rarest. The bulk of the patients had moderate neurologic deficit and moderate disease progression. The women were observed to exhibit a more favorable course of MS, which manifested itself as less severe neurological deficit and slower disease progression.

Key words: multiple sclerosis, disability, disease progression.

Contact: Marina Andreyevna Titova Titovam82@list.ru

Наиболее характерной чертой рассеянного склероза (РС) — хронического демиелинизирующего заболевания ЦНС — являются различные варианты его клинического течения. Отдельные клинические признаки РС с разной частотой встречаются как в дебюте, так и в развернутой фазе заболевания. Диагностика РС основывается главным образом на клинических симптомах. Основные диагностические критерии включают в себя определение очагов, диссемированных во времени и месте, при исключении других состояний, которые могут вызвать сходную клиническую картину. Образные характеристики РС: «заболевание, рассеянное в пространстве и во времени» или «заболевание, состоящее из обострений и ремиссий». По характеру течения можно выделить РС с четким прогрессированием без выраженных ремиссий и ремиттирующий тип болезни, т. е. с медленным прогрессированием [1–3]. Клиническую форму РС определяют по типу течения заболевания: ремиттирующий (РРС), вторично-прогрессирующий (ВПРС), первично-прогрессирующий (ППРС) и прогрессирующий с обострениями (ПРСО). Основными показателями течения заболевания являются наличие и частота клинически отчетливых обострений и темп нарастания неврологического дефицита. Клинические проявления и течение РС в различных географических регионах имеют свои особенности. Наиболее явно различия в клинической картине РС выступают в зонах высокого и низкого риска его развития. Считается, что в зонах высокого риска с более холодным климатом РС протекает тяжелее [4].

Пациенты и методы. Обследовано 280 пациентов с достоверным диагнозом РС согласно критериям МакДоналда [5, 6], проживающих в Томской области. Среди об-

следованных было 102 (36,4%) мужчины и 178 (63,6%) женщин, соотношение полов — 1:1,7. Тяжесть неврологического дефицита у больных РС оценивали в стадию ремиссии или стабилизации заболевания при ремиттирующем течении и в стадию прогрессирования при прогрессирующих типах течения. Использовали двойную оценочную систему J.F. Kurtzke [7], включающую оценку по функциональной шкале (FS) и шкале инвалидизации (EDSS). Для характеристики нарастания неврологического дефицита использовали понятие «скорость прогрессирования», которую рассчитывали как отношение показателя степени инвалидизации в баллах к длительности болезни в годах (балл/год) [2]. Также учитывали основные показатели течения заболевания — возраст начала болезни, первые симптомы, длительность первой ремиссии.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов на момент обследования составил $38,85 \pm 0,7$ года (от 16 до 72 лет, медиана — 38 лет), средний возраст начала болезни — $26,16 \pm 0,49$ года (от 11 до 48 лет, медиана — 25 лет). Средняя продолжительность заболевания на момент обследования достигала $11,74 \pm 0,53$ года (от 6 мес до 55 лет, медиана — 10 лет), средняя длительность первой ремиссии — $3,32 \pm 0,27$ года (от 1 мес до 28 лет, медиана — 2 года). Показатель инвалидизации по шкале EDSS составил $3,39 \pm 0,1$ балла (от 0 до 9,0 баллов), средняя скорость прогрессирования болезни — $0,38 \pm 0,02$ балл/год. У женщин наблюдались более низкая степень инвалидизации и скорость прогрессирования РС по сравнению с мужчинами, что согласуется с данными литературы о более благоприятном течении РС у женщин [1, 3, 8]. Основными показателями течения заболевания являются частота клинически отчетливых обостре-

ний и ремиссий, темп нарастания неврологического дефицита. При распределении пациентов по типам течения заболевания в 185 (66,1%) наблюдениях был диагностирован РРС, в 81 (28,9%) — ВПРС, в 14 (5%) — ППРС. В других исследованиях [1—3, 8] отмечены преобладание РРС и наименьшая частота ППРС.

Особый интерес представляет изучение течения заболевания. У большинства больных (133, или 53,2%) наблюдалась средняя (0,26—0,75 балл/год) скорость прогрессирования болезни, у 97 (38,8%) — медленная ($\leq 0,25$ балл/год) и у 20 (8%) — быстрая ($> 0,75$ балл/год).

При оценке по шкале EDSS традиционно выделяют три степени выраженности инвалидизации больных РС: легкую (от 1 до 3,5 балла), среднюю (4—6,5 балла) и тяжелую ($> 6,5$ балла). Легкой инвалидизация констатирована у 165 (58,9%) больных, средняя — у 92 (32,9%), тяжелая — у 18 (6,4%); не имели признаков инвалидизации 5 (1,8%) пациентов.

Анализ клинического течения РС в популяции Томской области показал, что при всем многообразии проявлений этого заболевания у большинства обследованных наблюдается наиболее типичный вариант течения со средней скоростью прогрессирования и умеренно выраженной инвалидизацией.

Клинические проявления РС связаны с формированием в различных отделах нервной системы участков воспаления с деструкцией миелина и нарушением прохождения нервных импульсов по проводящим путям, что определяет большое разнообразие симптомов заболевания. По данным литературы, в дебюте заболевания чаще встречаются двигательные, чувствительные, мозжечковые и зрительные нарушения. Известно, что характер дебюта РС может являться одним из предикторов дальнейшего течения заболевания. Так, дебют РС с двигательных нарушений предполагает более тяжелое его течение, а начало РС с головокружения — признак благоприятного течения. Однако, несмотря на имеющиеся относительные прогностические признаки, предсказать течение болезни у конкретного больного невозможно, а судить о степени доброкачественности РС можно только ретроспективно [3]. При анализе характера дебюта болезни нами обнаружено, что у мужчин несколько чаще, чем у женщин, встречалось полисимптомное начало заболевания — 44,1 и 27,5% соответственно, хотя в целом в популяции преобладали пациенты, как мужчины, так и женщины, с моносимптомным дебю-

том РС. Среди основных симптомов дебюта РС наиболее часто наблюдалось поражение черепных нервов (30,7%), в основном неврит зрительного нерва (22,5%). Среди центральных парезов (27,9%) отмечались моно-, геми-, пара- и тетрапарезы различной степени выраженности. Из чувствительных нарушений (24,2%) диагностировались гипестезии различной локализации, в том числе проводниковые, парестезии, расстройства глубокой чувствительности. Среди пароксизмальных расстройств (1,1%) у 2 пациентов встречались генерализованные тонико-клонические приступы, у 1 — парциальные обонятельные. Преобладания каких-либо симптомов в качестве первого проявления РС а зависимости от пола не обнаружено.

На разных этапах изучения болезни высказывались предположения о роли некоторых факторов, провоцирующих развитие РС. В качестве триггерных факторов рассматривались беременность и роды, острые респираторные инфекции, вакцинации, травмы, психоэмоциональный стресс. При опросе среди факторов, предшествующих началу болезни, пациенты отмечали простудные заболевания (10,3% случаев), стрессовые ситуации (6,4%), физическое переутомление (4,3%), травмы (3,2%), вакцинацию (2,1%). На связь начала заболевания с родами или прерыванием беременности указали 15 пациенток (8,4% всех женщин). Всего же наличие провоцирующих факторов отмечали 31,8% больных. В настоящее время влияние какого-то одного фактора на развитие заболевания достоверно не подтверждено, РС считается мультифакториальным заболеванием, развивающимся при возможном влиянии ряда факторов при наличии генетической предрасположенности [1—3].

Таким образом, анализ типов течения РС в популяции Томской области показал преобладание больных с РРС, который считается более благоприятным, тогда как ППРС имел наименьшую распространенность. У большей части обследованных имелись средняя выраженность неврологического дефицита и средняя скорость прогрессирования болезни. Более благоприятное течение заболевания наблюдалось у женщин, что проявлялось как меньшей выраженностью неврологического дефицита, так и более медленной скоростью прогрессирования болезни. Разнообразие клинических форм РС, расширение возрастных границ дебюта заболевания, различные темпы его прогрессирования у определенных групп пациентов, разные сроки наступления и нарастания инвалидизации могут свидетельствовать о разных механизмах развития демиелинизирующего процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М., 2000;636 с.
2. Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. Новосибирск, 2006;170 с.
3. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010;272 с.
4. Висоцкас П.П. Сравнительная характеристика эпидемиологических данных о рассеянном склерозе в Литовской ССР. В сб.: Эпидемиологические исследования в неврологии и психиатрии. М., 1982;2:38—40.
5. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121—7.
6. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2005;56(6):840—64.
7. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(12):1444—52.
8. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004;540 с.

А.П. Рачин, А.А. Аверченкова

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»

Изменение параметров вызванного потенциала P300 в зависимости от степени обострения болевого синдрома

При хронической боли состояние надсегментарных структур головного мозга — коры, лимбической системы, стволово-диэнцефальных образований, формирующих мотивационно-аффективные и когнитивные компоненты болевого поведения, — активно влияет и на проведение болевой афферентации.

Цель исследования — сравнительный анализ параметров и топографического распределения когнитивного потенциала P300 у пациентов с болью в нижней части спины. Обследовано 60 пациентов в возрасте от 22 до 60 лет. Проведены клиничко-неврологический осмотр, сбор анамнеза, оценка интенсивности боли в спине по визуально-аналоговой шкале. Полученные данные сопоставлялись с параметрами когнитивных вызванных потенциалов (выделение P300 на счет, нажатие клавиши при распознавании значимых стимулов, разработан протокол на вербальную и невербальную зрительную стимуляцию с использованием эмоционально значимых стимулов). У пациентов с различными стадиями болевого синдрома замедлены процессы распознавания и дифференцировки, процессы направленного внимания и скорость переработки информации. Применение методики выделения P300 с использованием эмоционально значимых стимулов позволяет оценить особенности хронизации болевых синдромов и наличие у таких пациентов «болевого памяти» в ЦНС. Особое значение имеет оценка параметров P300 в динамике или в процессе лечения для оптимизации и оценки его эффективности.

Ключевые слова: хроническая боль, когнитивный вызванный потенциал, P300.

Контакты: Анастасия Александровна Аверченкова A_Logvinova@mail.ru

A change in the parameters of P300 evoked potentials in relation to the degree of exacerbation of pain syndrome

*A.P. Rachin, A.A. Averchenkova
Smolensk State Medical Academy*

In chronic pain, the state of suprasegmental brain structures (the cortex, limbic system, truncodiencephalic structures, which form the motivational-affective and cognitive components of pain behavior), actively affects pain afferentation as well.

The purpose of the study was to comparatively analyze the parameters and topographic distribution of P300 cognitive evoked potential in patients with lower back pain. Sixty patients aged 22 to 60 years were examined. The authors made their clinical and neurological examinations, collected medical history data, and assessed back pain intensity by a visual analog scale. The findings were compared with the parameters of cognitive evoked potentials (the separating of P300 to count; keystroke in the recognition of significant stimuli; elaboration of a verbal and nonverbal visual stimulation protocol, by using emotionally significant stimuli). The processes of recognition and differentiation, those of directed attention, and the rate of information processing slowed down in patients with different stages of pain syndrome. The P300 separating procedure using the emotionally significant stimuli allows one to assess the specific features of chronization of pain syndromes and the presence of pain memory in the central nervous system of such patients. The estimation of P300 parameters over time or during treatment are of particular value for the optimization and evaluation of its efficiency.

Key words: chronic pain, cognitive evoked potential, P300.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Averchenkova A_Logvinova@mail.ru

В соответствии с современными данными от боли в суставах и позвоночнике страдает периодически три четверти населения Земли в возрасте от 30 до 50 лет. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (11,3—40%) обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи [1]. При этом примерно у 20% пациентов боль переходит в хроническую стадию, и чем старше человек, тем вероятней риск хронизации. Боль в спине — наиболее частая причина временной нетрудоспособности и ограничения активности у людей трудоспособного возраста [2].

Результаты многочисленных исследований показали, что хроническая боль (независимо от наличия в анамнезе травматического повреждения головного мозга и других

неврологических заболеваний) отрицательно влияет на когнитивные функции. Кроме того, она часто сопровождается тревогой, депрессией, ограничением повседневной активности, что значительно снижает качество жизни таких пациентов [3—7]. Так, при исследовании когнитивных функций у пациентов с хронической болью выявлены изменения концентрации внимания, памяти, а также процессов переработки информации.

Показано, что когнитивные процессы могут оказывать непосредственное влияние на физиологию боли, вызывая повышение чувствительности болевых рецепторов, снижение активности антиноцицептивных систем, а также активизацию вегетативных механизмов [8].

При функциональной магнитно-резонансной (МРТ) и позитронно-эмиссионной (ПЭТ) томографии у пациентов с хронической болью в нижней части спины, синдромом раздраженного кишечника, фибромиалгией, головной болью обнаруживаются изменения в разных структурах головного мозга, связанных с передачей боли: передней поясной извилине, орбитофронтальной и инсулярной коре, а также в дорсальных отделах моста [9—11]. Изменения серого вещества головного мозга при хронической боли являются следствием постоянной ноцицептивной импульсации и могут быть обратимыми при эффективном лечении болевого синдрома [12]. С помощью морфометрического анализа также обнаружено снижение плотности серого вещества в дорсолатеральных отделах префронтальной коры с двух сторон и в правом таламусе, которые участвуют в процессах восприятия боли [13].

В других исследованиях установлено, что у пациентов с хронической болью при функциональной МРТ отмечается меньшая активизация тех областей, которые активны при острой боли, и увеличивается активность регионов, которые не являются непосредственной частью спиноталамического пути (преимущественно префронтальной коры и связанных с ней подкорковых структур) [13—15]. При этом активность дорсолатеральных отделов префронтальной коры способна оказывать ингибирующее воздействие на активность ее медиальных отделов, и наоборот. И такое ингибирование отмечается у пациентов с болью в спине при функциональной нейровизуализации в случаях наличия спонтанной боли. Предполагают, что степень атрофии дорсолатеральных отделов коры связана с активностью медиальных ее отделов и вносит вклад в формирование спонтанной боли.

Наряду с такими высокотехнологичными методами, как функциональная МРТ, ПЭТ, регистрация вызванных потенциалов мозга является объективным нейрофизиологическим неинвазивным методом диагностики, позволяющим оценивать функциональное состояние структур нервной системы на разных уровнях.

Цель исследования — сравнительный анализ параметров и топографического распределения когнитивного потенциала P300 у пациентов с различными стадиями хронического болевого синдрома в нижней части спины.

Пациенты и методы. Проведено обследование 60 пациентов (28 мужчин и 32 женщины, средний возраст — $40,3 \pm 1,82$ года) с болью в нижней части спины длительно — не менее 3 мес. В 1-ю группу включено 20 пациентов с интенсивностью боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) >30 баллов (в среднем — $60,5 \pm 3,66$ балла), во 2-ю группу — 20 пациентов, у которых на момент осмотра боль являлась слабой, — $23,0 \pm 1,93$ балла. В 3-ю группу вошло 20 практически здоровых лиц.

Обследование пациентов включало клинико-неврологический осмотр, сбор анамнеза, оценку интенсивности боли в спине по ВАШ. Полученные данные сопоставляли с параметрами когнитивных вызванных потенциалов (P300), выделенных на базе электроэнцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03».

Методика выделения комплекса P300 на счет значимых звуковых стимулов включала использование 12 каналов, электроды: Fp1—Fp2, F3—F4, C3—C4, T3—T4, P3—P4, O1—O2 и референтные электроды: A1—A2. Чувстви-

тельность — 1—2 мкВ/деление; фильтр нижних частот (ФНЧ) — 70 Гц; фильтр высоких частот (ФВЧ) — 0,5 Гц; эпоха анализа — 1000 мс, задержка — 0. Характеристика стимуляции: значимый тон — 2000 Гц, интенсивность — 70 дБ, длительность — 50 мс; незначимый тон — 1000 Гц, интенсивность — 80 дБ, длительность — 50 мс; отношение числа значимых стимулов к незначимым — 25/75, чередование случайное; число стимулов в серии — 100, длительность паузы — 1200 мс. Для оценки моторного компонента методика P300 проводилась посредством нажатия клавиши при распознавании значимых слуховых стимулов. При этом протокол исследования был идентичен протоколу выделения комплекса P300 на счет, но длительность звуковых стимулов составляла 500 мс. Анализировалось время двигательной реакции на стимул.

Для изучения клинко-электрофизиологических соотношений при боли в спине разработаны программы для картированной оценки амплитуд и латентностей P300 на вербальную и невербальную зрительную стимуляцию, где в образном или словесном видеоряде из серии незначимых стимулов (стол, книга, дом, дерево) пациентам необходимо было выделить значимый (либо картинка пациента с болью в спине, либо словосочетание «боль в спине»).

Методика включала 12 каналов, электроды: Fp1—Fp2, F3—F4, C3—C4, T3—T4, P3—P4, O1—O2 и референтные электроды: A1—A2. Чувствительность — 1—2 мкВ/деление; ФНЧ — 70 Гц; ФВЧ — 0,5 Гц; эпоха анализа — 1000 мс, задержка — 0. Характеристика стимуляции: длительность экспозиции значимого стимула 700 мс; время нормальной реакции — 700 мс; незначимых стимулов — 700 мс; отношение числа значимых стимулов к незначимым — 25/75, чередование случайное, общее число стимулов в серии — 100, длительность паузы — 3500 мс, девиация паузы — 10%.

Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических показателей Вилькоксона и Колмогорова—Смирнова с использованием пакета статистических программ StatGraphics 2.1. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости — $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязей клинко-психофизиологических показателей при различных стадиях болевого синдрома был проведен корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение. В 1-й группе пациентов с интенсивным болевым синдромом параметры латентности потенциала P300 на счет значимых слуховых стимулов были больше, чем в группе контроля ($p < 0,05$) во фронтальных (F1, F2, F3, F4) и центральных (C3, C4) отведениях.

Параметры амплитуды P300 на счет значимых стимулов, напротив, статистически не различались между группами.

При оценке моторного компонента (нажатие клавиши при распознавании значимых слуховых стимулов) статистически значимых различий параметров латентности потенциала P300 между группами не обнаружено. В данном исследовании моторного компонента нажатие на кнопку при распознавании значимого стимула не требовало запоминания и удержания в памяти результата. Таким образом, можно прийти к заключению, что у пациентов с обострением хронического болевого синдрома замедлены процессы рас-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 1. Динамика латентности потенциала P300 на невербальную стимуляцию в зависимости от стадии обострения болевого синдрома

P300 невербальная стимуляция	1-я группа (обострение)	2-я группа (вне обострения)	3-я группа (контроль)
F1	293,9±7,70* **	332,0±11,58**	352,4±11,96*
F2	298,5±8,44* **	332,4±10,57**	348,8±15,74*
F3	287,8±7,44* **	313,4±18,69**	351,6±15,28*
F4	288,4±7,71* **	329,5±10,32**	345,9±15,44*
T3	290,3±8,73* **	336,2±11,99**	351,6±17,06*
C3	284,0±7,89* **	336,6±12,31**	352,8±17,08*
C4	286,7±8,48* **	336,0±10,87**	358,5±16,32*
T4	297,3±10,80*	327,8±12,14	344,6±15,77*
P3	304,0±9,7*	316,0±14,46	359,6±15,32*
P4	303,8±10,48*	308,4±11,43	363,8±15,55*
O1	320,0±11,78	293,1±9,36	365,3±12,83
O2	322,7±13,15	292,4±10,8	356,0±11,84

Примечание. Здесь и в табл. 2: ** — достоверные отличия между группами, * — по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика амплитуды потенциала P300 на невербальную стимуляцию в зависимости от стадии обострения болевого синдрома

P300 невербальная стимуляция	1-я группа (обострение)	2-я группа (вне обострения)	3-я группа (контроль)
F1	10,38±1,15	9,34±1,21	8,31±0,74
F2	9,81±0,91*	9,52±1,26	7,09±0,90*
F3	10,16±1,29*	9,25±1,41	7,14±0,57*
F4	11,29±1,39*	8,05±0,99	7,05±0,52*
T3	7,16±0,95	7,68±0,92	4,84±0,50
C3	9,51±1,20*	9,55±1,33	5,88±0,52*
C4	10,39±1,33	7,42±0,99	7,04±0,79
T4	7,93±1,63	6,26±1,01	4,78±0,56
P3	6,7±0,75	7,89±1,01	6,14±0,76
P4	6,99±0,97	6,76±1,06	5,64±0,76
O1	5,28±0,94	6,35±1,06	6,51±0,95
O2	5,55±0,77	6,21±0,82	5,61±0,71

познавания и дифференцировки, страдают процессы направленного внимания, в меньшей степени нарушается процесс принятия решений. Однако найдены статистически значимые различия по амплитуде P300, которая в центральных (F4, T3, C3), а также в теменно-затылочных (P3, P4, O1, O2) отведениях в 1-й группе была ниже по сравнению с контрольной. Самые низкие показатели амплитуды P300 получены у пациентов 2-й группы в переднецентральном отделе правого полушария (F4, C4), они оказа-

лись достоверно ниже, чем у больных 1-й группы и в контроле, что также можно рассматривать как объективный показатель затруднения процессов дифференцировки и опознания сигналов, сложностью направленного внимания.

При анализе латентности потенциала P300 на вербальные стимулы получено статистически значимое ее уменьшение на значимый стимул в правой височной области (T4) и центральных отведениях (C3, C4) в группе с обострением боли по сравнению с контролем. Амплитуд-

ные характеристики потенциалов отличались в 1-й и 2-й группах и были выше у пациентов с обострением болевого синдрома. Изменения были статистически значимыми в лобно-височных (F1, F2, F3, F4, T3, T4), а также центральных отведениях (C3, C4).

При невербальной стимуляции (значимый стимул — образ человека с болью в нижней части спины) в 1-й группе были получены достоверно более короткие латентные периоды потенциала P300 в лобно-височных (F1, F2, F3, F4, T3, T4) и центрально-теменных (C3, C4, P3, P4) отведениях по сравнению со 2-й группой и контролем ($p < 0,05$). При этом наибольшие отличия обнаружены в переднецентральных отведениях (F, C) (табл. 1).

Эти данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о том, что в обработку эмоциональной информации в наибольшей степени вовлекаются лобно-височные [2, 7], а также центрально-теменные области коры [8]. Возникающая в ответ на отрицательные сигналы активизация лобных, центральных и височных областей коры может быть связана с усилением активности неспецифических восходящих влияний со стороны лимбико-ретикулярного комплекса.

Амплитуда P300 была достоверно выше в группе с обострением болевого синдрома, что также наиболее выражено в переднецентральных отведениях (F2, F3, F4, C3) по сравнению с контролем (табл. 2).

Компонент P300 связан с оценкой значения стимула и корректировкой имеющихся в памяти данных в соответствии с полученными новыми данными [5, 12] и соответствует окончательному звену информационной обработки [6]. Поэтому можно предположить, что негативные стимулы обладают большей биологической значимостью, в связи с чем «мозговая система обработки информации» в целом более чувствительна к негативным стимулам, они первыми привлекают избирательное внимание, сильнее активизируют соответствующие зоны коры и быстрее обрабатываются, что проявляется уменьшением латентности потенциала

P300. При проведении данной методики окончательная идентификация стимула требует его сравнения с образом в памяти и принятия решения в отношении связанного с ним действия. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что при хронической боли в стадии обострения или ремиссии в памяти по типу условного рефлекса сохраняется «следовой отпечаток боли», что обуславливает хронизацию болевого синдрома и способствует формированию определенной формы «болевого поведения».

По данным различных исследователей, восприятие эмоционально значимой информации рассматривается отдельно от ее переживания. Теменно-височная область правого полушария с этой позиции отвечает за восприятие и оценку эмоций обеих валентностей, тогда как переживание различных эмоций связано с асимметричной активизацией лобных областей: при отрицательно окрашенном эмоциональном переживании происходит большее возбуждение правой лобной области [16]. В связи этим можно объяснить некоторую асимметричность полученных параметров P300 во фронтальных отведениях.

Таким образом, с учетом полученных данных и согласно данным литературы можно заключить, что у пациентов с различными стадиями болевого синдрома замедлены процессы распознавания и дифференцировки, процессы направленного внимания и скорость переработки информации, что достоверно отмечается в группе с обострением болевого синдрома. Применение методики выделения P300 с использованием эмоционально значимых стимулов позволяет оценить особенности хронизации болевых синдромов и наличие у таких пациентов «болевого памяти». Важно учитывать, что у таких пациентов провоцировать боль могут психологические, стрессовые факторы, переутомление. Особое значение имеет оценка параметров P300 в динамике или в процессе лечения для его оптимизации и оценки эффективности. Сопоставление клинических особенностей болевых синдромов и параметров P300 требует дальнейшего изучения и обсуждения.

ЛИТЕРАТУРА

- Gureje O., Simon G.E., von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain* 2001;92:195—200.
- Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain. *Neurol Clin* 2007;25:353—71.
- Hart R.P., Martelli M.F., Zasler N.D. Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev* 2000;10:131—49.
- Hart R.P., Wade J.B., Martelli M.F. Cognitive impairment in patient with chronic pain: significance of stress. *Cur Pain Head reports* 2003;7:116—226.
- McCracken L.M., Iverson G.L. Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(5):392—6.
- Nicholson K. Pain, cognition, and traumatic brain injury. *Neurorehabilitation* 2000;14:95—103.
- Severeijns R., Vlaeyen J.W., van den Hout M.A. et al. Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment. *Clin J Pain* 2001;17:165—72.
- Tyrer S.P. Repetitive strain injury. Pain linked to repetitive work. *BMJ* 1994;22(308):269—70.
- Airaksinen O., Brox J., Cedraschi C. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15(2):192—300.
- Aronoff G.M., Feldman J.B. Preventing disability from chronic pain: a review and reappraisal. *Int Rev Psychiatry* 2000;12(2):157—70.
- Haldeman S. Modern Development in the Principles and Practice of Chiropractic. N. Y.: Appleton-CenturyCrofts, 1980; 94.
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008;137(1):7—15.
- Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D. et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2004;9:463—84.
- Иваничев Г. А. Миофасциальная боль. Казань, 2007; 392 с.
- Кукушкин М. Л. Механизмы хронизации болевых синдромов. Патогенез 2005;1:16—7.
- Heller W. Neuropsychological mechanisms of individual differences in emotion, personality, and arousal. *Neuropsychology* 1993;7(4):476—89.

Т.Г. Вознесенская, Н.М. Фокина

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии
НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Эффективность и переносимость антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – пароксетина (адепресс) при психовегетативном синдроме в рамках тревожно-депрессивных расстройств

Цель исследования – изучение клинической эффективности, переносимости, побочных эффектов адепресса у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами легкой и умеренной степени и психовегетативным синдромом. В исследование было включено 30 амбулаторных пациентов, из которых закончили исследование 29. Использовали монотерапию адепрессом (пароксетин) в дозе 10–20 мг/сут в течение 8 нед. Побочные эффекты наблюдались у 1/3 больных в первые 2 нед терапии. Их интенсивность по визуальной аналоговой шкале побочных эффектов не превышала 3 баллов. Они не требовали ни коррекции дозы, ни отмены препарата и проходили самостоятельно. Через 8 нед положительный эффект терапии отмечен у всех пациентов. Выявлена высокая клиническая эффективность адепресса, показано его антидепрессивное, анксиолитическое, вегетостабилизирующее действие. Адепресс также нормализует цикл сон–бодрствование и уменьшает интенсивность головной боли напряжения.

Ключевые слова: психовегетативный синдром, тревожно-депрессивный синдром, адепресс (пароксетин).

Контакты: Татьяна Грациевна Вознесенская vtatiana@mma.ru

The efficacy and tolerability of paroxetine (adepress), an antidepressant from a group of selective serotonin reuptake inhibitors in psychoautonomic syndrome within anxiety-depressive disorders

T.G. Voznesenskaya, N.M. Fokina

Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The objective of the investigation was to study the clinical efficacy, tolerability, and side effects of adepress in patients with mild and moderate anxiety-depressive disorders and psychoautonomic syndrome. The investigation included 30 outpatients, of whom 29 completed it. Monotherapy with adepress (paroxetine) was used in a dose of 10–20 mg/day for 8 weeks. Adverse reactions were observed in one-third of the patients within the first 2 weeks of therapy. Their intensity was not more than 3 visual analog scale scores. They required neither dose adjustment nor drug discontinuation and ceased spontaneously. After 8 weeks, the positive effect of the therapy was noted in all the patients. Adepress was found to show a high clinical efficacy and antidepressant, anxiolytic, and autonomic stabilizing activities. Adepress also normalized the sleep-wake cycle and diminished tension headache.

Key words: psychoautonomic syndrome, anxiety-depressive syndrome, adepress (paroxetine).

Contact: Tatyana Graushevna Voznesenskaya vtatiana@mma.ru

На приеме у невролога часто встречаются пациенты с психовегетативным синдромом (ПВС). Для него характерны полисистемные вегетативные расстройства и психические нарушения невротического уровня [1–3]. Невротические расстройства обычно представлены тревожными, смешанными тревожно-депрессивными синдромами легкой или умеренной степени выраженности. Вегетативные нарушения, как правило, обычно носят перманентный характер и формируются в нескольких системах организма: кардиоваскулярной (колебания АД и частоты сердечных сокращений, кардиалгические жалобы), респираторной (нехватка воздуха, одышка, гипервентиляционный синдром), гастроинтестинальной (тошнота, диарея, метеоризм, абдоминалгии), терморегуляционной (гипо- или гипертермия, локальный или диффузный гипергидроз), неврологической (несистемное

головокружение, липотимические состояния, нарушения цикла сон–бодрствование, головные и мышечные боли).

Неадекватное лечение больных с ПВС значительно увеличивает медицинские и социальные потери. Препараты первого выбора при лечении ПВС в рамках тревожно-депрессивных расстройств – антидепрессанты, которые обладают и анксиолитическим эффектом. Каждый антидепрессант потенциально имеет вегетостабилизирующее действие, которое реализуется в основном через купирование тревожных расстройств.

В настоящее время в многочисленных мультицентровых плацебоконтролируемых исследованиях доказана клиническая эффективность трициклических антидепрессантов, в частности amitriptилина, в лечении тревожно-депрессивных расстройств. Однако этот препарат, как и другие трицикличе-

ские антидепрессанты, требует титрования дозы, трудно переносится больными, часто вызывает значительные побочные эффекты [4], связанные с блокадой H_1 -гистаминовых, альфа-адренергических и мускариновых холинергических рецепторов, что вызывает ортостатическую гипертензию, седацию, ухудшение когнитивных функций, тахикардию, запор, повышение массы тела, расстройства аккомодации. Трициклические антидепрессанты обладают кардиотоксическим и гепатотоксическим эффектами. При использовании трициклических антидепрессантов отмечается высокий процент отказов от терапии либо в связи с их неэффективностью из-за неоправданно низких доз, либо в связи с выраженными и многочисленными побочными эффектами. Отказ пациента от терапии приводит к дальнейшей хронизации заболевания и появлению ложной убежденности в неэффективности антидепрессивной терапии. В связи с этим идет активный поиск эффективных и при этом хорошо переносимых антидепрессантов, которые не требовали бы титрования дозы, не вызывали выраженных побочных эффектов и могли использоваться в амбулаторной практике неврологами и терапевтами. К таким современным препаратам нового поколения относятся антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Они широко применяются не только в психиатрической, но и в неврологической и терапевтической практике благодаря хорошей переносимости и безопасности [3, 5, 6]. Один из представителей СИОЗС – пароксетин, который оказывает антидепрессивное и противотревожное (анксиолитическое) действие при достаточно выраженном стимулирующем эффекте [4, 6–8]. Пароксетин – один из наиболее мощных блокаторов обратного захвата серотонина среди СИОЗС. Его влияние на мускариновые, альфа- и бета-адренорецепторы незначительно, что определяет крайне слабую выраженность холинергических, кардиоваскулярных и седативных побочных эффектов. Пароксетин мало влияет на нейрональный захват норадреналина и дофамина, после перорального приема хорошо адсорбируется. Метаболизируется в основном в печени с образованием преимущественно неактивных метаболитов. Во многих клинических исследованиях доказаны эффективность и хорошая переносимость пароксетина в лечении тревожных и депрессивных расстройств, в том числе и у пациентов с соматическими заболеваниями [3, 4, 7, 8]. По степени анксиолитического эффекта пароксетин превосходит другие СИОЗС [4].

Адепресс – наиболее дешевый дженерик пароксетина. В 2009 г. психиатрами было проведено сравнительное открытое исследование терапевтической эквивалентности оригинального препарата паксил (пароксетин) и дженерического препарата адепресс (пароксетин). Исследование показало, что эти два препарата действительно имеют равнозначную клиническую эффективность у пациентов с депрессивными расстройствами и одинаково редуцируют депрессию, тревогу, апатию, ипохондрические и инсомнические нарушения [9]. Адепресс оказался сопоставим с оригинальным препаратом по хорошей переносимости и редкости возникновения нежелательных явлений. Высокая эффективность в отношении депрессии, тревоги, нарушений сна и хорошая переносимость адепресса были показаны у больных старшей возрастной группы с постинсультной депрессией [10]. Эффективность адепресса исследовалась и у пациентов с генерализованным тревожным расстройством, при этом получен хороший клинический результат, особенно у тех пациентов, у ко-

торых тревожные переживания сопровождались выраженными вегетативными расстройствами [11]. Однако исследований клинической эффективности и безопасности адепресса с определением его возможного вегетостабилизирующего действия у пациентов с ПВС до сих пор не проводилось.

Цель исследования – изучение клинической эффективности адепресса у пациентов с легкой и умеренной степенью тревожно-депрессивных расстройств и ПВС с определением времени наступления и достаточности антидепрессивного, анксиолитического и вегетостабилизирующего эффекта, переносимости, спектра побочных явлений и определения оптимальной дозы.

Пациенты и методы. В исследование были включены 30 больных с ПВС и тревожно-депрессивными расстройствами легкой и умеренной степени тяжести. Средний возраст пациентов – $43,3 \pm 8,5$ года (от 25 до 55 лет), преобладали пациенты 45–50 лет. Возраст начала заболевания составил $37,4 \pm 9,2$ года. Длительность заболевания в среднем $5,8 \pm 7$ лет, у 75,8% пациентов – от 1 года до 5 лет. 59% пациентов имели высшее образование, остальные – среднее специальное. Больных обследовали и лечили амбулаторно. Использовали монотерапию адепрессом в дозе 10–20 мг/сут в течение 8 нед. Обследование проводили до приема препарата, через 2 и 8 нед терапии. Критерии включения в исследование: наличие ПВС и легких или умеренных тревожно-депрессивных расстройств; возраст от 18 до 55 лет; ≥ 3 баллов по шкале общего клинического впечатления (CGI, часть 1 – «тяжесть заболевания») при базовом визите. Критерии исключения: наличие текущей органической неврологической или соматической патологии, тяжелой степени депрессии с психотическими симптомами и суицидальными мыслями или действиями (>29 баллов по шкале Бека и/или ответ «да» по подшкале суицида); лекарственная, алкогольная или иная зависимость; период беременности и лактации у женщин; одновременный прием других психотропных лекарственных средств; повышенная чувствительность к пароксетину.

Использовали следующие методы исследования и показатели: клинико-неврологический осмотр и данные анамнеза; шкалу общего клинического впечатления врача (CGI) из двух частей – выраженность заболевания (1 балл – не болен; 2 балла – пограничное состояние; 3 балла – легко болен; 4 балла – болезнь средней тяжести; 5 баллов – значительно болен; 6 баллов – тяжело болен; 7 баллов – очень тяжело болен) и динамику состояния в ходе терапии (1 балл – очень большое улучшение; 2 балла – большое улучшение; 3 балла – небольшое улучшение; 4 балла – изменений нет; 5 баллов – небольшое ухудшение; 6 баллов – большое ухудшение; 7 баллов – очень большое ухудшение) [12]; шкалу общего впечатления пациента (PGI) – 7-балльная шкала самооценки динамики состояния (оценка в баллах соответствует таковой по CGI, часть 2); шкалу оценки вегетативных расстройств (сумма баллов >15 – наличие вегетативных расстройств) [13]; 10-балльную визуальную аналоговую шкалу головной боли (ВАШ ГБ); анкету нарушений сна (сумма баллов >22 – отсутствие нарушений сна, от 22 до 18 – легкие нарушения сна; <18 – выраженные нарушения сна) [14]; анкету дневной сонливости Epworth; опросник качества жизни (КЖ), состоящий из 8 ВАШ, в каждой из которых оценивали влияние заболевания на различные аспекты КЖ, при этом 100% соответствовало максимально негативному влиянию на КЖ; 10-балльную ВАШ самочувствия (ВАШ С); шкалу де-

прессии Бека; шкалу личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревоги Спилбергера; определение уровня внимания по шкале Мюнстерберга (подсчет скорости деятельности и количества сделанных ошибок); шкалу жизненных событий Холмса и Рея; оценку побочных эффектов – по 10-балльной ВАШ (ВАШ ПЭ). Оценку клинической эффективности адепресса проводили по CGI, часть 2 и PGI. Если пациенты набирали от 1 до 3 баллов, результат лечения расценивали как положительный, 1 балл – как очень большое улучшение, 2 балла – большое улучшение, 3 балла – небольшое улучшение.

29 пациентов закончили 8-недельный курс терапии и полное исследование. Один пациент выбыл на 2-й неделе исследования в связи с изменением жизненных обстоятельств. 19 (65,5%) пациентов сразу получали дозу адепресса 20 мг/сут, остальные начинали прием препарата с 10 мг, через 1 нед дозу повышали до 20 мг/сут. Повышения дозы >20 мг не понадобилось ни одному пациенту. Препарат назначали однократно в утренние часы.

Результаты исследования. У 48% пациентов наблюдались сопутствующие заболевания: хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, у 10% – хронические дерматологические заболевания, у 17% – аллергия, у 10% – избыточная масса тела. Все хронические заболевания на момент обследования были вне обострения.

В клинической картине доминировали выраженные перманентные вегетативные и смешанные тревожно-депрессивные расстройства легкой или умеренной степени тяжести. В рамках основного диагноза были выделены дополнительные клинические синдромы: у 83% пациентов – нарушения сна, у 58,6% – астенические расстройства. Кроме того, у 55% больных сопутствующим диагнозом была головная боль напряжения, которая у 6 больных сочеталась с эпизодической мигренью без ауры.

Все пациенты ранее получали фито-, физио-, витаминотерапию, ноотропные и сосудистые препараты с кратковременным и крайне незначительным эффектом. Только 2 пациентам до начала исследования назначали антидепрессанты, однако без эффекта. При этом доза препарата была недостаточна, а курс лечения неадекватно коротким. За 2 нед до начала исследования пациенты не получали никаких психотропных препаратов.

Показатели по ВАШ С составили в среднем $6,4 \pm 1,6$ балла, по ВАШ ГБ – $5,2 \pm 2,7$ балла, по шкале вегетативных расстройств – $43,6 \pm 13$ балла. Из 83% пациентов, которые предъявляли жалобы на нарушения сна, у 45% (по данным анкеты нарушений сна) они были значительно выражены (<18 баллов), у 38% наблюдались легкие расстройства сна (от 22 до 18 баллов). Только у 17% пациентов нарушений сна не было. В структуре нарушений сна преобладали плохое его качество, неудовлетворенность сном при пробуждении,

а также затрудненное засыпание. Средний показатель по анкете нарушений сна составил $18,6 \pm 3,5$ балла. Нарушения сна сочетались с жалобами на дневную сонливость – средний балл по шкале дневной сонливости составил $6,6 \pm 3,1$. В основном сонливость проявлялась в транспорте и в ситуациях, не требующих физической активности (на собрании, у телевизора, при чтении).

Уровень депрессии по шкале Бека был равен в среднем по группе $18,4 \pm 6$ баллов. При этом только у 6,9% пациентов депрессии не было, у 44,8% наблюдалась легкая или умеренная степень депрессии (от 10 до 19 баллов), у 48,3% – умеренная (от 20 до 29 баллов). Суицидальных мыслей или намерений ни в период осмотра, ни в анамнезе не выявлено ни у одного пациента.

По тесту Спилбергера уровень ЛТ у 65,5% пациентов был высокий, у 34,5% – средний. Средний балл ЛТ составил $51,4 \pm 9,7$. РТ у 44,8% пациентов была высокой, у 55,2% – средней выраженности. Средний балл РТ – $45,6 \pm 7,7$. Пациентов с низким уровнем как ЛТ, так и РТ среди наших пациентов не наблюдалось.

Проведенное обследование по шкале Холмса и Рея позволило выявить у половины больных высокий уровень стрессорной нагрузки, испытанной за последние полгода. Разброс показателей по данной шкале был очень велик, средний балл составил 193 ± 105 (суммарный балл – от 150 до 199 интерпретируется как небольшой уровень стрессового воздействия, при котором вероятность психосоматического или невротического расстройства составляет 30%; сумма баллов от 200 до 299 оценивается как средний уровень с вероятностью заболевания 50%; сумма баллов >300 считается высоким уровнем стрессорной нагрузки, при котором возможность заболевания составляет >80%). Среди наших пациентов только 14% имели крайне высокий уровень стрессорной нагрузки за последние полгода, 31% – средний и 55% – небольшой.

КЖ пациентов, по их самооценке, было снижено в среднем на $50,6 \pm 15\%$. Это проявлялось ограничением полноценной физической активности, снижением социальных контактов, пониженной самооценкой, неудовлетворенностью текущей жизненной ситуацией и своим будущим, а также плохим эмоциональным состоянием.

Побочные эффекты лечения наблюдались только в первые 2 нед терапии у 9 (30%) пациентов. У них зафиксированы избыточная сонливость, затруднение засыпания, снижение АД с компенсаторной тахикардией, интенсивность которых по шкале ВАШ ПЭ не превышала 3 баллов. Они не требовали ни коррекции дозы, ни отмены препарата, так как проходили самостоятельно. При побочном эффекте в виде повышения дневной сонливости прием препарата переносили на вечернее время.

В табл. 1 представлена динамика клинического впечатления врача (CGI – тяжесть заболевания) в ходе терапии. Из табл. 1 видно статистически достоверное снижение тяжести заболевания, что отмечалось врачом как после 2 нед терапии, так с более высокой достоверностью после 8 нед лечения.

Оценка динамики состояния врачом и пациентом как через 2 нед, так и через 8 нед терапии практически

Таблица 1. Клиническое впечатление врача (CGI – тяжесть заболевания) в ходе терапии адепрессом

Клиническое впечатление врача	Балл	p
До терапии	$4,0 \pm 0,4$	
Через 2 нед терапии	$3,8 \pm 0,6$	<0,05*
Через 8 нед терапии	$3,0 \pm 0,7$	<0,000001*

Примечание. * – сравнение с оценкой до терапии.

Таблица 2. Динамика психометрических показателей в процессе терапии адепрессом

Показатель	До лечения	Через 2 нед лечения	Через 8 нед лечения
ВАШ С	6,4±1,6	5,0±1,5*	3,2±1,7*
ВАШ ГБ	5,2±2,7	3,1±2,2*	1,39±0,99*
Снижение КЖ, %	50,6±15	Не проводилось	37,7±13*
Вегетативные нарушения, баллы	44,27±11,7	Не проводилось	35,03±11,7*
Нарушения сна, баллы	18,6±3,5	19,4±3,3**	20,5±2,8*
Дневная сонливость, баллы	6,5±3,1	5,5±3,5**	3,7±2,3*
Шкала Бека	18,37±6,0	15,9±6,6*	13,3±5,9*
Тест Спилберга:			
ЛТ	51,4±9,6	49,7±9,3**	47,2±9,3*
РТ	45,6±7	43,4±7**	39,8±6,2*
Тест Мюнстенберга:			
скорость деятельности, с	107,1±32,3	105,2±32,8	99,1±29**
количество ошибок	3,6±2,2	3,5±2,7**	1,89±2*

Примечание. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$ (по сравнению с исходными данными).

совпадала. Через 2 нед врач оценил изменение состояния в среднем на 3,2±0,5 балла (данные CGI – динамика состояния), а пациенты – на 3,1±0,48 балла (данные PGI). По оценке врача, через 2 нед положительный эффект лечения наблюдался у 21 (72%) пациента, при этом у 8 больных состояние, по мнению врача, не изменилось. Положительный эффект лечения отметили 24 (83%) пациента, у остальных состояние не изменилось. Через 8 нед лечения положительный эффект установлен у всех пациентов как по мнению врача, так и по оценке пациентов. Оценка врача в среднем составила 2,5±0,5 балла, оценка пациента – 2,4 ±0,6 балла.

В табл. 2 представлена динамика показателей психометрического тестирования через 2 и 8 нед терапии адепрессом.

Как видно из табл. 2, после 8 нед лечения адепрессом уменьшились интенсивность головных болей, уровень депрессии, РТ и ЛТ, нарушения сна, дневная сонливость, вегетативные расстройства, количество ошибок в тесте на внимание. Улучшилось самочувствие по шкале ВАШ С, повысилось КЖ, увеличилась динамика деятельности. Следует обратить внимание, что достоверная положительная динамика отмечалась уже после первых 2 нед терапии и нарастала к концу 8-й недели.

Если до лечения 6,9% пациентов не имели депрессии, у 44,8% она была легкой, а у 48,3% – умеренной степени, то через 2 нед лечения эти показатели значительно изменились – 24,1; 41,4 и 34,5% соответственно, т. е. вырос процент пациентов без депрессии и снизился процент пациентов с умеренной степенью депрессии. Через 8 нед терапии количество пациентов без депрессии осталось прежним (24,1%), при этом достоверно больше стало пациентов с легкой степенью депрессии (65,6%) и меньше – с умеренной ее степенью (10,3%).

До лечения низкий уровень тревоги (<30 баллов по шкале РТ) не наблюдали ни у одного пациента. Средняя

степень тревоги (от 31 до 45 баллов) обнаружена у 55,2% и высокая (>46 баллов) у 44,8% пациентов. Через 2 нед терапии возросла доля больных со средней степенью тревоги – до 65,5% и снизилась с высокой степенью тревоги – до 34,4%. Через 8 нед терапии закономерность снижения доли больных с выраженными тревожными расстройствами проявилась еще ярче – только у 2 больных РТ продолжала оставаться высокой, а у подавляющего большинства (89,6%) пациентов наблюдался средний ее уровень.

Выявлены значимые корреляции ($p < 0,05$) между снижением КЖ и уровнем депрессии ($r=0,78$), вегетативными нарушениями ($r=0,66$), врачебной оценкой тяжести заболевания ($r=0,46$). Кроме того, определена достоверная корреляция между степенью вегетативных нарушений и уровнем депрессии ($r=0,65$). Выявленные корреляции, на наш взгляд, выделяют основные клинические синдромы (депрессивные и вегетативные расстройства), которые оказывают наиболее значимое влияние на снижение КЖ и определение тяжести заболевания врачом.

Заключение. Антидепрессант адепресс высокоэффективен и хорошо переносится больными с ПВС и тревожно-депрессивными расстройствами легкой и умеренной степени тяжести. Он оказывает антидепрессивное, анксиолитическое, вегетостабилизирующее действие, нормализует цикл сон–бодрствование, уменьшает интенсивность головной боли напряжения. Через 8 нед лечения положительный эффект отмечен у всех пациентов. Данные нашего исследования согласуются с результатами других авторов [8–11], и, кроме того, показано, что адепресс можно назначать амбулаторным больным неврологического профиля в дозе 20 мг/сут. Терапию адепрессом, как и другими антидепрессантами, следует продолжать не менее полугода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вегетативные расстройства. Под. ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 2003;752 с.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др. Неврология для врачей общей практи-
- ки. М.: Эйдос Медиа, 2001;504 с.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев и др.

Депрессия в неврологической практике. М.: МИА, 2007;208 с.

4. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб., 1995;568 с.

5. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокардиология. М.: МИА, 2005; 784 с.

6. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003;425 с.

7. Kanner A.M. Depression in neurological disorders. The Lundbeck Institute. 2005;161 p.

8. Dunner D., Kummar R. Paroxetine. A review of Clinical experience. Pharmacopsychiatr 1998;31:81–101.

9. Чахава К.О., Аведисова А.С. Открытое

сравнительное исследование терапевтической эквивалентности препарата адепресс (пароксетин) и паксил (пароксетин) при терапии больных депрессивными расстройствами. Cons Med Психиатр и психофармакол 2009;11(1):30–3.

10. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Сафиулина А.А. и др. Эффективность препарата адепресс (пароксетин) в лечении депрессии у пациентов с хронической ишемией головного мозга и в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта с учетом уровня скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта. Неврол и психиатр 2012;3(2):27–30.

11. Чахава В.О., Будтуева Ф.С., Борукаев Р.Р. Эффективность препарата

адепресс (пароксетин) при генерализованном тревожном расстройстве. Журн неврол и психиатр 2010;110(8):25–9.

12. National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impression. W.Guyao (Ed.) ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland 1976;217–22.

13. Соловьева А.Д., Данилов А.Б., Хаспекова Н.Б. Методы исследования вегетативной нервной системы. В кн.: Вегетативные расстройства. М.: МИА, 2000;44–86.

14. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. и др. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы. Под ред. Я.И. Левина. М.: МЕДПРАКТИКА, 2005;115 с.

И.А. Зайцева

ООО Лечебно-диагностический центр «Док.Клиник», Москва

Влияние комплекса силовых упражнений на качество жизни при боли в пояснично-крестцовой области

Цель исследования — разработка и обоснование алгоритма комплекса силовых упражнений для пациентов с болью в поясничном отделе.

Пациенты и методы. Обследовано 79 больных 20–45 лет, которые были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы получали восстановительное лечение (индивидуальный комплекс силовых упражнений), а пациенты 2-й группы — стандартное лечение (ЛФК, физио- и фармакотерапия).

Результаты и их обсуждение. Продемонстрировано достоверное снижение болевого синдрома в 1-й группе уже после 1-го сеанса терапии, тогда как во 2-й группе болевой синдром регрессировал после 5-го сеанса. Также установлено, что после 12 сеансов индивидуального комплекса силовых упражнений статистически значимо уменьшился болевой синдром ($p < 0,05$).

Выводы. Разработанная методика восстановительного лечения с использованием индивидуального комплекса силовых упражнений у пациентов с болью в поясничном отделе позвоночника позволила повысить эффективность лечения и значительно улучшить качество жизни.

Ключевые слова: боль в поясничном отделе, комплекс силовых упражнений.

Контакты: Ирина Александровна Зайцева nevrolog-510@mail.ru

Influence of a complex of muscle-strengthening exercises on quality of life in lumbosacral pain

I.A. Zaitseva

ООО Dok.Klinik Treatment-and-Diagnostic Center, Moscow

Objective: to elaborate and substantiate an algorithm of a complex of muscle-strengthening exercises for patients with lumbago.

Patients and methods. Seventy-nine patients aged 20–45 years were examined and divided into 2 groups: 1) those who received rehabilitation treatment (an individual complex of muscle-strengthening exercises) and 2) those who had standard treatment (exercise therapy, physiotherapy, and pharmacotherapy).

Results and discussion. A significant reduction in pain syndrome was demonstrated in Group 1 just after their first therapy session whereas in Group 2, it regressed after session 5. After 12 sessions of the individual complex of muscle-strengthening exercises, the pain syndrome was also ascertained to be diminished statistically significantly ($p < 0.05$).

Conclusion. The developed procedure of rehabilitation treatment using the individual complex of muscle-strengthening exercises in patients with pain in the lumbar spine could enhance therapeutic efficiency and considerably improve the quality of life.

Key words: lumbar pain, complex of muscle-strengthening exercises.

Contact: Irina Aleksandrovna Zaitseva nevrolog-510@mail.ru

Боль в пояснично-крестцовой области — частая жалоба, вынуждающая пациентов обращаться к врачу. Она встречается в одинаковом числе случаев как у мужчин, так и у женщин.

Боль в пояснично-крестцовой области у большинства пациентов имеет мышечное происхождение и является одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности [1].

Боль в спине развивается на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника [2], которые отмечаются у многих пациентов [3, 4]. Проблема диагностики и лечения боли в спине находится в центре внимания практических врачей и научных работников различных специальностей, что обусловлено ее важным медико-биологическим и социально-экономическим значением.

Согласно рекомендациям National Institute of Neurological Disorders and Stroke, физические упражнения могут быть самым эффективным способом ускорить выздоровление пациентов с подострой и хронической болью в поясничном отделе позвоночника. Поддержание и формирование мышечной силы важно для людей с нарушениями функции опорно-двигательного аппарата [5]. По европейским рекомендациям [6], лечебная физкультура, проводимая под контролем врача, — метод вмешательства «первой линии» при лечении хронической боли в спине. При этом не приводятся конкретные схемы физической нагрузки, но отмечено, что в разных странах и у разных авторов подходы к лечению различаются [7]. В то же время большинство работ направлено на исследование динамики купирования острого болевого синдрома, тогда как в основе лечения боли в пояснично-крестцовой области должно быть уменьшение периодов обострения [2, 8—10], что возможно лишь при проведении длительного лечения. Все это указывает на необходимость совершенствования консервативных методов терапии при данной патологии.

Цель исследования — изучение эффективности комплекса силовых упражнений у пациентов с болью в пояснично-крестцовой области.

Пациенты и методы. Обследовано 79 больных (40 женщин и 39 мужчин) в возрасте от 20 до 45 лет с болью в поясничном отделе. Средний возраст пациентов составил $35,1 \pm 7,2$ года.

Пациенты были разделены на две группы: пациенты 1-й группы получали восстановительное лечение (индивидуальный комплекс силовых упражнений), а пациенты 2-й группы — стандартное лечение (лечебная физкультура, физиотерапия и медикаментозное лечение).

Преобладали пациенты с длительным течением заболевания (табл. 1), средняя продолжительность боли в спине составляла $4,1 \pm 1,2$ года.

Курс лечения в 1-й группе включал 12 процедур индивидуального комплекса силовых упражнений (1 цикл) в виде индивидуально подобранной программы с учетом пола, массы тела, сопутствующей патологии, интенсивности боли, уровня физической подготовки. Комплекс упражнений основан на укреплении внутренних мышц спины с учетом биомеханики позвоночного столба.

Использовали силовые упражнения на неспециализированных (общего применения) тренажерах для мышц спины, нижних конечностей (для улучшения венозного оттока) и мышц верхнего плечевого пояса. Такие упражнения не только позволяют увеличить силовую выносливость мышц спины, но и дают возможность максимально закрепить правильный двигательный стереотип.

Упражнения выполнялись на 9 тренажерах с отягощением, общее количество подходов к тренажерам для

одного упражнения — 2, отдых между подходами — 2—3 мин (в движении), продолжительность одного занятия — 60 мин.

Отягощение для пациента подбирали опытным путем. Инструктор просил пациента выполнить движение до утомления, а затем корректировал нагрузку таким образом, чтобы пациент смог повторить упражнение необходимое количество раз. Вес отягощения должен быть таким, чтобы пациент выполнил движение не менее 7 и не более 12 раз (повторений). Если он выполнял движение более 12 раз, значит, вес отягощения недостаточен, если менее 7 раз, то он слишком велик. Таким образом, вес подбирали индивидуально для каждого пациента.

Каждое занятие в тренажерном зале состояло из трех частей: подготовительной (разминка), основной и заключительной. Разминка предназначена для подготовки организма к возрастающей физической нагрузке, поэтому включает преимущественно простые упражнения, выполняемые без отягощений (вис на локтях, упражнения на верхний пресс, а также гиперэкстензия пояснично-крестцового отдела позвоночника). В основной части занятия используется четкая последовательность специальных упражнений, обеспечивающих общую и силовую выносливость мышц спины. В заключительную часть занятия входят такие упражнения, как растягивания с противовесным утяжелением на многофункциональном тренажере «кросс-овер», способствующие растяжению и одновременно утяжелению мышечных групп, снижению общей физической нагрузки. Любое движение в момент максимального напряжения должно сопровождаться форсированным выдохом через рот. Это предотвращает перенапряжение сосудов сердца, головного мозга и повышение АД, на выдохе мышца «прорабатывается» до конца.

От занятия к занятию по мере увеличения амплитуды движений и интенсивности нагрузки пациент учится преодолевать небольшую боль. Программа постепенно усложнялась за счет утяжеления отягощения. Количественная и качественная оценка болевого синдрома производилась с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли и опросника Освестри для оценки нарушений функционирования при боли в нижней части спины [11]. Оценку болевого синдрома проводили на 1, 6-м и 12-м сеансах терапии.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных анамнеза показал, что у 41 (51,9%) больного начало заболевания или его обострение было связано с подъемом тяжести в согнутом положении тела, физическим перенапряжением, резким поворотом или длительным пребыванием в неудобном положении. Переохлаждение явилось провоцирующим фактором заболевания у 22 (27,8%) пациентов. Сочетание этих факторов наблюдали у 11 (13,9%) больных. На наличие психотравмирующих ситуаций указали 44 (55,7%) пациента. Травмы

Таблица 1. *Распределение пациентов по общей продолжительности боли в спине*

Продолжительность заболевания	1-я группа (n=41)		2-я группа (n=38)	
	n	%	n	%
Менее 3 мес	8	19,45	7	18,4
3—12 мес	7	15,75	10	26,3
1—5 лет	18	43,35	13	34,2
6—10 лет	8	19,45	8	21,1

Таблица 2. *Интенсивность боли по ВАШ в период лечения в зависимости от использования комплекса силовых упражнений (баллы, Mean±SD)*

Группа больных	Сеанс		
	1-й	6-й	12-й
1-я группа (n=41)	95,36±18,65	45,1±9,9**	9,6±3,4*
2-я группа (n=38)	93,95±18,61	58,4±8,5**	32,6±3,6

Примечание. * — $p < 0,01$ — статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами; ** — $p < 0,05$ — статистически значимые различия с исходными значениями.

позвоночника в анамнезе имелись у 6 (7,6%) больных. У 4 (5%) пациентов установить причину заболевания не удалось.

До лечения интенсивную (70—90 мм по ВАШ) боль отмечали большинство больных (87,8% в 1-й группе и 89,5% во 2-й).

По данным опросника Освестри, к 6-му сеансу у больных 1-й группы, получающих восстановительное лечение, интенсивность боли снизилась до умеренной (с $4,8 \pm 0,2$ до $2,4 \pm 0,5$ балла по 1-му разделу). Существенно улучшились двигательная активность и самообслуживание (не требовалась посторонней помощи), увеличились продолжительность ходьбы до 500—1000 м без боли и время, в течение которого пациент мог сидеть и стоять до 1 ч, нормализовался сон, однако больным приходилось быть медлительными и осторожными. Во 2-й группе снижение интенсивности боли к 6-му сеансу (с $4,8 \pm 0,2$ до $3,0 \pm 0,4$ балла по 1-му разделу) было менее выраженным, чем в 1-й группе.

К концу лечения (12-й сеанс) отмечалось улучшение по всем разделам опросника, в обеих группах наблюдалось статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями. Однако у больных 1-й группы, получающих восстановительное лечение, показатель болевого синдрома (по шкале Освестри) были статистически значимо ($p < 0,01$) ниже ($19,2 \pm 7,8$ балла), чем у пациентов, получающих стандартную терапию ($41,3 \pm 11,6$ балла).

Динамика средних значений по ВАШ у пациентов с болью в поясничном отделе в процессе лечения представлена в табл. 2.

У больных 1-й группы к 6-му сеансу отмечалось снижение боли до умеренной, а к концу лечения боль в покое и ночью практически отсутствовала, в периоды активности ее выраженность была слабой.

У пациентов 2-й группы к 6-му сеансу наблюдалось снижение показателей по всем видам боли до умеренной

степени (по ВАШ), но тем не менее в абсолютных значениях боль была более интенсивной, чем в 1-й группе. К концу лечения также отмечалось снижение интенсивности боли по всем показателям до слабой степени по ВАШ, кроме уровня боли при активности, которая оставалась умеренной. В абсолютных значениях она также была выше, чем в 1-й группе.

Были выявлены статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами к 12-му сеансу терапии, что указывает на более высокую эффективность восстановительного лечения (индивидуального комплекса силовых упражнений) при боли в пояснично-крестцовой области по сравнению со стандартной терапией.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что предложенный комплекс индивидуальных силовых упражнений приводит к более быстрому снижению интенсивности боли в поясничном отделе позвоночника и значительно улучшает качество жизни пациентов. Разработанный комплекс не имеет аналогов (описания подобной методики мы не встретили в литературе), его эффективность соответствует таковой лучших методов восстановительного лечения.

Преимуществом разработанной методики является минимальное количество противопоказаний: I и III триместры беременности, острая травма, психические заболевания, недавнее (<1 мес) оперативное вмешательство, осложненные грыжи межпозвоночных дисков. Данный комплекс позволяет в значительной мере разгрузить врача-невролога, освободив его от присутствия в зале на всех занятиях. Контрольные осмотры проводятся только на 3, 6-м и 12-м занятиях, в остальное время пациент выполняет упражнения под наблюдением методиста (специалист со средним специальным образованием).

Таким образом, показано, что лечение с использованием индивидуального комплекса силовых упражнений позволяет у пациентов с подострой и хронической болью в пояснично-крестцовой области более быстро купировать болевой синдром и значительно улучшить качество жизни. Необходимы дальнейшие контролируемые рандомизированные исследования для подтверждения эффективности комплекса индивидуальных силовых упражнений у пациентов с болью в спине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. Неврол нейропсихиатр психосом 2009;1:19—23.
2. Хабилов Ф.А., Девликамова Ф.И. Лечение вертеброгенной боли. Леч нервн бол 2002;1:3—9.
3. Подчуфарова Е.В. Лечение острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации: болевые синдромы в неврологии. Cons med 2005;8:674—7.
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke [официальный сайт]. URL: http://www.ninds.nih.gov/disorders/backpain/detail_backpain.htm (дата обращения: 01.03.2012).
5. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur Spine J 2006;15(Suppl. 2):S200—S202.
6. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. Eur Spine J 2006;15(Suppl. 2):S. 177—S179.
7. Жарков П.Л., Жарков А.П., Бубновский С.М. Поясничные боли. М.: Юниарпринт, 2002;143 с.
8. Челноков В.А. Основные патогенетические принципы применения физических упражнений при профилактике остеохондроза позвоночника. Теор и практ физ культ 1998;10:56—8.
9. Кулик Н.М. Лечебная физкультура при остеохондрозе пояснично-крестцового отдела позвоночника. Вестн физиотер курортол 2002;8(1):78—82.
10. Fairbank J.C., Couper J., Davies J.B. et al. The Oswestry low back pain disability questionnaire. Physiotherapy 1980;66:271—3.

Н.А. Тювина, С.В. Прохорова, Т.Н. Максимова

Кафедра психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Эффективность паксила при лечении депрессий у мужчин пожилого возраста

Цель исследования — изучение эффективности паксила при лечении депрессии различной степени тяжести у мужчин пожилого возраста.

Пациенты и методы. Обследовано 35 мужчин в возрасте 50—78 лет с депрессивной симптоматикой различной степени тяжести в рамках депрессивного эпизода — 14 (40%), рекуррентного депрессивного расстройства — 12 (34,3%), биполярного аффективного расстройства — 9 (25,7%). Эффективность паксила в дозе 20—40 мг/сут оценивалась клиническим методом с применением психометрических шкал (CGI, HDRS, UKU) на 7, 14, 28-й и 42-й день.

Результаты исследования. Выявлена высокая эффективность паксила при лечении депрессий у мужчин пожилого возраста. Средний балл по шкале Гамильтона снизился с $24,7 \pm 0,3$ до $4,9 \pm 1,1$. Редукция депрессивных симптомов к 42-му дню составила 80,2%. Достигнуты выздоровление и пограничное состояние по шкале CGI-S у 74,3% больных. Начиная с 1-й недели терапии исчезали астенические симптомы и адинамия, со 2-й недели — гипотимия, с 3-й недели — тревога в результате последовательного проявления стимулирующего, антидепрессивного и анксиолитического действия.

Заключение. Относительно быстрое и равномерное действие паксила на все симптомы депрессии у мужчин пожилого возраста обусловлено сочетанием антидепрессивного, противотревожного и стимулирующего эффекта при хорошей переносимости.

Ключевые слова: депрессия, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, мужской пол, пожилой возраст, паксил.

Контакт: Нина Аркадьевна Тювина natuvina@yandex.ru

Efficacy of paxil in the treatment of depressions in elderly males

N.A. Tyuvina, S.V. Prokhorova, T.N. Maksimova

Department of Psychiatry and Medical Psychology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective: to study the efficacy of paxil in the treatment of depression of varying severity in elderly male.

Patients and methods. Thirty-five males aged 50—78 years with depressive symptoms of varying severity in the framework of a depressive episode [$n = 14$ (40%)], recurrent depressive disorder [$n = 12$ (34.3%)], and bipolar affective disorder [$n = 9$ (25.7%)] were examined. The efficacy of paxil 20—40 mg/day was clinically evaluated using psychometric scales (CGI, HDRS, and UKU) on days 7, 14, 28, and 42.

Results. Paxil was found to be highly effective in treating depressions in elderly males. The mean HDRS scores decreased from 24.7 ± 0.3 to 4.9 ± 1.1 . By day 42, the reduction in depressive symptoms was 80.2%. 74.3% of the patients achieved recovery and a borderline state according to the CGI-S scale. There was cessation of asthenic symptoms and adynamia at week 1 of therapy, hypothyria at week 2, and anxiety caused by the consecutive manifestations of stimulating, antidepressant, and anxiolytic effects.

Conclusion. The relatively rapid and uniform effect of paxil on all symptoms of depression in elderly males is determined by the combination of its anti-anxiety and stimulating activities in the presence of its good tolerability.

Key words: depression, recurrent depressive disorder, bipolar effective disorder, male sex, elderly age, paxil.

Contact: Nina Arkadyevna Tyuvina natuvina@yandex.ru

Депрессивные расстройства в пожилом и старческом возрасте имеют ряд особенностей, касающихся генеза, клинических проявлений и терапевтической тактики. По данным многочисленных исследований, распространенность депрессий с возрастом увеличивается, но вместе с тем изменяется соотношение депрессивных расстройств в зависимости от их происхождения и тяжести клинической симптоматики. Так, распространенность большой (эндогенной) депрессии достигает максимума (7—8%) в возрасте 45—54 лет, затем заметно снижается и в популяции старше 65 лет составляет около 4%. Параллельно увеличивается число экзогенных (органических, соматогенных) и психогенных депрессий (J.P. Lepine, 1977). По данным D.W. Кау и соавт. [1], во всех возрастных группах субдепрессии («подпороговые» депрессии) отмечаются чаще, чем большая депрессия. Субдепрессивные нару-

шения встречаются у 10% в общей популяции людей пожилого возраста и только 1,3% страдают большой депрессией. В более позднем исследовании, проведенном в 14 европейских странах [2], было установлено, что депрессивные нарушения отмечаются у 8,6—14,1% пожилых людей, а большая депрессия — только у 1—4%. У пожилых пациентов, страдающих различными соматическими заболеваниями, частота депрессивных расстройств значительно возрастает, но колеблется в довольно широких пределах — от 11 до 59% в зависимости от применяемого диагностического инструмента, возраста, пола, места нахождения больных и типа опеки [3, 4]. Поэтому многие исследователи считают, что риск возникновения депрессии у пожилых здоровых людей не выше, чем у молодых, и увеличивается он не благодаря возрасту, а в связи с появлением соматических болезней [5]. Эта точка зрения под-

тверждается данными G.J. Kennedy и соавт. [6], которые показали, что из 30% пожилых людей, страдавших депрессией, только 5% не имели соматических заболеваний.

Однако взаимоотношения между соматической болезнью и депрессией неоднозначны. Доказано наличие непосредственной связи между рядом заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт, обструктивная легочная патология, перелом шейки бедра, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция) и депрессией в позднем возрасте [7, 8]. Болевые синдромы различного генеза также часто приводят к депрессии [9], при этом между болью и депрессией существует двусторонняя связь: боль повышает риск депрессии, а депрессия усиливает боль.

Кроме того, пожилые больные депрессией часто предъявляют жалобы соматического характера, которые не подтверждаются объективными методами исследования. Тем не менее пациенты на них фиксируются, переоценивают их тяжесть, обеспокоены последствиями воображаемой соматической болезни, возможным неблагоприятным исходом. В этих случаях речь идет об ипохондрической депрессии, при которой подавленное настроение сочетается с тревожными опасениями за свое здоровье, фобиями, паническими реакциями. При этом больные могут не обращать внимания на реально существующие у них болезни, например артрит, гипертоническую болезнь, а ассоциировать свою тревогу и сниженное настроение с вымышленными болезнями [9—11]. Боль и самооценка здоровья (субъективные симптомы соматической мнимой болезни), по мнению С. Katona и соавт. [12], имеют более сильную связь с депрессией, чем объективные симптомы или количество хронических болезней.

Существует также непрямая связь между соматическими болезнями и риском возникновения депрессивных нарушений: причинным фактором депрессии в этих случаях является не сама болезнь, а связанные с нею обстоятельства (угроза жизни, тяжелые последствия болезни), создающие дополнительный стресс [12, 13]. В связи с болезнью и ее осложнениями пациент может потерять привычную роль в жизни, работу, стать инвалидом, испытывать трудности в передвижении, общении с окружающими.

В пожилом и старческом возрасте больные могут подвергаться воздействию различных стрессовых факторов, таких как утрата близких, одиночество, проблемы с детьми, финансовые проблемы, что также может способствовать возникновению и развитию депрессии.

Предрасполагающими к депрессии факторами в пожилом возрасте, по данным многих исследователей, являются: психические расстройства в преморбиде, включая депрессию и суицидальные попытки; потеря функций и ограничение активности и подвижности, когнитивные нарушения и женский пол [12—14]. Что касается гендерных различий, то в возрастных группах 65—74 и 75—84 лет депрессии в два раза чаще встречаются у женщин, а в возрасте 85 лет и старше частота их выравнивается [15]. При анализе корреляционных связей между соматическими болезнями и депрессией установлено, что они более характерны для пациентов старше 75 лет, чем 55—74 лет, а также для мужчин, чем для женщин [16].

Клиническая картина депрессии в пожилом возрасте также имеет свои особенности по сравнению с депрессией у молодых. По мнению Е.С. Авербуха [17], с возрастом при депрессии менее выражена двигательная и ассоциативная заторможенность, более характерны тревога и ипохондриче-

ские нарушения, особенно для инволюционной меланхолии. По данным ряда зарубежных авторов, при депрессии позднего возраста часто встречаются инсомния (ранние пробуждения, отсутствие чувства сна, плохое самочувствие в утренние часы), потеря аппетита и массы тела, боль, слабость, тревога, агитация и мысли о смерти [12]. У больных могут отсутствовать жалобы депрессивного содержания, но характерны ангедония и соматические жалобы, а также «псевдодеменция» или объективные нарушения памяти и ипохондрия [9].

Трудности диагностики депрессивных расстройств в пожилом возрасте отражаются в итоге на своевременности и адекватности терапии. Но даже при установленном диагнозе депрессии существуют определенные проблемы при назначении лечения, в частности при подборе антидепрессантов. Необходимо учитывать возраст пациентов, сопутствующие соматические болезни, тяжесть самой депрессии и ее клинические особенности. Наиболее показаны пожилым пациентам антидепрессанты, обладающие наряду с эффективностью хорошей переносимостью с минимумом побочных эффектов. Препараты не должны вызывать излишней седации, слабости, повышения аппетита и массы тела, тремора и нарушения координации движений. В связи с этим в последние годы чаще всего используют антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Сегодня СИОЗС наиболее часто назначают в качестве препаратов первого выбора. Основные преимущества СИОЗС — относительно низкая частота побочных явлений и достаточно выраженный терапевтический эффект независимо от дозы. Одним из наиболее часто применяемых препаратов является пароксетин.

Пароксетин (паксил) — производное пиперидина, препарат сложной бициклической структуры, по стереохимической конфигурации близкий к четырехциклической, является мощным и наиболее СИОЗС [18, 19]. Как и другие препараты этой группы, он мало влияет на основные рецепторные системы, за исключением мускариновых, и, следовательно, оказывает умеренное холинолитическое действие. Отсутствие активных метаболитов и относительно небольшой период полураспада обеспечивают хорошую переносимость и безопасность препарата даже у лиц пожилого возраста [20—22]. Результаты многих рандомизированных двойных слепых исследований показывают, что пароксетин не уступает по эффективности имипрамину, amitриптилину и кломипрамину [23—25]. По степени влияния на тревожную симптоматику пароксетин не отличается от amitриптилина, при этом переносимость пароксетина лучше, чем у препаратов сравнения [26, 27]. Главными составляющими профиля психотропной активности препарата являются тимоаналептическое и анксиолитическое действие при достаточно отчетливом стимулирующем эффекте. Препарат обладает хорошим эффектом при тревожных состояниях, не вызывая гиперстимуляции, усиления агитации или нарушений сна. Имеются данные о способности препарата улучшать сон при депрессии уже на ранних этапах лечения, при этом не наблюдается дневной сонливости [28—30].

Целью исследования являлось изучение эффективности и безопасности паксила при терапии депрессивных расстройств у мужчин пожилого возраста.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в стационарных и амбулаторных условиях в первом мужском отделении Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Первого

МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование включено 35 пациентов 50—78 лет (средний возраст — $61,2 \pm 3,8$ года) с длительностью заболевания от 3 мес до 15 лет (в среднем — $6,3 \pm 1,2$ года). Группа формировалась из пациентов, поступивших в клинику с симптомами депрессии различной степени тяжести, а также обратившихся в клинику с депрессией, которая не требовала госпитализации.

По результатам оценки психических расстройств согласно МКБ-10 состояние было квалифицировано как рекуррентное депрессивное расстройство (F33.0 и F33.1) у 12 (34,3%) больных, умеренной тяжести депрессивный эпизод (F32.1) — у 14 (40%), биполярное аффективное расстройство (F31.3), умеренной тяжести депрессивный эпизод — у 5 (14,3%), биполярное расстройство, тяжелый депрессивный эпизод без психотических симптомов (F31.3) — у 4 (11,4%).

По тяжести депрессивного эпизода к началу терапии пациенты распределились следующим образом: легкий — 2 (5,6%), умеренный — 29 (82,9%), тяжелый без психотических симптомов — 4 (11,5%).

Соматические симптомы депрессии наблюдались у большинства пациентов. Это были как соматические проявления самой депрессии — нарушения сна, снижение аппетита, потеря массы тела, так и вегетативные симптомы (соматическая тревога) — гипервентиляция, потливость, сердцебиение и диспепсические расстройства. У ряда пациентов возникали приступы паники с соматическими симптомами (сердцебиение, обильное потоотделение, головокружение, слабость, тошнота, учащенное мочеиспускание и др.).

Клиническая картина приступа была представлена классическим меланхолическим синдромом у 5 (14%) больных, апатической депрессией — у 7 (20%), тревожной депрессией с паническими атаками — у 14 (40%), ипохондрической депрессией — у 9 (26%).

Впервые обратились 14 (40%) пациентов, они не принимали ранее антидепрессантов. Остальные больные прежде получали антидепрессанты разных групп с различной степенью эффективности. Паксил ранее никому из пациентов не назначался.

Суточная доза препарата составляла от 10 до 40 мг/сут на один прием, в утренние часы. При дозе 40 мг допускалось 2 приема по 20 мг — утром и днем.

До начала лечения паксилем проводилась постепенная отмена всей предшествующей терапии. Пациенты подвергались тщательному психическому и соматоневрологическому обследованию с применением необходимых параклинических методов для оценки эффективности терапии и возможных побочных эффектов. Исключались пациенты, страдающие тяжелыми соматическими заболеваниями, другими психическими расстройствами, злоупотребляющие психоактивными веществами.

Психическое состояние пациентов определяли традиционным клиническим методом с использованием психометрических шкал: шкалы общего впечатления (CGI), шка-

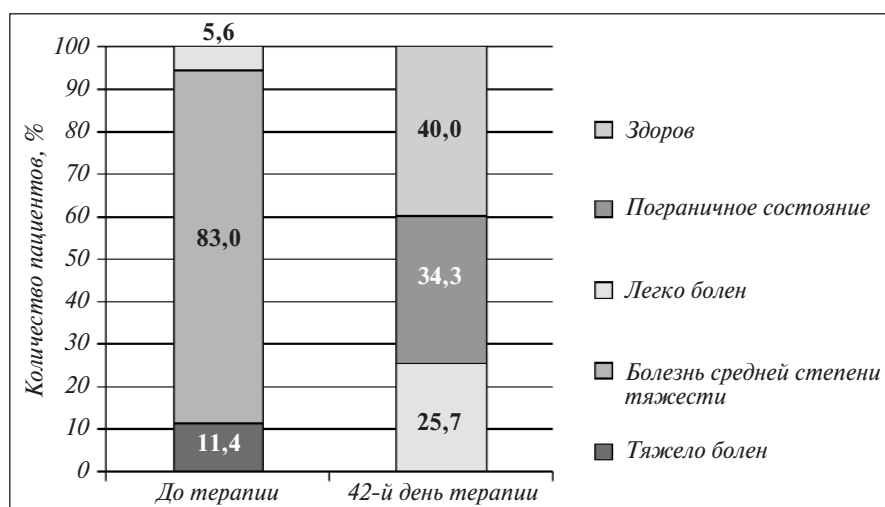


Рис. 1. Состояние пациентов по шкале CGI до и в конце терапии паксилем

лы Гамильтона для оценки депрессий (HDRS) и шкалы побочных явлений UKU. Оценку психического и соматического состояния пациентов проводили до начала терапии, на 7, 14, 28-й и 42-й день.

Разрешалось кратковременное использование транквилизаторов (феназепам, диазепам, алпразолам) и гипнотиков (золпидем, зопиклон).

На протяжении всего исследования ни один из пациентов не отказался от приема паксила из-за побочного действия препарата или недостаточной его эффективности.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования установлена высокая эффективность паксила при депрессиях различной степени выраженности. По шкале CGI перед началом терапии по тяжести заболевания пациенты распределились следующим образом: легко болен — 2 (5,6%), болезнь средней степени тяжести — 29 (83%), тяжело болен — 4 (11,4%; рис. 1).

В процессе терапии паксилем наблюдалась довольно быстрая редукция симптоматики, и к 42-му дню у большинства пациентов констатирована полная или почти полная ремиссия, субъективно они чувствовали себя хорошо и в психическом, и в физическом плане. Полное выздоровление или значительное улучшение отмечено у 74,3% пациентов. К концу 6-й недели терапии 40% пациентов считали себя практически здоровыми, у 34,3% отмечено пограничное состояние, а 25,7% оставались легко больны (см. рис. 1). К концу лечения у этих пациентов практически нормализовалось состояние во второй половине дня, но по утрам сохранялось состояние некоторой подавленности, тревоги, сниженной активности.

Динамика улучшения состояния в ходе лечения, определяемая по шкале CGI, отражена на рис. 2. Как следует из приведенных данных, отчетливое улучшение психического состояния пациентов по шкале CGI регистрировали со 2-й недели терапии. Положительная динамика отмечалась по мере продолжения лечения паксилем. Максимум улучшения приходился на 4-ю неделю лечения, в дальнейшем наблюдалась тенденция к относительной стабилизации психического состояния пациентов. К 42-му дню у большинства больных констатирована полная или почти полная ре-

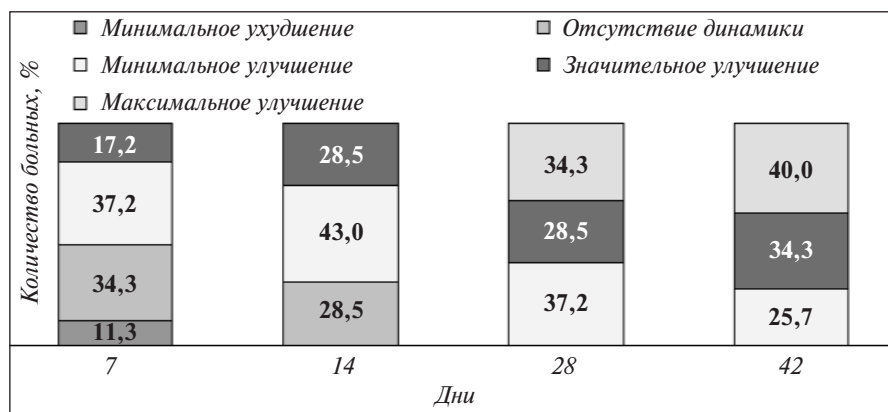


Рис. 2. Динамика депрессивной симптоматики в процессе терапии паксилом по шкале CGI

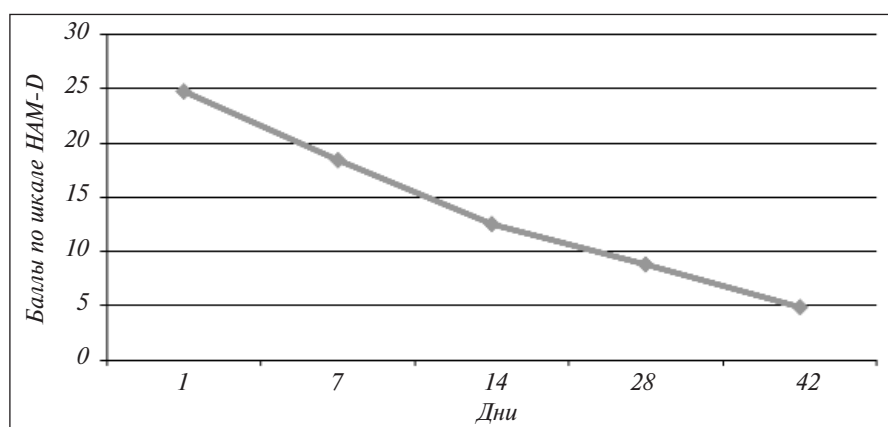


Рис. 3. Динамика депрессивной симптоматики на фоне терапии паксилом по шкале HDRS ($p < 0,05$)

миссия, субъективно они чувствовали себя хорошо в физическом и психическом плане.

При оценке депрессии по шкале HDRS средний суммарный балл в начале исследования составлял $24,7 \pm 0,3$ (рис. 3), к концу исследования он был равен $4,9 \pm 1,1$. Отмечалась довольно быстрая редукция депрессивной симптоматики: уже к концу 3-й недели терапии средний балл снизился на 50%. На протяжении всего курса лечения происходило довольно равномерное уменьшение депрессивных симптомов: к 7-му дню средний балл снизился на 25,5%, к 14-му дню — на 45,3%, к 28-му дню — на 64,3%, к 42-му дню — на 80,2%. При этом полная редукция всех симптомов отмечалась у 14 (40%) больных. У остальных оставались депрессивные проявления в виде фиксации на своем состоянии (7 пациентов), тревожных опасений по поводу здоровья (6), преходящих нарушений сна (7), легкой заторможенности (5). Слабо выраженная эпизодическая тревожность отмечалась у 8 больных.

Сравнение динамики отдельных симптомов депрессивного синдрома показывает, что у пациентов настроение улучшается уже со 2-й недели терапии, но положительный эффект значительно выражен после месяца лечения и сохраняется до его окончания. Тревога проходит медленнее, редукция заметна к концу месяца терапии, затем состояние стабилизируется. Двигательная заторможенность изначально выражена незначительно, ее динамика заметна уже на 1-й неделе лечения в результате стимулирующего эффекта паксила,

после чего происходит медленное выравнивание состояния. Таким образом, в начале терапии (уже с первых дней) проявляется стимулирующий эффект паксила, затем — антидепрессивный (со 2-й недели), а потом — анксиолитический (на 3—4-й неделе).

При клинической оценке динамики психического состояния пациентов улучшение было заметным с 1-й недели терапии. Больные становились более активными, охотно общались с близкими. У некоторых пациентов в начале терапии усиливалась тревога за счет стимулирующего эффекта препарата, но в дальнейшем они становились спокойнее, редуцировались фобические и панические проявления. Настроение заметно улучшалось со 2-й недели терапии: проходила тоска, появлялись интерес к жизни, планы на будущее. Больные становились более контактными, доверчивыми, естественными. Постепенно улучшалось и соматическое состояние. Появлялся аппетит, исчезали соматические и вегетативные проявления тревоги и панических расстройств. Уменьшалась, соответственно, и фиксация на своем соматическом состоянии. В меньшей степени подавались редукции сенестоипохондрические нарушения, психопатоподобные истероформные проявления. У некоторых больных нарушалось засыпание в первые недели ле-

чения, что корректировалось назначением транквилизаторов (особенно при сопутствующем усилении тревоги) и гипнотиков (золпидем, зопиклон).

С учетом доминирующих проявлений депрессивного состояния были выделены следующие синдромы: апатический — у 7 (20%) пациентов, классическая меланхолическая депрессия — у 8 (23%), тревожная депрессия — у 11 (31,8%), ипохондрическая депрессия — у 9 (25,2%). Тревожный и ипохондрический варианты депрессии чаще наблюдались у первичных пациентов, заболевших в возрасте 55—65 лет, и соответствовали инволюционной меланхолии.

Аффективные нарушения, имеющие апатико-динамическую окраску, характеризовались отсутствием чувства тоски, больные жаловались на лень, слабость, вялость, повышенную утомляемость, чувство апатии, бессилия, ощущение собственной тупости, нежелание что-либо делать, с кем-либо общаться, читать художественную или профессиональную литературу, смотреть телевизор. Пациенты говорили, что «потеряли интерес к жизни», что не испытывают прежнего удовольствия от работы или общения с близкими. Суицидальные жалобы отсутствовали, но пациенты были склонны рассматривать свое состояние как «завершение жизненной программы», много времени проводили в постели, отказываясь от прогулок. Все больные с апатической депрессией на фоне терапии паксилом во всех случаях отмечали выраженный стимулирующий эффект: сравнительно быстрое уменьшение

адинамических и астенических явлений практически с 1-й недели терапии. На 3—4-й неделе лечения паксилом повышалась поведенческая активность, появлялся интерес к жизни, планы на ближайшее будущее. Пациенты становились более инициативными, контактными, доверчивыми, подвижными, способными радоваться и получать удовольствия.

У больных 2-й группы с тоскливой классической депрессией в структуре синдрома отмечалось гармоничное присутствие депрессивной триады: снижения настроения, сопровождавшегося ощущением тяжести на сердце, двигательной и идеаторной заторможенностью, а также ангедонией, подавлением влечений, отсутствием чувства радости. В связи с заниженной самооценкой значительное место занимали идеи сверхценного характера о собственной неполноценности, никчемности, бездарности, бесполезности прожитых лет. Жизнь представлялась бесперспективной, безнадежной. Больные не верили в выздоровление, считали, что никогда не выйдут из этого состояния. На фоне лечения паксилом улучшалось настроение, повышалась двигательная и умственная активность, исчезали мысли о своей несостоятельности, страхи и беспокойство по поводу собственного состояния, перспектив выздоровления. Пациенты становились активными, улучшались аппетит и сон, не отмечалось сонливости и излишней седации в дневное время.

Пациенты 3-й группы отличались преобладанием в клинической картине тревожного компонента. Наблюдались симптомы тревожной депрессии, сопровождавшиеся отчетливой вегетативной симптоматикой (повышение АД, сердцебиение, сухость во рту, потливость, дрожь в теле и др.). Такие больные в отделении были беспокойны, суетливы, в течение дня неоднократно обращались к лечащему врачу с вопросами. У ряда больных этой группы на фоне постоянной тревоги возникали приступы паники. Пациенты не выходили из дома в одиночку, боялись пользоваться общественным транспортом из-за возможного возникновения панического приступа. У некоторых из них основная депрессивная симптоматика развивалась на фоне неярко выраженных психопатоподобных истероформных проявлений, а также нарушений контакта с окружающими, склонности к мелким конфликтам, раздражительности, нежелания подчиняться порядку.

На фоне приема паксила у пациентов этой группы наблюдалась редукция тревоги, аффективной неустойчивости, внутреннего напряжения. Пациенты становились более спокойными, упорядоченными и естественными, отмечали исчезновение подавленности, тяжести на душе. Практически с первых дней приема препарата прекращались приступы паники, сопровождавшиеся страхом смерти. Уменьшались тревожные ожидания самой панической атаки. Пациенты начинали выходить на прогулки, с 3-й недели лечения могли пользоваться общественным транспортом, появлялась уверенность в возможности излечения. К концу терапии в целом наблюдалась нормализация состояния, но эпизодически в утренние часы возникали неглубокие при-

ступы тревоги. Обычно для полного выздоровления требовался более длительный прием паксила — 2—3 мес.

У больных 4-й группы с ипохондрической депрессией снижение настроения часто сопровождалось ощущением тяжести на сердце, тревогой, внутренним беспокойством. Двигательная и идеаторная заторможенность были выражены незначительно, в высказываниях больных центральное место занимали идеи навязчивого и сверхценного характера о наличии тяжелого, неподдающегося лечению, «смертельного» соматического заболевания. Озабоченность своим здоровьем, неверие в возможность выздоровления, потребность в бесконечных обследованиях с целью подтверждения диагноза несуществующей соматической болезни составляли основу синдрома. Больные формально соглашались, что у них депрессия, однако занимались построением различных концепций возможного тяжелого скрытого соматического заболевания. Некоторые пациенты периодически

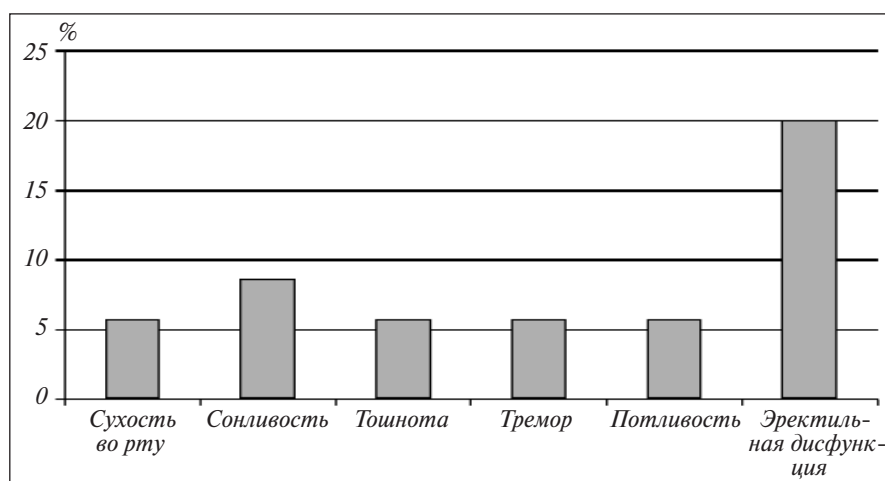


Рис. 4. Нежелательные явления на фоне терапии паксилом

предъявляли жалобы на плохо дифференцируемые неприятные ощущения в разных частях тела (сенестопатия), боль, онемение, жжение, зуд, связывая их с соматической или неврологической болезнью.

На фоне лечения паксилом у них повышались настроение, активность, общительность, улучшался сон и аппетит. Больные начинали общаться с близкими, интересовались домашними делами. Однако даже на фоне явного улучшения психического состояния они продолжали предъявлять жалобы соматического характера, что способствовало сохранению определенных сомнений по поводу соматических болезней.

Улучшение в той или иной степени отмечалось практически у всех пациентов. Препарат оказывал последовательное стимулирующее, тимоаналептическое и анксиолитическое действие на протяжении всего периода терапии. Динамика состояния больных на фоне приема паксила характеризовалась прежде всего общим улучшением настроения, повышением активности, стремлением к деятельности, а также упорядочением ассоциативных функций и поведения. Из ведущих расстройств в большей степени поддавались терапии легкие и умеренные депрессии с астенодинамическими, апатическими, обсессивно-фобическими явлениями. Необходимо отметить довольно быстрое купирование приступов паники и редукцию тревожно-фобических нарушений.

В нашем исследовании паксил продемонстрировал хорошую переносимость (рис. 4). Побочные эффекты обычно наблюдались у пациентов, впервые обратившихся к психиатру и не принимавших ранее более «тяжелых» психотропных средств. Такие симптомы, как сухость во рту, сонливость, тошнота, тремор рук, потливость, отмечались на 1-й неделе терапии, потом постепенно исчезали. Наиболее частым побочным действием паксила в нашем исследовании у пациентов-мужчин были жалобы на эректильную дисфункцию, которые, как правило, исчезали после завершения курса лечения и отмены препарата.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о достаточно высокой эффективности паксила при ле-

чении депрессивных расстройств у мужчин пожилого возраста. Особенностью клинического эффекта препарата является относительно быстрое и равномерное воздействие практически на все симптомы депрессии, включая гипотиимию, двигательную и ассоциативную заторможенность, апатию, ангедонию и тревожно-фобическую симптоматику. Сочетание тимоаналептического, легкого стимулирующего и анксиолитического действия при незначительных побочных явлениях делают паксил привлекательным для использования при депрессиях различного генеза: эндогенных, психогенных, органических, инволюционных, включая купирующую и поддерживающую терапию, как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

- Kay D.W., Beamish P., Roth M. Old age mental disorders in Newcastle Upon Tyne, Part 1: a study of prevalence. *British J Psychiatr* 1964;110:146—58.
- Copeland J.R.M., Beekman A.T.F., Dewey M.E. et al. Depression in Europe: geographical distribution among older people. *British J Psychiatr* 1999;174:312—21.
- Mayou R., Hawton K. Psychiatric morbidity in the general hospital. *British J Psychiatr* 1986;149:172—90.
- Katona C.L.E. *Depression in Old Age*. Chichester: John Wiley, 1994.
- Robert R.E., Kaplan G.A., Shema S.J. et al. Does growing old increase the risk for depression? *Am J Psychiatr* 1997;154:1384—90.
- Kennedy G.J., Kelman H.R., Thomas C. The emergence of depressive symptoms in late life: the importance of declining health and increasing disability. *J Com Health* 1990;15:93—104.
- Blazer D.G. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol* 2003;58A:249—65.
- Alexopoulos G.S. Depression in the elderly. *Lancet* 2005;365(9475):1961—70.
- Baldwin R.C. *Depression in later life*. Oxford: University press, 2010; 118 p.
- Тювина Н.А., Балабанова В.В., Гонч Е.М. Опыт применения сульпирида при эндогенных депрессивно-ипохондрических расстройствах непсихотического уровня. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2011;4:69—72.
- Evans M.E., Copeland J.R.M., Dewey M.E. Depression in the elderly in the community: effect of physical illness and selected social factors. *Int J Geriatr Psychiatry* 1991;6:787—95.
- Katona C.L.E., Manela M., Livingston G. Comorbidity with depression in older people: the Islington Study. *Aging Ment Health* 1997;1:57—61.
- Livingston G., Hawkins A., Graham N. et al. The Gospel Oak Study: prevalence rates of dementia, depression and activity limitation among elderly residents in inner London. *Psychol Med* 1990;20:137—46.
- Forsell Y., Jorm A.F., Winblad B. Association of age, sex, cognitive dysfunction and disability with major depressive symptoms in an elderly depressive sample. *Am J Psychiatry* 1994;151:1600—4.
- Fenton F.R., Cole M.G., Engelsman F. et al. Depression in older medical inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994;9:279—84.
- Beekman A.T.F., Kriegsman D.M.W., Deeg D.J.H. The association of physical health and depressive symptoms in the older population: age and sex differences. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30:32—8.
- Авербух Е.С. Расстройства психической деятельности в позднем возрасте. М.: Медицина, 1968; 269 с.
- Thomas D.R., Nelson D.R., Johnson A.M. Biochemical effects of antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacol* 1987;93:193—200.
- Tulloch I.F., Johnson A.M. The pharmacologic profile of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor. *J Clin Psychiatr* 1992;53(Suppl. 2):7—12.
- Bignini A., Rapisarda V. A double-blind multicentre study of paroxetine and amitriptyline in depressed outpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6(Suppl. 4):37—41.
- Мосолов С.Н., Смудевич А.Б., Григорьевских В.С. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата паксил (пароксетин) при умеренной и тяжелой депрессии. В сб.: Новые достижения в терапии психических заболеваний. Под ред. С.Н. Мосолова. М., 2002; 266—77.
- Anderson I.M., Tomenson B.M. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacol* 1994;8:238—49.
- Dunbar G.C., Cohn J.B., Fabre L.F. et al. A comparison of paroxetine, imipramine, and placebo in depressed out-patients. *Br J Psychiatr* 1991;159:394—8.
- Linc C., Dunbar G.C. An overview of studies comparing the efficacy, safety and tolerability of paroxetine and clomipramine. *Nord J Psychiatr* 1992;46(Suppl. 27):17—22.
- Mongomery S.A., Kasper S. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; (Suppl. 4):33—40.
- Stoth P., Blagden M.D., Aitken C.A. Depression and associated anxiety in primary care: a double-blind comparison of paroxetine and amitriptyline. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993;3:324—5.
- Trivedi M.N., Pigotti T.A., Perera P. et al. Effectiveness of low doses of paroxetine controlled release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatr* 2004;65(Suppl. 10):1356—64.
- Kiev A. A double-blind placebo-controlled study of paroxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatr* 1992;53(Suppl. 2):27—9.
- Rickels K., Amsterdam J., Clary C. et al. The efficacy and safety of paroxetine compared with placebo in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatr* 1992;53(Suppl. 2):31—1.
- Roose S.P., Schatzberg A.F. The efficacy of antidepressants in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:S1—S7.

О.Н. Герасимова¹, В.А. Парфенов²

¹Поликлиника № 6 ЗАО «Медицинские услуги»,

²Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис®) при неспецифической боли в спине и радикулопатии

Представлен клинический опыт лечения 280 пациентов (115 мужчин и 165 женщин, средний возраст — 47,1±13,3 года) с острой и хронической неспецифической болью в спине или радикулопатией. Всем пациентам назначали Мовалис® (внутримышечные инъек-

ции и/или прием внутрь в дозе 15 мг). Большинство пациентов получали миорелаксанты, при радикулопатии — лирику, милгамму или другие препараты витамина В. Длительность лечения в группе пациентов с острой болью в спине составила в среднем $12,1 \pm 5,2$ дня, с подострой и хронической болью — соответственно $17,1 \pm 5,7$ и $18,0 \pm 7,9$ дня. У большинства пациентов (96,4%) наблюдался полный регресс боли или ее существенное уменьшение (до 1–2 баллов по визуальной аналоговой шкале). Отмечены хорошая переносимость терапии Мовалисом® и низкая частота побочных эффектов (1,8%), которые носили преходящий характер и не требовали дополнительного лечения. Положительный эффект при ведении пациентов с болью в спине (особенно подострой и хронической) во многом был связан с применением элементов рациональной психотерапии и лечебной гимнастики.

Ключевые слова: острая и хроническая неспецифическая боль в спине, дискогенная радикулопатия, нестероидные противовоспалительные препараты, Мовалис® (мелоксикам).

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов vladimirparfenov@mail.ru

Clinical experience with meloxicam (Movalis®) in nonspecific back pain and radiculopathy

O.N. Gerasimova¹, V.A. Parfenov²

¹ZAO «Medical Services», Polyclinic Six; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The authors present their experience in treating 280 patients (115 men and 165 women; mean age 47.1 ± 13.3 years) with acute or chronic nonspecific back pain or radiculopathy. All the patients were given movalis (as intramuscular injections and/or orally in a dose of 15 mg). The majority of patients received myorelaxants; lyrica, milgamma, or other vitamin B preparations were used in radiculopathy. The duration of the treatment in patients with acute, subacute, or chronic pain was 12.1 ± 5.2 , 17.1 ± 5.7 , and 18.0 ± 7.9 days, respectively. Most (96.4%) patients were observed to have complete regression of pain or its substantial reduction (to 1–2 visual analog scale scores). Movalis therapy showed good tolerability and a low rate (1.8%) of side effects that were transient and required no additional treatment. The positive effect of management in patients with back pain (particular subacute and chronic pain) was largely associated with the use of the elements of rational psychotherapy and therapeutic exercises.

Key words: acute and chronic nonspecific back pain, discogenic radiculopathy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, movalis (meloxicam).

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov vladimirparfenov@mail.ru

Большинство людей в течение жизни испытывают боль в спине, которая служит одной из наиболее частых причин временной нетрудоспособности. Боль в спине существенно снижает качество жизни пациентов, нередко имеет хроническое течение, что сопряжено с громадными социально-экономическими потерями для общества в связи с временной утратой трудоспособности, поэтому оптимизация ведения пациентов с болью в спине — актуальная проблема современной медицины [1–4].

В редких случаях (1–3%) боль в спине обусловлена особой причиной (специфическая боль в спине) — новообразованием, затрагивающим позвоночник (первичные и метастатические опухоли позвоночника, миеломная болезнь), сирингомиелией, деструкцией позвонков и поражением нервных корешков вследствие инфекционных процессов (остеомиелит, эпидурит), дисметаболическими нарушениями (гиперпаратиреоз, болезнь Педжета), переломами позвоночника и некоторыми другими заболеваниями [3, 4]. В большинстве случаев (80–95%) боль в спине вызвана патологией мышц спины, связочного аппарата, межпозвоночных суставов, что расценивается как неспецифическая боль в спине и в зависимости от локализации определяется как цервикалгия, торокалгия и люмба́лгия. У части пациентов (1–5%) боль в спине обусловлена радикулопатией — компрессией спинномозгового корешка и его сосудов вследствие грыжи межпозвоночного диска, спондилоартроза с гипертрофией межпозвоночных суставов или образования остеофитов [3, 4].

При неспецифической боли в спине и радикулопатии целесообразно информировать пациента о доброкачествен-

ном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления [1–6]. Рекомендуется избегать перенапряжения и чрезмерных нагрузок на позвоночник и мышцы (например, длительной сидячей работы), стараться поддерживать активный образ жизни, по возможности продолжать профессиональную деятельность. При острой боли в спине большое значение имеет ранняя двигательная активность, однако при подострой и хронической боли в спине нет доказательств эффективности каких-либо методов лечебной гимнастики [4, 5, 7].

Для ослабления неспецифической боли в спине эффективны анальгетики (парацетамол), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты [1–6]. Различные НПВП сходны по силе действия, но отличаются по спектру побочных эффектов, среди которых могут быть желудочно-кишечные (желудочная и кишечная диспепсия, эрозивный гастрит, энтеропатия, язвы, кровотечения, перфорации), сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, дистрофия миокарда, недостаточность кровообращения, острая коронарная недостаточность) осложнения и др. Среди НПВП низкой частотой осложнений характеризуется мелоксикам (Мовалис®), который широко применяется при неспецифической боли в спине [8–13]. В проведенных ранее исследованиях нами отмечены высокая эффективность и безопасность использования Мовалиса® в амбулаторной практике при неспецифической боли в спине и радикулопатии [14, 15].

Цель настоящей работы — обобщение опыта применения в течение нескольких лет Мовалиса® у пациентов с неспецифической болью в спине и радикулопатией.

Таблица 1. Клиническая характеристика 280 пациентов с неспецифической болью в спине до начала лечения

Клиническая характеристика	Группа пациентов		
	острая боль в спине, n=237	подострая боль в спине, n=23	хроническая боль в спине, n=20
Средний возраст (M±δ), годы	46,1±13,2	49,4±13,2	55,7±11,6
Мужчины/женщины	97/140	11/12	7/13
Средняя длительность боли (M±δ), дни	10,6±8,6	59,8±9,0	143,5±79,9
Локализация боли:			
шейная	66 (27,8)	4 (17,4)	10 (50)
грудная	20 (8,4)	1 (4,3)	—
поясничная	151 (63,7)	18 (78,3)	10 (50)
Неспецифическая боль в спине	198 (83,5)	16 (69,6)	15 (75)
Радикулопатия	39 (16,5)	7 (30,4)	5 (25)

Примечание. В скобках — процент больных.

Пациенты и методы. Под нашим наблюдением находилось 280 пациентов (115 мужчин и 165 женщин) в возрасте от 18 до 82 лет (средний возраст — 47,1±13,3 года), которые обратились за консультацией в поликлиники ЗАО «Медицинские услуги» к неврологу с жалобой на боль в спине. Все пациенты были обследованы: консультация невролога, при показаниях — рентгенография позвоночника, или компьютерная (КТ), или магнитно-резонансная (МРТ) томография позвоночника, клинический и биохимический анализ крови и другие исследования для исключения специфической причины заболевания. У 51 пациента установлено наличие радикулопатии, у остальных 229 — только неспецифический характер боли в спине.

Все пациенты получали Мовалис® (внутримышечные инъекции и/или прием внутрь в дозе 15 мг). Большинству пациентов назначали миорелаксанты: 211 пациентам — миодаквалом по 300—450 мг/сут, 6 — сирдалуд по 6 мг/сут. Пациенты с радикулопатией принимали лирику по 75—300 мг/сут, мильгамму или другие препараты витамина В. При хронической боли использовали антидепрессанты, при выраженной тревожности — анксиолитики. Для профилактики возможных осложнений пациенты с высоким риском развития желудочно-кишечных осложнений использовали омез (омепразол) по 20 мг/сут.

Все пациенты консультированы специалистом по лечебной гимнастике (рекомендации в отношении двигательной активности, лечебных упражнений, необходимости избегать подъема тяжестей, длительного пребывания в неудобном положении). В случае положительного результата терапии Мовалисом® у пациентов не планировалось использовать методы физиотерапии, массаж, мануальную терапию, рефле-

ксотерапию и др. Большинству пациентов с хронической болью в спине был проведен курс лечебной гимнастики под наблюдением специалиста.

Результаты исследования. Клиническая характеристика 280 пациентов до начала лечения представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, преобладала поясничная локализация боли, у большинства пациентов отмечалась неспецифическая боль в спине. Длительность боли до момента обращения к врачу составила в среднем около 11 дней в группе острой боли, 60 дней в группе подострой боли, 144 дня в группе хронической боли.

В результате лечения у всех пациентов боль в спине уменьшилась или полностью прошла, повседневная активность вернулась к исходной, за исключением 1 пациента со слабостью в стопе. Выраженность боли в начале и конце лечения представлена в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, у больных всех групп до начала лечения наблюдалась выраженная интенсивность боли (в среднем — почти 8 баллов по ВАШ), при этом отмечалась тенденция (p>0,05) к более значительной интенсивности боли в группе пациентов с острой болью в спине. В конце лечения у пациентов всех групп констатировано существенное (p<0,001) снижение интенсивности боли (в среднем — почти до 1—1,5 балла по ВАШ) с тенденцией (p>0,05) к более значительному снижению интенсивности боли в группе пациентов с острой болью в спине.

В конце лечения у большинства пациентов (229) с острой болью в спине она прошла или стала минимальной (1—2 балла по ВАШ), что можно расценить как хороший результат лечения. Только в отдельных наблюдениях боль стала умеренной (у 6 пациентов — 3 балла, у 2 — 4 балла),

однако эти пациенты смогли вернуться к обычной повседневной активности, что позволяет расценить результаты лечения как удовлетворительные. У всех 23 пациентов с подострой болью она прошла полностью или стала минимальной, как и у большинства пациентов (у 18 из 20) с хронической болью. В целом хорошие результаты лечения наблюдались в большинстве случаев (96,4%), удовлетво-

Таблица 2. Выраженность боли по ВАШ до и в конце лечения у 280 пациентов (M±δ, баллы)

Группа пациентов	ВАШ	
	до лечения	в конце лечения
Острая боль (n=237)	7,92±1,64	1,04±0,85*
Подострая боль (n=23)	7,74±2,07	1,22±0,60*
Хроническая боль (n=20)	7,70±1,49	1,30±0,86*

Примечание. * — p<0,001. ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

рительные — у сравнительно небольшой части пациентов (3,6%).

Длительность лечения в группе острой боли в спине колебалась от 2 до 42 дней (в среднем — $12,1 \pm 5,2$ дня). Она была достоверно меньше ($p < 0,01$), чем при подострой и хронической боли в спине, при которой длительность лечения составила соответственно от 10 до 36 дней и от 7 до 35 дней (в среднем — $17,1 \pm 5,7$ и $18,0 \pm 7,9$ дня). Средняя длительность лечения была выше в группе пациентов с радикулопатией, чем в группе пациентов с неспецифической болью в спине (табл. 3). Эти различия были достоверны в группах пациентов с острой болью и имели тенденцию к различию у пациентов с подострой и хронической болью в спине, что связано с относительно небольшим числом наблюдений в этих группах.

У большинства пациентов (у 275 из 280) не наблюдалось нежелательных явлений во время лечения. Только 5 (1,8%) больных отметили неприятные ощущения в животе в виде боли и вздутия, и только 1 из них прекратил лечение. У всех пациентов в дальнейшем эти ощущения прошли, они не потребовали дополнительного лечения, боль в спине полностью регрессировала или стала минимальной. У всех пациентов при повторных консультациях измеряли АД, при этом ни в одном случае не отмечено его повышения. Важно, что все больные, принимавшие антигипертензивные препараты до лечения Мовалисом®, продолжили прием этих средств, что способствовало поддержанию нормального уровня АД.

Обсуждение. Результаты исследования показывают высокую эффективность и безопасность Мовалиса® (мелоксикам) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. Сходные данные приводят и многие другие авторы [8—18], что отражает клиническую эффективность Мовалиса® при боли в спине.

Наш клинический опыт демонстрирует эффективность лекарственной терапии с использованием Мовалиса® при острой, подострой и хронической боли в спине. При этом многие пациенты (почти все с подострой и хронической болью) до обращения в поликлинику не могли добиться положительного результата при использовании других НПВП и анальгетиков. Положительный результат лечения у наших больных во многом был связан также с рациональной психотерапией, которая заключалась в разъяснении сути заболевания (болезненное напряжение мышц во многих случаях), высокой вероятности быстрого выздоровления, необходимости сохранения двигательной активности. Положительный эффект лечения у пациентов, которые ранее длительно страдали подострой и хронической болью в спине, объясняется и тем, что их консультировал специалист по лечебной гимнастике и они начали регулярные занятия лечебной физкультурой, пешие прогулки. При хронической боли в спине хорошие результаты лечения во многом были связаны и применением антидепрессантов, которые назначали в большинстве случаев.

У наших пациентов Мовалис® был эффективен и при радикулопатии, хотя при этом длительность лечения была существенно больше, чем при неспецифической боли в спине. У пациентов с радикулопатией в большинстве случаев

Таблица 3. Средняя длительность лечения у пациентов с неспецифической болью в спине и радикулопатией ($M \pm \delta$, дни)

Группа пациентов	Неспецифическая боль в спине	Радикулопатия
Острая боль	$11,4 \pm 4,3$	$15,7 \pm 7,3^*$
Подострая боль	$15,9 \pm 3,9^*$	$19,9 \pm 7,7$
Хроническая боль	$17,2 \pm 6,7^*$	$20,2 \pm 10,0$

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с показателями при острой неспецифической боли.

боль имеет не только невропатический генез, но и связана с сопутствующими неспецифическими причинами, преимущественно с вовлечением мышц спины, что во многом объясняет эффективность НПВП. Положительный результат у пациентов с радикулопатией в значительной степени был обусловлен тем, что мы использовали лирику (прегабалин), которая эффективна при невропатической боли [16—18].

При беседе со многими пациентами, страдающими болью в спине, выяснялось, что у них часто имеются заблуждения, которые могут ухудшать течение заболевания, замедлять процесс восстановления. Так, пациенты с грыжей межпозвоночного диска считали, что их заболевание имеет плохой прогноз и с высокой долей вероятности потребует хирургического лечения. Они не знали, что мышечное напряжение — одна из наиболее частых и благоприятных по прогнозу причин боли в спине. Многие пациенты до нашей консультации и беседы с врачом лечебной гимнастики придерживались постельного или полупостельного режима, считая движение опасным, способным вызвать ухудшение состояния и прогрессирование заболевания. В связи с этим большое значение для достижения положительного эффекта имело разъяснение необходимости поддерживать двигательную активность и по возможности профессиональную деятельность, избегать подъема тяжестей и пребывания в неудобном сидячем положении.

Ведущую роль в купировании острой неспецифической боли в спине играет использование НПВП. Результаты нашего исследования согласуются с мнением других авторов [8—13, 20, 21] о том, что Мовалис® (мелоксикам) — один из наиболее безопасных НПВП при неспецифической боли в спине. Мелоксикам характеризуется низкой частотой побочных эффектов по сравнению с другими НПВП, в частности с диклофенком [20, 21]. У части пациентов лечение боли в спине начиналось с применения диклофенака, который нередко назначают врачи поликлиник, но его прием сопровождался побочными эффектами, что приводило к отмене препарата и не позволяло быстро уменьшить боль и связанный с ней дискомфорт. В дальнейшем при лечении этих пациентов Мовалисом®, который в случае высокого риска желудочно-кишечных осложнений сочетали с приемом омега, не наблюдалось побочных эффектов и был достигнут положительный результат в виде уменьшения боли и улучшения двигательной активности.

Значительная часть пациентов с острой и хронической неспецифической болью в нижней части спины обращается к специалистам мануальной терапии. Лечение у мануальных терапевтов часто растягивается на недели и даже месяцы, при этом положительный эффект, который пациенты связывают с мануальной терапией, может быть обу-

словлен естественным выздоровлением. К сожалению, мануальные терапевты не всегда используют эффективное лекарственное лечение, которое может дать быстрый результат. Они редко информируют пациентов о вероятном благоприятном исходе заболевания, часто без оснований рекомендуют повторные профилактические курсы мануальной терапии. Собственный опыт ведения пациентов показывает возможность эффективного лечения без применения мануальной терапии. Экономические расчеты подтверждают, что при оказании платных услуг пациентам с болью в спине стоимость лечения существенно возрастает, если используются методы мануальной терапии [19].

У наших пациентов побочные эффекты в виде переходящих желудочно-кишечных расстройств встретились всего в 1,8% случаев, что не потребовало дополнительного лечения и не повлияло на положительный результат лечения. Низкая частота побочных эффектов могла быть вызвана тем, что мы разъясняли пациентам с высоким риском желудочно-кишечных осложнений необходимость применения ингибиторов протонной помпы (омез) и подавляющее большинство из них следовали нашей рекомендации. В большинстве случаев длительность курсового лечения Мовалисом® не превышала 2—3 нед. Использование Мовалиса® в комбинации с ингибитором протонной помпы делало минимальной вероятность желудочно-кишечных осложнений даже у пациентов с высоким риском их развития.

Безопасность Мовалиса® подтверждена данными метаанализа 28 клинических исследований (24 196 больных), в которых показано, что этот препарат характеризуется меньшим риском развития желудочно-кишечных осложнений, чем традиционные НПВП (диклофенак, напроксен и пироксикам), и более низким числом тромбоемболических осложнений по сравнению с диклофенаком [20]. В большом сравнительном исследовании, включавшем более 9000 пациентов, установлено, что у получавших мелоксикам частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боль в животе и др.) была достоверно ниже, чем у леченных диклофенаком [21].

Таким образом, отмечена высокая эффективность и безопасность НПВП Мовалис® (мелоксикам) у 280 пациентов с неспецифической болью в спине различной локализации или радикулопатией. При относительно коротком курсе лечения (в среднем — около 2 нед) у большинства пациентов (96,4%) наблюдался полный регресс боли или ее существенное уменьшение (до 1—2 баллов по ВАШ). Отмечены хорошая переносимость терапии Мовалисом®, а также низкая частота побочных эффектов (1,8%), которые носили переходящий характер и не требовали дополнительного лечения. Положительный эффект при ведении пациентов с болью в спине (особенно подострой и хронической) во многом подкреплен применением элементов рациональной психотерапии и лечебной гимнастики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боли в спине и конечностях. В кн.: *Болезни нервной системы. Рук-во для врачей*. Под ред. Н.Н. Яхно. Т. 2. М.: Медицина; 2005;306—31.
2. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 368 с.
3. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl. 2):S.169—S.191.
4. Airaksinen O., Brox J. I., Cedraschi C. et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl. 2):S192—S300.
5. Chou R., Huffman L.H. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Int Med* 2007;147:492—504.
6. Chou R., Atlas S.J., Stanos S.P. et al. Nonsurgical interventional therapies for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society clinical practice guideline. *Spine* 2009;34:1078—93.
7. Hayden J.A., van Tulder M.W., Malmivaara A. et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD000335.
8. Colberg K., Hettich M., Sigmund R. et al. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. *German Meloxicam Ampoule Study Group. Curr Med Res Opin* 1996;13:363—77.
9. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Шеметов Д.А. и др. Опыт применения Мовалиса при синдроме болей в нижней части спины (LBP). *Тер арх* 1999;11:50—2.
10. Dreiser R.L., Parc J.M., Velicitat P. et al. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomized, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflam Res* 2001;50(Suppl. 1):17—23.
11. Алексеев В.В., Подчуфарова Е.В. Применение мелоксикама (мовалиса) в лечении люмбаго (люмбагоподобного синдрома). *Боль* 2004;4:49—53.
12. Гузева В.И., Гайгалас Л.М., Разумовский М.А. Мовалис в лечении острых дорсопатий. *Журн неврол психиатр* 2004;5:58—9.
13. Филатова Е.Г., Кондриков А.В., Истомина О.И. Эффективность и переносимость лечения боли в нижней части спины с использованием инъекционной и таблетированной форм Мовалиса (мелоксикама). *Фарматека* 2008;3:23—5.
14. Герасимова О.Н., Парфенов В.А. Лечение острой неспецифической боли в спине в амбулаторной практике. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2009;3:4:40—6.
15. Герасимова О.Н., Парфенов В.А. Ведение пациентов с болью в спине в амбулаторной практике. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2010;4:65—71.
16. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237—51.
17. Attal N., Cruccu G., Baron R. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1113—e88.
18. Подчуфарова Е.В. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2010;3:32—9.
19. Герасимова О.Н., Парфенов В.А. Фармакоэкономический анализ применения мовалиса при болях в спине. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2011;4:27—32.
20. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos S. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117:100—6.
21. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Rheumatology (Oxford)* 1999;38:793—8.

Н.В. Пизова

Кафедра нервных болезней с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО
«Ярославская государственная медицинская академия»

Инсульты при митохондриальных заболеваниях

Предполагается, что митохондриальные болезни могут выявляться в 22–33% случаев криптогенных инсультов у лиц молодого возраста. Частота митохондриальных заболеваний у пациентов с инсультами неизвестна, по некоторым сведениям, она составляет от 0,8 до 7,2%.

Представлены данные о распространенности, патогенезе, клинических проявлениях митохондриальных заболеваний: синдрома MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами), синдрома MERRF (миоклонус-эпилепсия и инфаркт мозга, RRF-волокна), синдрома Кернса—Сейра (спорадическая мультисистемная митохондриальная патология).

Ключевые слова: инсульт, митохондриальные заболевания.

Контакты: Наталия Вячеславовна Пизова pizova@yandex.ru

Strokes in mitochondrial diseases

N. V. Pizova

Department of Nervous System Diseases with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical Academy

It is suggested that mitochondrial diseases might be identified in 22–33% of cryptogenic stroke cases in young subjects. The incidence of mitochondrial disorders in patients with stroke is unknown; it is 0.8 to 7.2% according to the data of some authors.

The paper gives data on the prevalence, pathogenesis, and clinical manifestations of mitochondrial diseases, such as mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like syndrome (MELAS) and insulin-like episodes; myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF) syndrome, and Kearns-Sayre syndrome (sporadic multisystem mitochondrial pathology).

Key words: stroke, mitochondrial diseases.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova pizova@yandex.ru

Частота митохондриальных заболеваний у пациентов с инсультами неизвестна [1, 2]. По данным некоторых авторов [3], она составляет 7,2% в выборках, включающих лиц моложе 19 лет. Другие авторы [4] приводят частоту около 0,8% в выборках, в которые вошли женщины 15–45 лет. У пациентов с инфарктом в затылочной доле она была выше (до 10%), вероятно, потому, что митохондриальные заболевания поражают преимущественно эту область. Так, К. Маџамаа и соавт. [5] обнаружили мутацию *A3243G* у 2 (6%) из 38 пациентов 18–45 лет с инфарктом в затылочной доле. Е. Martinez-Fernandez и соавт. [6] предположили, что митохондриальные болезни могут выявляться в 22–33% случаев при криптогенных инсультах у лиц молодого возраста.

Синдром MELAS – митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами. Это малоизвестная, плохо диагностируемая патология, истинная распространенность которой неизвестна. В отдельную нозологическую форму синдром MELAS был выделен S. Pavlakis и соавт. в 1984 г. [7]. Частота его не установлена, но к настоящему времени опубликовано более 120 наблюдений.

Этот синдром является генетически детерминированным и относится к группе митохондриальных болезней, связанных с точковыми мутациями митохондриальной ДНК. В настоящее время установлена локализация не-

скольких точковых мутаций, с которыми ассоциирован синдром MELAS. Более чем у 80% больных с синдромом MELAS имеется ассоциация с мутацией гена *tRNA^{Leu} (UUR)*, включая *3243A > G* [8], *3251A > G* [9], *3252T > C* [10] и *3271T > C* [11]. Несколько позднее описали мутацию *9957T > C* [12]. Мутация в гене *ND5* наиболее часто выявляется при «перекрестных» фенотипах, включая MELAS, MERRF и синдром Ли [13–15]. Сейчас это вторая по частоте мутация после мутации в гене *tRNA^{Leu} (UUR)* при MELAS.

Патогенез инсультоподобных эпизодов при данном заболевании дискутируется [16]. Предполагают, что инсультоподобные эпизоды развиваются вследствие недостатка энергии из-за митохондриальной дисфункции в нервной ткани [17] или в результате «митохондриальной ангиопатии» как проявление митохондриальной дисфункции в мелких церебральных сосудах (ишемическая гипотеза) [18]. Хронический лактат-ацидоз при MELAS может также способствовать ускорению нейронального повреждения [19].

Наследуется синдром по материнской линии (митохондриальное, цитоплазматическое наследование). Наследственный анамнез заболевания выявляется у 23%, в то время как у 86% пациентов с моносимптомным или бессимптомным течением синдром идентифицируют только по результатам мышечной биопсии или молекулярного исследования

Таблица 1. Клинические проявления синдрома MELAS ($n = 110$)

Симптомы/синдромы	%
Главные:	
непереносимость физических нагрузок	100
начало в возрасте моложе 40 лет	99
инсульт	99
судороги	96
«рванные» красные волокна	95
лактат-ацидоз	94
Частые:	
нормальное раннее развитие	90
деменция	90
слабость в конечностях	89
гемипарез	83
низкорослость	82
гемианопсия	79
головная боль	77
тошнота, рвота	77
начало в возрасте до 20 лет	76
потеря слуха	75
неспособность к обучению	60
уровень белка в ликворе >45 мг/дл	52
Другие:	
кальцификация базальных ганглиев	45
наследственный характер	44
миоклонус	38
мозжечковые симптомы	33
эпизодические коматозные состояния	20
атрофия зрительных нервов	20
застойная сердечная недостаточность	18
пигментная ретинопатия	16
синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта	14
прогрессирующая наружная офтальмоплегия	13
нарушение сердечной проводимости	6
сахарный диабет	5

[20, 21]. Повышение уровня лактата в сыворотке и частично в ликворе считается важным для диагностики, так как это отражает митохондриальную дисфункцию [19, 21–23].

Раннее начало заболевания является типичным и встречается у 90% пациентов [20, 21, 24]. Возраст начала заболевания – от 3 до 40 лет. При синдроме MELAS в первую очередь страдают органы и ткани с высокими энергетическими потребностями – мышечная и нервная системы, причем степень выраженности неврологических проявлений и миопатического синдрома значительно варьирует. Клинические симптомы также вариабельны [25]. Характерно прогрессирующее течение с вовлечением различных органов и тканей [26]: поджелудочной железы, сердца, органа зрения, печени и почек. Основные диагностические симптомы синдрома MELAS: непереносимость физических нагрузок, инсультоподобные эпизоды, судороги, «рванные» красные волокна в биоптатах мышечной ткани, лактат-ацидоз и дебют заболевания до 40 лет [24, 27, 28]. Эпизодическая головная боль с рвотой – также частый симптом. Судороги отмечаются у большинства (95%) пациентов [17, 21, 24]. Так, J.C. Chen и соавт. [12] наблюдали 20-летнего мужчину с острым началом билатеральной потери слуха, эпилептическими припадками и двумя инсультоподобными эпизодами, разрешившимися без последствий. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у данного пациента регистрировался гиперинтенсивный сигнал в обе-

их височных долях, а в сыворотке был повышен уровень пирувата и лактата. Мышечная биопсия показала наличие «рванных» красных волокон, выявлена мутация гена *A3243G*. Похожий случай описали J.C. Matsumoto и соавт. [30]. M. Hirano и S.G. Pavlakis [24] представили частоту основных клинических проявлений у 110 пациентов с синдромом MELAS (табл. 1).

Характерная черта инсультоподобных эпизодов при синдроме MELAS – «задняя» локализация очагов поражения в головном мозге. Наиболее часто очаги располагаются в затылочной, теменной и височной долях [5], реже – в лобной доле, мозжечке или базальных ганглиях; нередко они бывают множественными [31, 32]. Часто повторные «инфаркты мозга» развиваются с интервалом в 1–3 мес в симметричных участках [33]. Эти очаги могут быть мелкими или крупными, одиночными или множественными, обычно они несимметричные и их локализация не соответствует зоне кровоснабжения [7, 21, 34]. Характерна флуктуация очагов, определяемая при МРТ. Поражение белого вещества представлено неспецифическими изменениями перивентрикулярного белого вещества, может наблюдаться вовлечение мозолистого тела, остается сохранным глубокое белое вещество [35–38]. Избирательность локализации очаговых изменений обуславливает особенности очаговых неврологических симптомов (гемианопсия, сенсорная афазия, акалькулия, аграфия, оптико-пространственные нарушения, атаксия, изменения сознания). Инсульты могут разрешаться или длительно определяться в виде клинических и/или рентгенологических изменений.

По данным диффузионно-взвешенной МРТ отмечалось снижение коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficients – ADCs) в результате цитотоксического отека в области инсульта. ADCs был нормальным [39] или повышенным [40, 41] в пораженных при инсультоподобных эпизодах областях головного мозга, однако описано также снижение ADCs [40]. В большинстве исследований показано повышение коэффициента диффузии в острую фазу инсультоподобных эпизодов, что является отличием этих эпизодов от ишемического инсульта [39, 42–47].

При гистопатологических исследованиях выявлено наличие спонгиозной энцефалопатии, преимущественно корковой [48]. При исследовании серого вещества в зонах «инфарктов» установлено, что повреждение происходит скорее на клеточном уровне, нежели на сосудистом [49], но выявляются и сосудистые поражения [50].

Основные клинические проявления синдрома MELAS, по данным отечественной и зарубежной литературы [27, 51–56], включают в себя:

- инсультоподобные эпизоды, которые чаще проявляются гемианопсией, нарушениями речи и других высших корковых функций. Реже наблюдаются гемипарез, мозжечковые симптомы, эпилептические припадки, мигреноподобная головная боль с тошнотой и рвотой (нередко это первое проявление болезни), эпизоды комы, острые психозы. Особенность этих острых эпизодов, с одной стороны, – быстрый (от нескольких часов до нескольких недель) регресс симптомов, с другой – склонность к рецидивированию;
- другие проявления – миоклонии, задержка психического развития в детском возрасте, деменция в поздних стадиях заболевания, кальцификация базальных ганглиев, повышение содержания белка в ликворе (больше $0,45^0/_{00}$);

- очаги корково-подкорковой локализации, не соответствующие системе кровоснабжения какой-либо артерии, которые определяются при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или МРТ головного мозга;

- мышечная патология — непереносимость физических нагрузок (ухудшение самочувствия, миалгии), миопатический синдром (мышечная слабость, гипотрофия). При электромиографии определяются признаки поражения мышечной ткани, в биоптатах мышечной ткани — «рваные» красные волокна (при окраске трихромом по Гомори);

- эндокринно-обменные нарушения — лактат-ацидоз (в крови и ликворе), низкорослость, кальцификация базальных ганглиев, выявляемые при КТ головного мозга, сахарный диабет, гипопаратиреозидизм;

- поражение периферической нервной системы — нейросенсорная тугоухость, нейропатии;

- патология сердца — кардиомиопатия, приводящая к сердечной недостаточности, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, нарушения сердечной проводимости;

- глазные симптомы — атрофия зрительных нервов, пигментный ретинит, прогрессирующая наружная офтальмоплегия;

- различные формы почечной патологии — протеинурия, хроническая или острая почечная недостаточность;

- поражение печени и желудочно-кишечного тракта.

Синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия и инфаркт мозга, RRF-волокна). Сочетание миоклонус-эпилепсии с «рваными» красными волокнами скелетных мышц обнаружили в 1973 г. Циарис и соавт., но в качестве синдрома MERRF эта патология была описана Фукухарой и соавт. в 1980 г. В основе синдрома MERRF лежит точковая мутация в позиции 8344 в гене лизинового тРНК. При этом снижается синтез белка, кодируемый митохондриальной ДНК, в первую очередь это касается субъединиц цитохромоксидазы. Заболевание наследуется по митохондриальному (материнскому) типу и примерно у 80% пациентов имеет наследственный характер [57].

Синдром MERRF — мультисистемное заболевание с миоклонусом (часто он бывает первым симптомом) и последующим развитием генерализованных эпилептических припадков, атаксии, слабости и деменции. Обычно синдром возникает в детском возрасте, после нормального раннего развития. М. Hirano и S. Di Mauro [58] представили частоту основных симптомов у 62 пациентов (табл. 2).

При КТ выявляются множественные церебральные инфаркты, а при МРТ — атрофия и кальцификаты базальных ганглиев. Наряду с этим описаны двустороннее поражение скорлупы, атрофия ствола мозга и мозжечка. Имен-

Таблица 2. Клинические проявления/симптомы при синдроме MERRF (n=62)

Клинические проявления	Частота симптомов	
	n	%
Миоклонус	62/62	100
Эпилепсия	62/62	100
Нормальное раннее развитие	17/17	100
«Рваные» красные волокна	47/51	92
Потеря слуха	41/45	91
Лактат-ацидоз	24/29	83
Наследственный характер	34/42	81
Непереносимость физических нагрузок	8/10	80
Деменция	39/52	75
Невропатия	17/27	63
Низкорослость	4/7	57
Снижение восприятия	9/18	50
Атрофия зрительных нервов	14/36	39
Кардиомиопатия	2/6	33
Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта	2/9	22
Пигментная ретинопатия	4/26	15
Пирамидные симптомы	8/60	13
Офтальмопарез	3/28	11
Липоматоз	2/60	3

но эти изменения и обуславливают основную неврологическую симптоматику при синдроме MERRF [59, 60].

В биоптатах скелетных мышц обнаруживаются типичные «рваные» красные волокна, при ферментно-гистохимическом анализе — недостаточность цитохром с-оксидазы, при электронной микроскопии — увеличение размеров митохондрий, их деформация, липидные включения [1], однако «рваные» красные волокна могут не определяться [61].

Синдром Кернса—Сейра — sporadическая мультисистемная митохондриальная патология. В 1946 г. T. Kearns впервые описал заболевание с характерным клиническим симптомокомплексом: прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, кардиомиопатия с нарушением проводящей системы и развитием полной атриоventрикулярной блокады [62]. Более детально это заболевание изучил Сейр, и в дальнейшем этот симптомокомплекс получил название «синдром Кернса—Сейра». Пониманию природы синдрома способствовали молекулярно-генетические исследования и обнаружение мутаций митохондриальной ДНК [63–65]. При синдроме Кернса—Сейра идентифицировано несколько типов мутаций мтДНК: крупные перестройки мтДНК — «общая делеция» (г-мутации), точковые мутации мтДНК—тРНК (syn-мутации), а также дупликация мтДНК [63, 66–69]. Впервые гистохимические и ультра-

структурные изменения мышечных волокон в виде феномена «рваных» красных волокон (RRF), являющегося важным критерием митохондриальной патологии, при синдроме Кернса–Сейра были обнаружены в 1972 г. W. Olson и соавт. [70]. Эти находки позволили отнести синдром Кернса–Сейра к группе митохондриальных болезней [70, 71].

Клиническая манифестация синдрома Кернса–Сейра относится ко 2-му или даже 3-му десятилетию жизни. Этот феномен объясняется тем, что суммарная функция митохондрий длительно может оставаться удовлетворительной. При этом чем раньше проявляется заболевание, тем более генерализованный характер и худший прогноз оно имеет. Диффузные патологические изменения в митохондриях различных органов и тканей объясняют мозаичность клинической картины с вовлечением различных органов и систем. Синдром характеризуется прогрессирующей наружной офтальмоплегией, пигментной дегенерацией сетчатки, дополнительно определяются блокада сердца, мозжечковые расстройства или повышение уровня белка в ликворе (около 100 мг%). Отмечаются задержка физического и полового развития, ихтиоз с очагами гиперпигментации, вальгусная девиация голеней и высокий свод стопы. Нарушения со стороны эндокринной системы – дефицит гормона роста, гипогонадизм, сахарный диабет, гипопаратиреоз, нарушение адреналового обмена [63, 66, 72–80].

Неврологические проявления синдрома Кернса–Сейра крайне вариабельны. Это миопатический синдром, пирамидная и экстрапирамидная симптоматика, мозжечковые нарушения, нейросенсорная глухота, снижение интеллекта. Миопатический синдром при синдроме Кернса–Сейра практически не имеет специфических черт по сравнению с другими хроническими прогрессирующими офтальмоплегическими миопатиями. Мышечная слабость в большинстве случаев становится отчетливой спустя несколько лет после возникновения птоза [81, 82]. Одним из самых частых симптомов является мозжечковая атаксия, характерен интенционный тремор. У многих больных наблюдается умственная отсталость, однако степень снижения интеллекта варьирует от

умеренно выраженной до прогрессирующей деменции. Возможно поражение периферической нервной системы в виде периферической полиневропатии, нейросенсорной тугоухости [80]. Патогенез периферической полиневропатии связан с повышенным скоплением митохондрий и их ультраструктурными изменениями в эндотелии, периоцитах и миоцитах различных сосудов как интрацеребрально, так и в эндоневрии и эпиневррии периферических нервов [71].

Описаны случаи инфаркта мозга у больных с синдромом Кернса–Сейра [83]. С. Kosinski и соавт. [84] наблюдали 33-летнего пациента с офтальмоплегией, двусторонним птозом, атаксией, пигментным ретинитом и эпилепсией, которой она страдала с детства. Диагноз синдрома Кернса–Сейра был подтвержден биопсией в 17 лет. Позднее после имплантации пейсмекера по поводу брадиаритмии у пациентки развился левосторонний гемипарез вследствие правостороннего инфаркта в полосатом теле и внутренней капсуле. При дуплексном сканировании сонных артерий изменений не выявлено, при чреспищеводной эхокардиографии обнаружен тромб в левом предсердии.

При МРТ головного мозга у взрослых больных наиболее часто обнаруживаются супратенториальная и инфратенториальная атрофия, а у детей – очаги в белом веществе и один или более очагов в стволе, базальных ганглиях и таламусе [37, 85].

Нередко может наблюдаться перекрестный синдром MERRF/MELAS [14, 86, 87] или прогрессировать наружная офтальмоплегия и ретинопатия, напоминающие синдром Кернса–Сейра [88].

Стратегия лечения митохондриальных заболеваний направлена на улучшение энергетического метаболизма клетки и включает назначение коэнзима Q или идебинона (нобен), препаратов янтарной кислоты, витаминов K₁ и K₃, никотинамида, рибофлавина, L-карнитина, антиоксидантов (мексидол, милдронат, витамины E и C), корректоров лактат-ацидоза (димефосфон). Необходимо избегать использования препаратов, угнетающих функцию митохондрий (барбитураты, вальпроаты, глюкокортикоиды, статины) [26, 89–91].

ЛИТЕРАТУРА

- Bogousslavsky J., Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. *Arch Neurol* 1987;44:479–82.
- Riikonen R., Santavuori P. Hereditary and acquired risk factors for childhood stroke. *Neuropediatrics* 1994;25:227–33.
- Lanthier S., Carmant L., David M. et al. Stroke in children. *Neurology* 2000;54:371–8.
- Henderson G.V., Kittner S.J., Johns D.R. An incidence study of stroke secondary to MELAS in the young. *Neurology* 1997;48:A403.
- Majamaa K., Turkka J., Karppa M. et al. The common MELAS mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. *Neurology* 1997;49:1331–4.
- Martinez-Fernandez E., Gil-Peralta A., Garcia-Lozano R. et al. Mitochondrial disease and stroke. *Stroke* 2001;32:2507–10.
- Pavlakis S.G., Phillips P.C., DiMauro S. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481–8.
- Goto Y., Nonaka I., Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348:651–3.
- Sweeney M.G., Bunday S., Brockington M. et al. Mitochondrial myopathy associated with sudden death in young adults and a novel mutation in the mitochondrial DNA transfer RNA[Leu(UUR)] gene. *Q J Med* 1993;86:709–13.
- Morten K.J., Cooper J.M., Brown G.K. et al. A new point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy. *Hum Mol Genet* 1993;2:2081–7.
- Goto Y., Nonaka I., Horai S. A new mtDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode (MELAS). *Biochim Biophys Acta* 1991;1097:238–40.
- Manfredi G., Schon E.A., Moraes C.T. et al. A new mutation associated with MELAS is located in a mitochondrial DNA polypeptide-coding gene. *Neuromuscul Disord* 1995;5:391–8.
- Liolitsa D., Rahman S., Benton S. et al. Is the mitochondrial complex I ND5 gene a hot-spot for MELAS causing mutations? *Ann Neurol* 2003;53:128–32.
- Naini A.B., Lu J., Kaufmann P. et al. Novel mitochondrial DNA ND5 mutation in a patient with clinical features of MELAS and MERRF. *Arch Neurol* 2005;62:473–6.
- Valentino M.L., Barboni P., Rengo C. et al. The 13042G→A/ND5 mutation in mtDNA is pathogenic and can be associated also with a prevalent ocular phenotype. *J Med Genet* 2006;43:e38.
- Goto Y., Horai S., Matsuoka T. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology*

- 1992;42:545–50.
18. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 1987;74:226–33.
19. Kaufmann P., Shungu D.C., Sano M.C. et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurology* 2004;62:1297–302.
20. Ciafaloni E., Ricci E., Shanske S. et al. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992;31:391–8.
21. Hirano M., Ricci E., Koenigsberger M.R. et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992;2:125–35.
22. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 2006;114:217–38.
23. Marie S.K.N., Goto Y., Passos-Bueno M.R. et al. A Caucasian family with the 3271 mutation in mitochondrial DNA. *Biochem Med Metab Biol* 1994;52:136–9.
24. Hirano M., Pavlakis S.G. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994;9:4–13.
25. Schmiedel J., Jackson S., Schafer J. et al. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol* 2003;250:267–77.
26. Napolitano A., Salvetti S., Vista M. et al. Long-term treatment with idebenone and riboflavin in a patient with MELAS. *Neurol Sci* 2000;21:S981–S982.
27. Яхно Н.Н., Помытко Н.П., Нечкина Н.П. и др. Случай синдрома MELAS. *Неврол журн* 1998;5:14.
28. Sciacco M., Prella A., Comi G.P. et al. Retrospective study of a large population of patients affected with mitochondrial disorders: clinical, morphological and molecular genetic evaluation. *J Neurol* 2001;248:778.
29. Chen J.C., Tsai T.C., Liu C.S. et al. Acute hearing loss in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Acta Neurol Taiwan* 2007;16(3):168–72.
30. Matsumoto J.C., Saver J.L., Brennan K.C. et al. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke (MELAS). *Rev Neurol Dis* 2005;2(1):30–4.
31. Chinnery P.F., Howell N., Lightowlers R.N. et al. Molecular pathology of MELAS and MERRF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:1713–21.
32. De Vries D., de Wijs I., Ruitenbeek W. et al. Extreme variability of clinical for the mitochondrial A3243G mutation. *J Neurol Sci* 1994;124:77–82.
33. Su W.Y. et al. *Chang Gung Med J* 2003;26:199.
34. Thambisetty M., Newman N.J. Diagnosis and management of MELAS. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4(5):631–44.
35. Apostolova L.G., White M., Moore S.A. et al. Deep white matter pathologic features in watershed regions. A novel pattern of central nervous system involvement in MELAS. *Arch Neurol* 2005;62:1154–6.
36. Castillo M., Kwock L., Green C. MELAS syndrome: imaging and proton MR spectroscopic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:233–9.
37. Lerman-Sagie T., Leshinsky-Silver E., Watemberg N. et al. White matter involvement in mitochondrial diseases. *Mol Genet Metab* 2005;84:127–36.
38. Matthews P.M., Andermann F., Silver K. et al. Proton MR spectroscopy characterization of differences in regional brain metabolic abnormalities in mitochondrial encephalomyopathies. *Neurology* 1993;43:2484–90.
39. Yonemura K., Hasegawa Y., Kimura K. et al. Diffusion-weighted imaging in a case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. *AJNR* 2001;22:269–72.
40. Dickerson B.C., Holtzman D., Grant E. et al. Case 36-2005: a 61-year-old woman with seizure, disturbed gait, and altered mental status. *NEJM* 2005;353:2271–80.
41. Shoffner J.M. Mitochondrial myopathy diagnosis. *Neurol Clin* 2000;18:105–23.
42. Bi W.L., Baehring J.M., Lesser R.L. Evolution of brain imaging abnormalities in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *J Neuroophthalmol* 2006;26:251–6.
43. Jian-Ren L. Precipitation of stroke-like event by chickenpox in a child with MELAS syndrome. *Neurol India* 2005;53:323–5.
44. Mizrachi I.B., Gomez-Hassan D., Blaivas M. et al. Pitfalls in the diagnosis of mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *J Neuroophthalmol* 2006;26:38–43.
45. Ohshita T., Oka M., Imon Y. et al. Serial diffusion-weighted imaging in MELAS. *Neuroradiology* 2000;42:651–6.
46. Oppenheim C., Galanaud D., Samson Y. et al. Can diffusion weighted magnetic resonance imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:248–50.
47. Wang X.Y., Noguchi K., Takashima S. et al. Serial diffusion-weighted imaging in a patient with MELAS and presumed cytotoxic oedema. *Neuroradiology* 2003;45:640–3.
48. Sparaco M., Bonilla E., Di Mauro S. et al. Neuropathology of mitochondrial encephalomyopathies due to mitochondrial DNA defects. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:1–10.
49. Yoneda M., Maeda M., Kimura H. et al. Vasogenic edema on MELAS: a serial study with diffusion-weighted MR imaging. *Neurology* 1999;53:2182–4.
50. Sue C.M., Crimmins D.S., Soo Y.S. et al. Neuroradiological features of six kindreds with MELAS tRNA(Leu) A2343G point mutation: implications for pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:233–40.
51. Betts J., Jaros E., Perry R.H. et al. Molecular neuropathology of MELAS: level of heteroplasmy in individual neurones and evidence of extensive vascular involvement. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;32:359–73.
52. Князев Ю.А., Краснополяская К.Д., Мытникова Е.А. и др. Митохондриальные болезни. *Вест ПАМН* 2000;7:46.
53. Наследственные болезни нервной системы. Под ред. Ю.Е. Вельтишева, П.А. Темина. М., 1998;346–471.
54. Ban S., Mori N., Saito K. et al. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy (MELAS) with special reference to extra-neuromuscular abnormalities. *Acta Pathol Jpn* 1992;42:818–25.
55. Iizuka T., Sakai F., Kan S. et al. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology* 2003;61:1238–44.
56. Karppa M., Syrjala P., Tolonen U. et al. Peripheral neuropathy in patients with the 3243A. *J Neurol* 2003;250:216–21.
57. Suzuki T., Fujino T., Sugiyama M. et al. A case of mitochondrial encephalomyopathy (MELAS). *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996;38:109–14.
58. Molnar M.J., Perenyi J., Siska E. et al. The typical MERRF (A8344G) mutation of the mitochondrial DNA associated with depressive mood disorders. *J Neurol* 2009;256:264–5.
59. Hirano M., DiMauro S. Clinical features of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. In: R.J.M. Lane (ed) *Handbook of Muscle Disease*. New York: Marcel Dekker, 1996;479–504.
60. Ito S., Shirai W., Asahina M. et al. Clinical and brain MR imaging features focusing on the brain stem and cerebellum in patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers due to mitochondrial A8344G mutation. *AJNR* 2008;29:392–5.
61. Orcesi S., Gorni K., Termine C. et al. Bilateral putaminal necrosis associated with the mitochondrial DNA A8344G myoclonus epilepsy with ragged red fibers (MERRF) mutation: an infantile case. *J Child Neurol* 2006;21:79–82.
62. Mancuso M., Petrozzi L., Filosto M. et al. MERRF syndrome without ragged-red fibers: the need for molecular diagnosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354:1058–60.
63. Kearns T., Sayre G. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol* 1958;60:280–9.
64. Boles R.G., Roe T., Senadheera D. et al. Mitochondrial DNA deletion with Kearns–Sayre syndrome in a child with Addison disease. *Eur J Pediatr* 1998;157(8):643–7.
65. Degoul F., Nelson I., Lestienne P. et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns–Sayre syndrome and ocular myopathies: genetic, biochemical and morphological studies. *J Neurol Sci* 1991;101:168–77.
66. Mohri I., Taniike M., Fujimura T. et al. 1998 Kearns–Sayre syndrome showing a con-

- stant proportion of deleted mitochondrial DNA in blood cells during 6 years of follow-up. *J Neurol Sci* 1998;158(1):106–9.
66. Kakura H., Tachibana Y., Nakamura K. et al. Mitochondrial encephalomyopathy (Kearns-Sayre syndrome) with complete atrioventricular block: a case report. *Jpn Circ J* 1998;62(8):623–5.
67. Lamont P.J., Surtees R., Woodward C.E. et al. Clinical and laboratory findings in referrals for mitochondrial DNA analysis. *Dis Child* 1998;79(1):22–7.
68. Porteous W.K., James A.M., Sheard P.W. et al. Bioenergetic consequences of accumulating the common 4977-bp mitochondrial DNA deletion. *Eur J Biochem* 1998;257(1):192–201.
69. Wilichowski E., Korenke G.C., Ruitenbeek W. et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and altered respiratory chain function in a patient with Kearns-Sayre. MELAS overlap syndrome and A3243G mtDNA mutation. *J Neurol Sci* 1998;157(2):206–13.
70. Olson W., Engel W., Walsh G. et al. Oculocraniosomatic neuromuscular diseases ragged-red fibers. *Arch Neurol* 1972;26:193–211.
71. Molnar M., Neudecker S., Schroder J.M. Increase of mitochondria in vasa nervorum of cases with mitochondrial myopathy, Kearns-Sayre syndrome, progressive external ophthalmoplegia and MELAS. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995;21(5):432–9.
72. Белоконов Н.А., Клембовский А.И., Брыдун А.В. и др. Мультисистемная митохондриальная патология у детей. *Вопр охр мат* 1988;7:84–8.
73. Artuch R., Pavia C., Playan A. et al. Multiple endocrine involvement in two pediatric patients with Kearns-Sayre syndrome. *Horm Res* 1998;50(2):99–104.
74. Consalvo D., Villegas F., Villa A.M. et al. Severe cardiac failure in Kearns-Sayre syndrome. *Medicina* 1997;57(1):67–71.
75. Di Mauro S., Tonin P., Servidei S. Metabolic myopathies. In: *Handbook of Clinical Neurology*. New York, NY: Elsevier Science Publishers BV. 1992;62:479–523.
76. Fromenty B., Carrozzo R., Shanske S. et al. High proportions of mtDNA duplications in patients with Kearns-Sayre syndrome occur in the heart. *Am J Med Genet* 1997;71(4):443–52.
77. Lewy P., Leroy G., Haiat R. et al. Kearns-Sayre syndrome. A rare indication for prophylactic cardiac pacing. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90(1):93–7.
78. Muller-Hocker J., Seibel P., Schneiderbanger K. et al. In situ hybridization of mitochondrial DNA in the heart of a patient with Kearns-Sayre syndrome and dilatative cardiomyopathy. *Hum Pathol* 1992;23(12):1431–7.
79. Rowland L.P., Blake D.M., Hirano M. et al. Clinical syndromes associated with ragged red fibers. *Rev Neurol* 1991;147:467–73.
81. Мальберг С.А., Маслова О.И., Ширеторова Д.Ч. и др. Синдром Кернса-Сейра. *Журн неврол и психиатр* 1997;97(8):53–7.
80. Tengan C.H., Kiyomoto B.H., Rocha M.S. et al. Mitochondrial encephalomyopathy and hypoparathyroidism associated with a duplication and a deletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid. *J Clin Endocr Metab* 1998;83(1):125–9.
82. Kim S.H., Chi J.G. Characterization of a mitochondrial DNA deletion in patients with mitochondrial myopathy. *Mol Cells* 1997;7(6):726–9.
83. Naranjo I.C., Donderis M.A.C., Beollod V.L. et al. Reversible ischemic neurologic deficit in a patient with the Kearns-Sayre syndrome. *Stroke* 1988;19:533.
84. Kosinski C., Mull M., Lethen H. et al. Evidence for cardioembolic stroke in a case of Kearns-Sayre syndrome. *Stroke* 1995;26:1950–2.
85. Chu B.C., Terae S., Takahashi C. et al. MRI of the brain in the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and a review. *Neuroradiology* 1999;41:759–64.
86. Crimi M., Galbiati S., Moroni I. et al. A missense mutation in the mitochondrial ND5 gene associated with a Leigh-MELAS overlap syndrome. *Neurology* 2003;60:1857–61.
87. Melone M.A., Tessa A., Petrini S. et al. Revelation of a new mitochondrial DNA mutation (G12147A) in a MELAS/MERRFF phenotype. *Arch Neurol* 2004;61:269–72.
88. Nishigaki Y., Tadesse S., Bonilla E. et al. A novel mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) mutation in a patient with features of MERRF and Kearns-Sayre syndrome. *Neuromuscul Disord* 2003;13:334–40.
89. Иллариошкин С.Н. Первичная и вторичная митохондриальная недостаточность в неврологии и подходы к ее коррекции. *Cons Med* 2007;9(8):107–8.
90. Калашникова Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Труды I Национального конгресса «Кардионеврология»*. М., 2008.
91. Seki A., Nishino I., Goto Y. et al. Mitochondrial encephalomyopathy with 15915 mutation: clinical report. *Pediatr Neurol* 1997;17:161–4.

С.Н. Иллариошкин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Возможности агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении пациентов с болезнью Паркинсона

Ведущей стратегией фармакотерапии болезни Паркинсона (БП) остается дофаминергическая стимуляция с помощью препаратов леводопы (биологического предшественника дофамина) и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). Длительное применение леводопы чревато развитием характерных флуктуаций симптомов и лекарственных дискинезий, поэтому в ряде случаев паркинсонизма, особенно у пациентов молодого возраста, АДР являются препаратами выбора и могут применяться как изолированно, так и в составе комбинированной терапии. Одним из наиболее эффективных представителей АДР неэрголиновой природы, имеющих обширную доказательную базу, является прамипексол (мирапекс).

В статье подробно анализируются разнонаправленные свойства прамипексола, его влияние на двигательные (в том числе тремор) и не двигательные (депрессия) проявления БП, обсуждается возможное нейропротективное действие препарата. Отдельно рассмотрен потенциал новой уникальной формы прамипексола с контролируемым высвобождением и 24-часовым действием: применение препарата значительно сокращает период титрации дозы и повышает комплаентность больных.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, лечение, агонисты дофаминовых рецепторов, прамипексол.

Контакты: Сергей Николаевич Иллариошкин snillario@gmail.com

*Capacities of the dopamine receptor agonist pramipexole in the treatment of patients with Parkinson's disease**S.N. Illarionov**Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

Dopaminergic stimulation with levodopa, a biological precursor of dopamine precursor, and dopamine receptor agonists (DRA) remains the leading pharmacotherapeutic strategy for Parkinson's disease (PD). The long-term use of levodopa is associated with the development of characteristic fluctuations in its symptoms and drug-induced dyskinesias so DRA are the drugs of choice and may be used alone and as part of combination therapy in a number of cases of parkinsonism in young patients in particular. Pramipexole (mirapex) is one of the most effective representatives of non-ergoline DRA, which has an extensive evidence base.

The paper analyzes the heterodirectional properties of pramipexole in detail and its effect on motor (including tremor) and nonmotor (depression) manifestations of PD and discusses the possible neuroprotective action of the drug. It also separately considers the potential of the new unique 24-hour controlled release formulation: the administration of the drug considerably reduces the dose titration period and enhances patient compliance.

Key words: *Parkinson's disease, treatment, dopamine receptor agonists, pramipexole.*

Contact: *Sergei Nikolayevich Illarionov snillario@gmail.com*

Агонисты дофаминовых рецепторов

Одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии, имеющих большое значение как для клинической практики, так и для фундаментальных нейронаук, является болезнь Паркинсона (БП). Данные многочисленных исследований подтверждают ведущую роль нейротрансмиттерного дисбаланса в генезе основных двигательных и недвигательных проявлений заболевания [1], причем коррекции в первую очередь требует дофаминергическая недостаточность, развивающаяся в результате дегенерации nigrostriарного пути [2, 3]. Соответственно, при неуклонно расширяющихся терапевтических возможностях в настоящее время препаратами первого ряда при лечении БП считаются два класса соединений: 1) леводопа — биологический предшественник дофамина; 2) агонисты дофаминовых рецепторов (АДР).

После внедрения в широкую практику препаратов леводопы стало очевидным, что данная терапия, оказывая выраженный первоначальный симптоматический эффект, не предотвращает прогрессирования болезни и гибели дофаминергических нейронов черной субстанции. В результате через 35 лет (а иногда и раньше) после начала лечения у пациента изменяется двигательная парадигма: возникают леводопа-индуцированные осложнения в виде суточных флуктуаций симптоматики и лекарственных дискинезий, что создает ряд новых трудноразрешимых проблем [4, 5]. Таким образом, на определенном этапе большие надежды в лечении БП стали связывать с прямым воздействием на постсинаптические дофаминовые рецепторы.

Первым представителем группы АДР стал апоморфин, синтезированный из морфина еще в XIX столетии. В 1951 г. Schwab с коллегами отметили значительное кратковременное уменьшение симптомов БП после инъекции апоморфина, а в 1965 г. Ernst установил структурное сходство апоморфина с дофамином. Широкое использование АДР началось в середине 1970-х годов после внедрения в практику удобных оральных форм этих препаратов — первоначально бромокриптина, а затем перголида и других синтетических производных спорыньи.

Применение АДР первого поколения (в основном их назначали в поздней стадии БП в сочетании с леводопой)

имело большое значение не только для повышения эффективности терапевтических схем, но и для открытия различных классов дофаминовых рецепторов (D₁, D₂) и установления роли D₂-рецепторов в генезе основных паркинсонических двигательных симптомов [6]. Была открыта сопряженность дофаминовых рецепторов со специальными G-белками (от англ. *guanosine triphosphate* — GTP — гуанозин-трифосфат, активируемый трансдуктор), которые дифференцированно активируют или ингибируют аденилатциклазу и меняют уровень цАМФ в нейроне в ответ на D₁- либо D₂-стимуляцию [7]. Установлена дальнейшая гетерогенность дофаминовых рецепторов (клонированы подтипы D₁–D₃ и их варианты), причем в пределах ЦНС локализация и, видимо, функция каждого подтипа достаточно специфичны.

С середины 1980-х годов АДР начинают назначать не только в качестве добавочного противопаркинсонического средства, но и в виде монотерапии при ранних стадиях БП, что значительно расширяет их терапевтический потенциал. Однако на практике серьезным фактором, ограничивающим более широкое применение «старых» АДР, являются многочисленные побочные эффекты препаратов эрголинового ряда — ортостатическая гипотензия, синдром Рейно, забрюшинный и легочный фиброз, клапанная патология сердца, тошнота, рвота, обострение язвенной болезни и т. п. (подобные признаки эрготизма, или «антонов огонь», были известны еще в Средние века, их наблюдали при отравлении человека и животных алкалоидами спорыньи, попавшими в муку из зараженных склероциями зерен ржи).

Новый этап использования АДР у пациентов с БП, наступивший с начала 1990-х годов, связан с разработкой неэрголиновых соединений, характеризующихся значительно лучшей переносимостью и безопасностью. Именно неэрголиновые АДР (прамипексол, ропинирол, пирибедил, позднее — рогитотин и некоторые совсем новые соединения) позволили данному классу препаратов занять ведущее место в ряду противопаркинсонических средств. Всплеск интереса к неэрголиновым АДР был связан с сообщениями об их возможном нейропротективном действии. Первоначально нейропротективные и антиапоптотические эффекты АДР были продемонстрированы на клеточных моделях окисли-

Таблица 1. Сравнительная характеристика профиля специфичности дофаминовых рецепторов разных АДР

АДР	Рецепторная специфичность					
	D ₁	D ₂	5-HT	α ₁	α ₂	β
Апоморфин	+	+++	+	?	?	?
Бромкриптин	-	++	+	+	+	?
Каберголин	+	+++	+	+	+	?
Лизурид	-	+++	+	±	±	?
Перголид	+	+++	+	+	++	+
Пирибедил	-	+++	-	-	++	?
Ропинирол	-	+++	-	-	-	-
Прамипексол	-	+++	-	-	-	-

тельного стресса и моделях токсического повреждения дофаминергических и недофаминергических нейронов [8–10]. Антиоксидантный эффект реализуется за счет наличия в структуре большинства АДР гидроксированного бензольного кольца, имеющего свойства «сборщика» свободных радикалов. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что АДР предотвращают действие митохондриальных токсинов, повышают экспрессию глутатиона, каталазы и супероксиддисмутазы в нейронах, значительно уменьшают концентрацию активных форм кислорода в митохондриальной фракции [11–13].

Свойства АДР подавлять апоптоз наиболее убедительно показаны для прамипексола. На культуре клеток препарат способствовал рекрутированию мозгового нейротрофического фактора (BDNF), предотвращал кальций-зависимую дегенерацию митохондрий, уменьшал активацию каспазы-3 и высвобождение цитохрома С – индукторов апоптоза [14, 15]. Эти эффекты обнаруживались в различных клеточных системах, в том числе нейронах, лишенных дофаминовых рецепторов, что показывает наличие в действии АДР недофаминергического компонента [14]. К дофаминергическим нейропротективным механизмам действия АДР относят стимуляцию пресинаптических дофаминовых ауторецепторов (что позволяет контролировать синтез и кругооборот дофамина), а также ингибирование глутаматной нейротоксичности, связанной с гиперактивностью субталамического ядра [16].

В серии работ, выполненных с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), было показано определенное влияние новых АДР на прогрессирование БП. Так, в крупных исследованиях CALM-PD и REAL-PET анализировали темп дегенерации нигростриарных терминалей по данным ОФЭКТ (в качестве маркера использовали изотоп β-CIT) и ПЭТ (изотоп флюородопа) у пациентов с начальной стадией БП на фоне приема прамипексола/ропинирола или леводопы. В обоих исследованиях было установлено, что при наблюдении от 2 до 4,5 лет прием АДР сопровождается достоверно меньшим угнетением связывания дофаминергических радиофармпрепаратов в стриатуме по сравнению с приемом леводопы [17, 18]. Это было интерпретировано как снижение темпа нарастания дегенера-

тивных изменений дофаминергических нейронов у больных в группе АДР по сравнению с группой леводопы. И хотя результаты исследований CALM-PD и REAL-PET остаются в определенной степени дискуссионными (отсутствие корреляции данных ОФЭКТ/ПЭТ с клиникой, влияние АДР и леводопы на динамику связывания применяемых изотопов с дофаминовыми рецепторами и т. д.), эти работы *in vivo* стали первым конкретным индикатором возможной нейропротекции при использовании АДР [16, 19]. Очевидно, что подтверждение такого эффекта требует дальнейших исследований с усовершенствованием их «протективного» дизайна и внедрением в практику более информативных биомаркеров нейродегенерации.

Прамипексол

В настоящее время одним из наиболее значимых и эффективных представителей АДР, имеющим обширную и весомую доказательную базу, является прамипексол (мирапекс, мирапексин, сифрол), применяемый с 1996 г. для терапии ранних и поздних стадий БП.

Прамипексол представляет собой неэрголиновое производное аминобензотиазола. От других представителей группы АДР (табл. 1) прамипексол отличается относительно высокой селективностью действия в отношении D₂/D₃-рецепторов. Препарат характеризуется высокой биодоступностью и длительным периодом полувыведения (до 12 ч), что выгодно отличает его не только от леводопы, но и от большинства АДР, применяемых в настоящее время [20, 21]. Выводится из организма преимущественно почками и с точки зрения возможности кумуляции относительно безопасен при применении у пожилых лиц.

Клиническая противопаркинсоническая эффективность прамипексола не вызывает сомнений (табл. 2) и продемонстрирована в ряде рандомизированных плацебоконтролируемых исследований у пациентов как с ранней (монотерапия), так и с поздней стадией БП.

В ранней стадии БП монотерапия прамипексолом позволяет:

- улучшить суммарные показатели двигательной шкалы (в среднем на 20%);

- отсрочить необходимость назначения леводопы (50–60% больных, получающих прамипексол, не нуждаются в леводопе к концу 3-го года монотерапии) [13, 22].

У пациентов с далеко зашедшей стадией БП прамипексол (в комбинации с препаратами леводопы) также активен в отношении основных двигательных проявлений паркинсонизма, но одновременно дает возможность:

- сократить общую длительность периодов «выключения» (в среднем на 30–40%);

- увеличить период «включения» (в среднем на 2 ч в сутки);

- снизить суточную дозу леводопы (на 15–30%) и таким образом уменьшить тяжесть леводопа-индуцированных дискинезий [13, 23, 24].

Таблица 2. Клинический эффект прамипексола при различных стадиях БП

Стадия БП	Клинический эффект
Начальная (монотерапия)	Уменьшение выраженности двигательных расстройств (эффективность, сопоставимая с таковой леводопы) Уменьшение выраженности некоторых недвигательных расстройств (депрессия) Улучшение показателей повседневной активности Уменьшение риска развития двигательных флуктуаций и дискинезий
Развернутая (прамипексол в комбинации с леводопой)	Уменьшение выраженности двигательных расстройств Уменьшение выраженности некоторых недвигательных расстройств (депрессия) Улучшение показателей повседневной активности Уменьшение общей длительности «выключения» на протяжении суток Увеличение длительности суточных «включений» Снижение суточной дозы леводопы Уменьшение выраженности лекарственных дискинезий пика дозы

По нашим данным [25, 26], в зависимости от режима назначения (монотерапия, сочетание с леводопой или другими препаратами) прамипексол снижает выраженность тремора покоя на 34,6–42,9%, гипокинезии — на 27,1–33,8%, мышечной ригидности — на 19,3–25,6%, почти не влияя при этом на постуральные нарушения. Сокращение совокупного времени периодов «включения» при добавлении прамипексола было отмечено нами у 71,4% больных с БП, а степень сокращения варьировала от 7 до 83% (в среднем — 36%). В 45,6% случаев присоединение прамипексола к схеме лечения сопровождалось уменьшением выраженности ночной дистонии, ночных крампи и дистонии периода «выключения», а также более предсказуемым эффектом принимаемых доз леводопы, что субъективно воспринималось больными весьма положительно и свидетельствовало о несомненном улучшении качества жизни на фоне терапии. У 24,6% больных назначение прамипексола позволило снизить на 15–35% суммарную суточную дозу леводопы, а у 15,8% — сократить на 1–2 приема общее количество приемов леводопы на протяжении дня; оба эффекта были достигнуты без существенного ухудшения двигательных функций и возможности самообслуживания.

Отдельно следует отметить влияние прамипексола на тремор — симптом, достаточно резистентный к традиционной противопаркинсонической терапии. По данным рандомизированных исследований [27–29], ряд АДР проявляют отчетливую активность в отношении паркинсонического тремора, уменьшая его тяжесть в среднем на 30%, при этом прамипексол имеет, по-видимому, наиболее благоприятный профиль. Достоверный положительный эффект прамипексола в отношении выраженного лекарственно-резистентного тремора при БП у больных со стабильной, оптимизированной схемой противопаркинсонической терапии был убедительно продемонстрирован в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [30]. Высокий антитреморный потенциал прамипексола при БП подтверждается и другими исследователями [23, 26, 31, 32]. В дебюте БП монотерапия прамипексомом может почти полностью подавить тремор примерно у 40% больных, но этот эффект наблюдается и у более тяжелых пациентов: так, по данным G. Kunig и соавт. [33], в развернутой стадии БП присоединение прамипексола на 61% снижает выраженность тяжелого тремора покоя. Длительное наблюдение за 84 пациентами, получавшими прамипексол в комбинации с леводопой, продемонстрировало стойкое снижение выраженности тремора покоя на 48%, тогда как на фоне плацебо этот показатель уменьшился

на 13% [34]. В далеко зашедшей стадии БП тремор может становиться менее чувствительным к леводопе и центральному холинолитикам, и тогда роль АДР и в первую очередь прамипексола (наряду с некоторыми антиконвульсантами и атипичными нейролептиками) становится ключевой в медикаментозном лечении дрожательного гиперкинеза [13].

Ранним немоторным проявлением БП является депрессия, которая сохраняется и при прогрессировании нейродегенеративного процесса: в развернутой стадии депрессия наблюдается у 50–90% пациентов, ухудшая качество жизни, течение заболевания и его прогноз [35]. Своевременное купирование эмоционально-аффективных расстройств у пациентов с БП способствует также и улучшению двигательных функций [36]. В этом плане прамипексол обладает важным преимуществом, поскольку результаты многоцентровых контролируемых исследований показали четкий дозозависимый антидепрессивный эффект препарата у больных с БП с аффективными расстройствами [13, 37]. Этот эффект был подтвержден в работах отечественных авторов [23, 26, 38]. Более того, прамипексол с успехом может применяться и в психиатрической практике, т. е. при лечении «чистой» депрессии без сопутствующей БП [39, 40].

Поскольку у 10–30% пациентов, принимающих трициклические и некоторые другие антидепрессанты (независимо от диагноза), может наблюдаться тремор той или иной степени выраженности [41, 42], это осложнение может препятствовать назначению данных препаратов при дрожательных и смешанных фенотипах БП с депрессией. В подобной ситуации предпочтение должно отдаваться прамипексолу как препарату «двойного действия».

Еще одно специальное показание к назначению прамипексола — формы первичного паркинсонизма с ранним появлением симптомов (в том числе наследственные варианты, такие как аутосомно-рецессивный ювенильный паркинсонизм). При этих формах АДР, и прамипексол в частности, играют особую роль ввиду необходимости реализации максимально «щадящей» и долговременной (на десятилетия) схемы противопаркинсонической терапии, а также характерной для ранних форм предрасположенности к быстрому появлению выраженных лекарственных дискинезий даже при небольшой дозе леводопы [25, 43]. Наилучшие результаты терапии прамипексомом были получены нами именно при паркинсонизме с ранним появлением симптомов [26]: почти в половине случаев оказалось возможным полностью отменить либо существенно снизить (в 1,5–2 раза) количество приемов леводопы при удовлетворитель-

ном контроле за моторикой и самообслуживанием больных, почти ни у кого из пациентов с ювенильным паркинсонизмом при наблюдении до 7–10 лет не возникло необходимости в повышении дозы прамипексола в связи с прогрессированием болезни.

Прамипексол пролонгированного действия

В эксперименте показано, что прерывистый режим назначения АДР короткого действия сопровождается развитием двигательных осложнений (дискинезии и др.), тогда как при введении длительно действующих агонистов или непрерывной инфузии АДР эти осложнения не развиваются [44, 45]. В связи с этим большой интерес вызывает внедрение в практику в последние годы пролонгированной формы прамипексола с контролируемым высвобождением и 24-часовым действием [46]. Проведенные исследования показывают, что пролонгированный прамипексол, принимаемый однократно в день, по эффекту идентичен стандартной форме препарата с немедленным высвобождением и 3–4-кратным приемом, это установлено как у пациентов с ранней [47], так и с развернутой стадией БП [48]. В такой ситуации комплаентность, безусловно, существенно выше у больных, леченных пролонгированным прамипексолом, значительно более удобным для повседневного приема на

протяжении многих лет. Важно отметить, что перевод пациентов со стандартного прамипексола на его пролонгированную форму может осуществляться одномоментно (с вечера на утро следующего дня), что практически не требует коррекции общей суточной дозы препарата [49].

В ближайшее время в Российской Федерации ожидается появление данной формы прамипексола — мирапекс ПД (пролонгированного действия) в таблетках с тремя дозировками — 0,375; 1,5 и 3 мг. Таблетки принимаются однократно (обычно утром), независимо от приема пищи, проглатываются целиком. Титрацию дозы начинают с 0,375 мг препарата в день, дозу увеличивают на 0,375–0,75 мг еженедельно, максимальная доза — 4,5 мг/сут.

Можно надеяться, что прамипексол с контролируемым высвобождением займет достойное место в стратегии лечения БП, позволяя эффективно контролировать клинические симптомы заболевания, улучшать состояние пациентов в ночные часы и, возможно, предотвращать либо отдалять развитие осложнений хронической терапии леводопой (двигательные флуктуации и дискинезии). Исследования долговременных эффектов пролонгированной формы прамипексола в настоящее время ведутся в ряде паркинсонологических центров, и их результаты ожидаются с большим интересом.

ЛИТЕРАТУРА

- Schapiro A.H.V. The management of Parkinson's disease — what is new? *Eur J Neurol* 2011;18(Suppl. 1):1–2.
- Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.). Экстрапирамидные расстройства. Рук-во по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002;700 с.
- Poewe W., Antonini A., Zijlmans J.C. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging* 2010;7:229–38.
- Иллариошкин С.Н., Федорова Н.В. Современная концепция постоянной дофаминергической стимуляции. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Рук-во для врачей. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2008;154–9.
- Quinn N. Drug treatment of Parkinson's disease. *BMJ* 1995;310(Suppl. 9):S75–9.
- Kebabian J.W., Calne D.B. Multiple receptor mechanism for dopamine. *Nature* 1979;227:93–6.
- Rodbell M. Signal transduction: evolution of an idea. In: N. Ringertz (ed). *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1991–1995*. Singapore: World Scientific, 1997:220–36.
- Le W.D., Jankovic J. Are dopamine receptors agonists neuroprotective in Parkinson's disease? *Drugs Aging* 2001;18:389–96.
- Ogawa N., Miyazaki I., Tanaka K. et al. Dopamine D2 receptor mediated antioxidant and neuroprotective effects of ropinirole. *Parkinsonism Relat Dis* 1999;5:S1–S81.
- Schapiro A.H.V., Olanow C.W. Neuroprotection in Parkinson's disease. *Mysteries, Myths and Misconceptions*. *JAMA* 2003;291:358–64.
- Finotti N., Castagna L., Moretti A. et al. Reduction of lipid peroxidation in different rat brain areas after cabergoline treatment. *Pharmacol Res* 2000;42:287–91.
- Nishibayashi S., Asanuma M., Kohno M. et al. Scavenging effects of dopamine agonists on nitric oxide radicals. *J. Neurochem* 1996;67:2208–11.
- Rascal O., Slaoui T., Rezagui W. et al. Dopamine agonists. In: Koller W.C., Melamed E. (eds). *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 84: Parkinson's disease and related disorders. Part II*. Elsevier, 2007:73–92.
- Gu M., Iravani M.M., Cooper J.M. et al. Pramipexole protects against apoptotic cell death by non-dopaminergic mechanisms. *J Neurochem* 2004;91:1075–81.
- Schapiro A.H.V. Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15(Suppl. 1):5–13.
- Stocchi F. Neuroprotection in Parkinson's disease: clinical trials. In: Koller W.C., Melamed E. (eds). *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 84: Parkinson's disease and related disorders. Part II*. Elsevier, 2007:17–29.
- Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing Pramipexole with Levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD study. *J Clin Neuropharmacol* 2000;23:34–44.
- Whone A.L., Watts R.L., Stoessl A.J. et al. REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REALPET study. *Ann Neurol* 2003;54:93–101.
- LeWitte P.A., Taylor D.C. Protection against Parkinson's disease progression: clinical experi-
- ence. *Neurotherapeutics* 2008;5:210–25.
- Molho E.S., Factor S.A., Weiner W.J. et al. The use of pramipexole, a novel dopamine (DA) agonist, in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1995;45(Suppl.):225–30.
- Wong K.S., Lu S.-C., Shan D.-E. et al. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2003;216:81–7.
- Shannon K.M., Bennett J.P., Friedman J.H. Efficacy of pramipexol, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:724–8.
- Федорова Н.В. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Рук-во для врачей. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2008;162–70.
- Mizuno Y., Yanagisawa N., Kuno S. et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Dis* 2003;18:1149–56.
- Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении больных первичным паркинсонизмом молодого возраста. *Неврол журн* 2002;2:38–41.
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Загоровская Т.Б. и др. Семилетний опыт применения Мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма. *Журн неврол и психиатр* 2006;11:26–32.
- Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсо-

- низма: возможности и перспективы. *Cons Med* 2009(прил. Неврология);1:35–40.
28. Grimaldi G., Manto M. Tremor. From pathogenesis to treatment. Morgan & Claypool, 2008.
29. Navan P., Findley L.J., Jeffs J.A.R. et al. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. *Mov Diso* 2003;18:176–80.
30. Pogarell O., Gasser T., van Hilten J.J. et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:713–20.
31. Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Применение препарата мирапекс при болезни Паркинсона. Методические рекомендации. М., 2000; 28 с.
32. Lieberman A., Ranhosky A., Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997;49:162–8.
33. Kunig G., Pogarell O., Moller J.C. et al. Pramipexole, a nonergot dopamine agonist, is effective against rest tremor in intermediate to advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:301–5.
34. Moller J.C., Oertel W.H. Pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2000;7(Suppl. 1):21–5.
35. Reijnders J.S., Ehrh U., Weber W.E. et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2007;23:183–9.
36. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235–45.
37. Barone P., Poewe W., Albrecht S. et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:573–80.
38. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. *Журн неврол и психиатр* 2008;5:32–8.
39. Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E. et al. Comparison of pramipexol, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000;11:58–65.
40. Zarate C.A., Payne J.L., Singh J. et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004;56:54–60.
41. Diaz-Martinez A., Benassinni O., Ontiveros A. et al. A randomized, open-label comparison of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients. *Clin Ther* 1998;20:467–76.
42. Watanabe S., Yokoyama S., Kubo S. et al. A double-blind controlled study of clinical efficacy of maprotiline and amitriptyline in depression. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1978;32:1–31.
43. Ishikawa A., Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism. *Neurology* 1996;47:160–6.
44. Brotchie J.M., Lee J., Venderova K. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2005;112:359–91.
45. Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-dopaminergic treatments. *J Neuro* 2000;247(Suppl. 2):II43–II50.
46. Rascol O. Drugs and drug delivery in PD: optimizing control of symptoms with pramipexole prolonged-release. *Eur J Neurol* 2011;18(Suppl. 1):3–10.
47. Hauser R.A., Schapira A.H., Rascol O. et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Dis* 2010;25:2542–9.
48. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. *Movement Disorder Society 13th International Congress. Paris, 2009: Poster We-199.*
49. Rascol O., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Dis* 2010;25:2326–32.

М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, С.В. Воробьев

Кафедра нервных болезней

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», С.-Петербург

Возможности медикаментозной коррекции функциональных нарушений при постгипоксической энцефалопатии

Отражены данные литературы о патогенезе постгипоксической энцефалопатии (ПЭ), каскаде патобиохимических реакций, развивающихся в головном мозге при ишемии/гипоксии. Особое внимание уделено возникновению синаптической дисфункции в условиях энергетического дефицита и дестабилизации мембран нервных клеток. Представлены сведения об основных клинических синдромах, алгоритме диагностики, принципах лечения ПЭ. Обсуждается применение актовегина в комплексной терапии ПЭ.

Ключевые слова: *постгипоксическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, гипоксия, ишемия, синаптическая дисфункция, актовегин.*

Контакты: *Андрей Юрьевич Емелин emelinand@rambler.ru*

Capacities for the drug correction of functional disorders in posthypoxic encephalopathy

M.M. Odinak, A.Yu. Emelin, V.Yu. Lobzin, S.V. Vorobyev

Department of Nervous System Disease, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg

The paper shows the data available in the literature on the pathogenesis of posthypoxic encephalopathy (PE), a cascade of pathobiochemical reactions developing in the brain in ischemia/hypoxia. Particular emphasis is placed on the occurrence of synaptic dysfunction in energy

deficiency and destabilization of nerve cell membranes. Information on the major clinical syndromes of PE, its diagnostic algorithm, and treatment principles is given. The use of actovegin in the combination therapy of PE is discussed.

Key words: *posthypoxic encephalopathy, cognitive impairments, hypoxia, ischemia, synaptic dysfunction, actovegin.*

Contact: *Andrei Yuryevich Emelin emelinand@rambler.ru*

В современной неврологии и нейрореаниматологии особое место занимают вопросы коррекции клинических проявлений постгипоксической энцефалопатии (ПЭ). ПЭ представляет собой совокупность неврологических и психических нарушений, возникающих после воздействия гипоксии различной длительности и выраженности, обусловленной расстройствами легочной вентиляции, кровообращения, тканевого обмена, эндогенной интоксикацией и др. [1, 2].

Гипоксия головного мозга может наблюдаться при разнообразных патологических состояниях: инсульте, острой сердечно-сосудистой недостаточности при инфаркте миокарда, остановке сердца различного генеза, шоковых состояниях вследствие тяжелых травм, инфекций, токсического и термического поражения, при асфиксии различного происхождения, массивных кровопотерях, операциях на сердце и магистральных сосудах, в раннем послеоперационном периоде, а также при заболеваниях, приводящих к параличу дыхательных мышц и нарушению регуляции дыхания ЦНС.

Отдельного внимания заслуживают постреанимационные состояния, во многом определяющиеся функцией ЦНС. Даже при самой успешной реанимации неврологические осложнения возникают довольно часто (65—97% случаев) как в раннем, так и в отдаленном постреанимационном периоде.

Головной мозг высокочувствителен к содержанию кислорода и глюкозы крови, что связано с высоким уровнем нейронального метаболизма при низком содержании кислорода, поэтому состояния, сопровождающиеся гипоксией и ишемией, являются критическими для деятельности мозга [3]. Гипоксия характеризуется нарушением кислородного баланса, при котором обеспечение организма кислородом неадекватно потребности в нем. От длительности и степени выраженности гипоксии во многом зависят вероятность развития посткритических осложнений и исход заболевания. Принято считать, что аноксия длительностью 4—5 мин приводит к необратимым изменениям в головном мозге [4].

Ишемия-гипоксия запускает цепь каскадно-триггерных патохимических реакций, которые в итоге вызывают вторичное нейрональное повреждение, при этом ведущее патогенетическое значение имеют нарушения метаболизма, утилизации и расходования энергии в клетках.

Среди важнейших патохимических процессов, наблюдающихся при гипоксии (ишемии), выделяют нарушение ионного гомеостаза, что проявляется резким повышением концентрации внеклеточного K^+ и внутриклеточного Ca^{2+} , а также снижением содержания внеклеточного Na^+ и Ca^{2+} [5]. Это приводит к гиперактивации нервных клеток и существенной устойчивой деполяризации их мембран и как результат — нарушению передачи импульса в нейрональных сетях.

Одним из факторов, способствующих развитию ионного дисбаланса, является энергетический дефицит, наблюдающийся в нейронах при ишемии. Снижение количества АТФ способно привести к нарушению работы Na^+/K^+ -АТФазы, обеспечивающей активный транспорт ионов через мембра-

ны нервных клеток. Также значительная роль в повреждении нейронов отводится процессам «глутаматной эксайтотоксичности». Глутамат — один из важнейших нейромедиаторов, обеспечивающих в физиологических условиях формирование нейрональной пластичности и реализацию механизмов памяти. В то же время в условиях гипоксии и энергодефицита он может выступать в роли нейротоксина [6]. Повышение концентрации внеклеточного глутамата приводит к активной гиперстимуляции глутаматных рецепторов, в частности NMDA-подтипа. При этом запускаются реакции глутамат-кальциевого каскада, вследствие чего наблюдается резкое увеличение внутриклеточного содержания кальция, что еще в большей степени способствует формированию ионного дисбаланса. Избыточное интрацеллюлярное накопление кальция создает предпосылки для дестабилизации функции митохондрий и приводит к разобщению реакций окислительного фосфорилирования и повышению уровня катаболических процессов [7].

Активизация ряда кальций-зависимых процессов в этих условиях также сопровождается неконтролируемым увеличением концентрации свободных радикалов, что получило в литературе название «оксидантный стресс» [8]. При этом происходит нарушение деятельности основных ферментов антиоксидантной системы, таких как каталаза, супероксид-дисмутаза, глутатион-пероксидаза, а также заметное увеличение концентрации синглетного кислорода, интенсифицируются процессы перекисного окисления липидов. Каскад описанных реакций вызывает еще более значимые нарушения функционирования клеточных мембран, провоцирует развитие цитотоксического отека [9].

Следствием повреждения как самих мембран нервных клеток, так и развивающегося энергодефицита является поражение синаптического аппарата, что проявляется нарушением межнейронального взаимодействия. В частности, при недостаточности макроэргов в пресинаптической терминали происходит нарушение работы протонного насоса (H^+ -АТФазы), с помощью которого осуществляется заполнение везикул нейромедиаторами для последующего депонирования [10]. Кроме того, нарушение энергообеспечения способствует расстройству функции аксонального транспорта, что предопределяет возникновение дефицита нейромедиатора, а также структурных компонентов нейрона в пресинаптической терминали. Поражение синаптического аппарата вследствие структурных или функциональных изменений возможно на трех уровнях: на уровне пресинаптического звена, синаптической щели и постсинаптического звена, что определяется механизмами поражения. Необходимо понимать, что при ПЭ развивается комплекс взаимодополняющих и влияющих друг на друга патологических процессов, играющих роль в нарушении синаптического взаимодействия. Описанные изменения в итоге способствуют необратимому повреждению клеточных органелл и гибели нейронов, что на органном уровне проявляется нарушением функциональной активности структурных образований головного мозга.

Практически все больные, перенесшие гипоксию, имеют различные формы поражений ЦНС: от функциональных, проявляющихся астеноневротическим синдромом, до глубоких структурных повреждений, ведущих к длительному нарушению сознания, персистирующему вегетативному состоянию [11].

Клиническая симптоматика у пациентов, перенесших гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга, наряду с локализацией и объемом органических повреждений определяется глубиной и длительностью гипоксии и проявляется преимущественно глазодвигательными нарушениями, бульбарным и псевдобульбарным синдромами, изменением мышечного тонуса, парезами, экстрапирамидными и мозжечковыми нарушениями, эпилептическими припадками, вегетативной дисфункцией, а также расстройствами интеллектуально-мнестической деятельности различной степени выраженности (от легких до деменции).

В структуре когнитивных нарушений доминируют нейродинамические расстройства, являющиеся следствием разобщения образований лобно-подкоркового круга. Гипоксия легкой степени вызывает нарушения внимания, логического мышления, координации движений и не оставляет стойких последствий. Тяжелая гипоксия может привести к грубому структурному поражению мозга, особенно тех его отделов, в которых эффективность циркуляции имеет пограничные значения (бледный шар, мозжечок, гиппокамп и зоны смежного кровоснабжения в теменно-затылочных областях) [12].

В диагностике ПЭ важную роль играют данные анамнеза (механизм развития гипоксии, ее длительность и выраженность). Биохимические исследования крови, мочи, цереброспинальной жидкости, выявление токсических веществ в биологических средах позволяют уточнить этиологию и патогенез энцефалопатии. При электроэнцефалографии (ЭЭГ) регистрируются дезорганизация основных ритмов, патологические медленные волны, признаки эпилептиформной активности.

При компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии отмечаются признаки диффузной атрофии головного мозга: расширение желудочков, субарахноидальных пространств. С помощью МРТ можно также выявить признаки постгипоксических изменений как в белом, так и в сером веществе головного мозга [13]. Типично поражение наиболее хорошо кровоснабжаемых зон: таламуса, хвостатого ядра, мозжечка [14]. При минимально выраженной гипоксии именно эти области чаще всего первыми вовлекаются в патологический процесс.

Комплексное лечение ПЭ должно быть направлено как на основное заболевание, вызвавшее энцефалопатию, так и на общие элементы патогенеза. При острых энцефалопатиях основной задачей является обеспечение жизнедеятельности с использованием всего комплекса необходимых реанимационных мероприятий. К общим принципам лечения таких больных относятся прежде всего восстановление перфузии тканей, коррекция нарушений дыхания и устранение гипоксии, так как гипоксия является ведущим повреждающим фактором при любых критических состояниях [11].

Терапевтические возможности компенсации структурных и функциональных изменений головного мозга при ишемических и гипоксических поражениях определяются тяжестью повреждения, церебральным резервом и наличием условий для восстановления деятельности обратимо по-

врежденных структур. В основе репаративных процессов лежит нормализация нейрональных мембран, внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов, стабилизация энергетического потенциала, что ведет к восстановлению физиологической деятельности различных клеточных структур и синаптической передачи [7, 11, 15].

Один из препаратов, который может быть рекомендован в составе комплексной терапии ПЭ, — актовегин, являющийся высокоактивным стимулятором синтеза и утилизации кислорода и глюкозы в условиях ишемии и гипоксии, что позволяет поддерживать адекватный церебральный метаболизм и интегративную деятельность нервной системы. Активное вещество актовегина — депротенинизированный гемодериват крови телят с молекулярной массой менее 5000 D, который получают путем диализа и ультрафильтрации. Актовегин имеет сложный состав: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды, гликолипиды, микроэлементы (Mg, Na, Ca, P, K, Si, Cu), а также антиоксидантный фермент супероксиддисмутаза [16, 17].

Препарат способен активизировать ключевые ферменты окислительного фосфорилирования, что повышает утилизацию кислорода тканями ЦНС и вследствие чего снижается образование лактатов и повышается устойчивость клеточных мембран в условиях гипоксии и ишемии [18]. Кроме того, актовегин улучшает проникновение глюкозы через гематоэнцефалический барьер и внутрь клеток, что связывают с действием входящего в его состав инозитолфосфат-олигосахариды, который оказывает инсулиноподобный эффект, не влияя на инсулиновые рецепторы. В результате активизации актовегином пируватдегидрогеназы повышается превращение глюкозы через пируват в ацетил-коэнзим А, который является важнейшим стимулятором аэробного обмена. Совокупность подобных воздействий препарата приводит к улучшению метаболизма и энергетического обеспечения нейронов, тем самым увеличивая выживаемость клеточных культур при различных неблагоприятных воздействиях [19]. Эффекты актовегина наиболее выражены при гипоксическом повреждении тканей, у таких пациентов препарат оказывает системное действие, увеличивая кислородный энергообмен в клетках всех органов, находящихся в состоянии метаболической недостаточности. Учитывая антиапоптозный эффект препарата *in vitro*, предполагают, что он может рассматриваться как нейропротективное средство при лечении также нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [20].

Положительное воздействие препарата на энергообеспечение, а также функциональное состояние клеточных мембран способствует улучшению работы синапсов в тканях головного мозга. Учитывая, что развитие «синаптической дисфункции», возникающей при ПЭ, является одним из ключевых звеньев патогенеза данного состояния, коррекция этих нарушений представляется весьма важной.

В пользу способности актовегина усиливать энергетическое обеспечение свидетельствует то, что после применения препарата в нейронах наблюдается увеличение содержания макроэргов (АТФ, АДФ, фосфокреатин). Актовегин также улучшает энергетический потенциал в эндотелии сосудов, что приводит к усиленному высвобождению эндогенных веществ с вазодилатирующими свойствами — простаглицлина и оксида азота. Благодаря этому существенно улучшается перфузия тканей головного мозга [21].

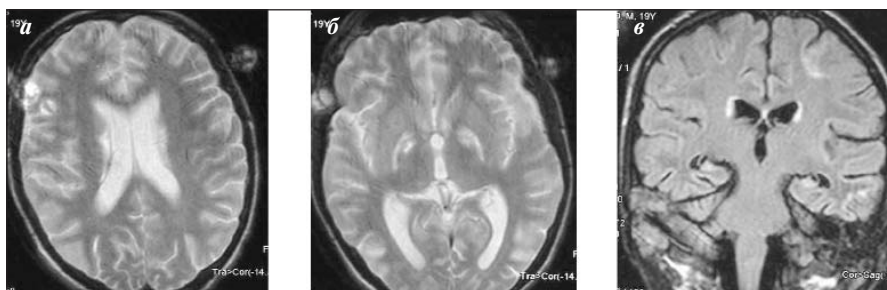


Рис. 1. МРТ больного М., 19 лет, ПЭ. а–в — подострый период

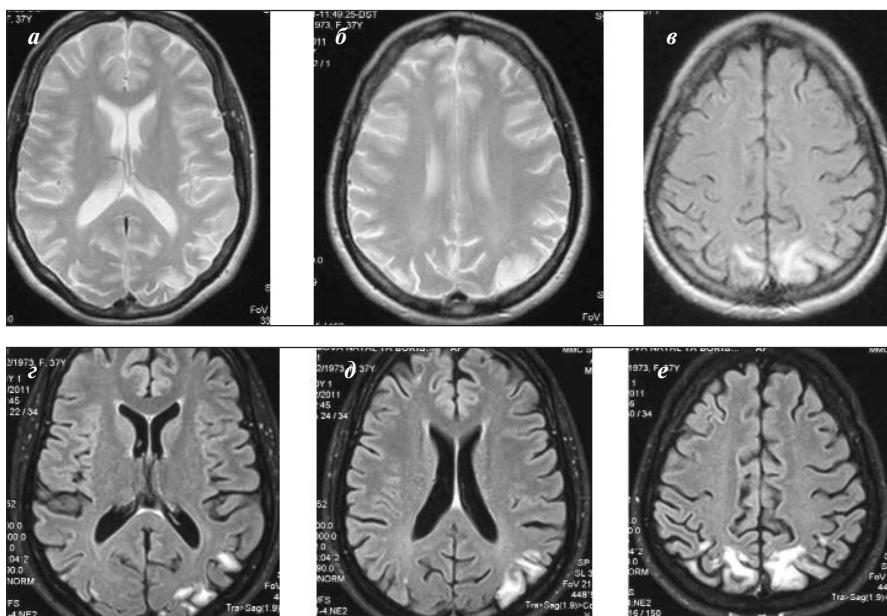


Рис. 2. МРТ больной Н., 36 лет, ПЭ. а–в — подострый период; г–е — через 1 год

Исследования актовегина у больных с критическими состояниями различного генеза, в том числе и с ПЭ с фоновыми расстройствами сознания различной степени, показали отчетливый положительный эффект препарата [11]. Он заключался в активизации сознания до более высокого уровня значимо быстрее по сравнению со стандартной терапией, что также коррелировало с данными ЭЭГ. На основании полученных результатов были предложены практические рекомендации по применению актовегина у больных с критическими состояниями. Так, при тяжелых формах ПЭ (расстройства сознания до уровня комы 2–3) терапию актовегином рекомендовано начинать на 3-и–4-е сутки заболевания (после прекращения проведения нейровегетативной блокады) или при сочетании медикаментозной седации во второй половине дня и нейростимуляции в первой половине дня [11].

Учитывая, что среди клинических проявлений ПЭ ведущее место занимают интеллектуально-мнестические расстройства, отдельного внимания заслуживает способность актовегина улучшать когнитивные функции как при сосудистых, так и при дегенеративных заболеваниях, что доказано в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [21, 22]. Так, при обследовании пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений выявлено значимое по сравнению с плацебо улучшение ряда когнитивных функций (память, внимание, скорость мышления).

О положительном эффекте актовегина при легких и умеренных когнитивных нарушениях сосудистой и дегенеративной природы свидетельствуют также результаты других авторов [23].

По данным рандомизированных исследований, актовегин способен оказывать благоприятное влияние не только при легких и умеренных когнитивных нарушениях, но и при деменции. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании участвовало 40 пожилых пациентов с легкой и умеренной деменцией; пациенты основной группы получали внутривенные инфузии 20% раствора актовегина по 250 мл в течение 4 нед. Положительный эффект препарата продемонстрирован при применении шкалы гериатрической оценки Sandoz (Clinical Assessment Geriatric Scale), короткого синдромального теста (Syndrome Short Test) и шкалы общего впечатления (Clinical Global Impression). У 70% пациентов, получавших актовегин, выявлено улучшение по сравнению с 35% пациентов контрольной группы [22].

Также в серии работ было показано, что на фоне терапии актовегином отмечается положительная динамика мнестических и других когнитивных функций у пациентов как с болезнью Альцгеймера, так и с сосудистой деменцией [18]. Показано также, что при лечении актовегином у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменцией улучшалась способность к самообслуживанию [24].

В качестве иллюстрации возможностей применения актовегина при ПЭ приводим собственные клинические наблюдения.

Больной М., 19 лет, находился в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии на стационарном обследовании и лечении по поводу поражения электрическим током, сопровождавшегося остановкой сердечной деятельности с констатацией клинической смерти. Длительность аноксии ориентировочно составила 8 мин. В течение 46 сут проводились реанимационные мероприятия, направленные на нормализацию сердечно-сосудистой, дыхательной деятельности, преодоление психомоторного возбуждения. После нормализации уровня сознания и витальных функций в неврологическом статусе отмечались генерализованная миоклония, центральный тетрапарез и умеренные когнитивные нарушения. Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) — 25 баллов, шкала на выявление лобной дисфункции — 15 баллов. МРТ головного мозга: в области базальных ядер определяются симметричные участки неправильной формы с четкими неровными контурами размером справа — 25x10x11 мм, слева — 23x11x12, имеющие изо-, гиперинтенсивный МР-сигнал в T₂-режиме и изоинтенсивный в T₁-режиме в области бледного шара, чечевицеобразного ядра, заднего бедра внутренней капсулы (рис. 1).

Получал лечение актовегином по 250 мл ежедневно в течение 20 дней, антикоагулянтами, препаратами леводопы, антиоксидантами, анаболическими средствами, физиотерапию. Повторное нейропсихологическое исследование через 42 дня: КШОПС — 28 баллов, шкала на выявление лобной дисфункции — 18 баллов. В результате терапии полностью прошли миоклонии, выросла мышечная сила в конечностях, значительно расширился двигательный режим.

Большая Н., 36 лет, переведена в клинику нервных болезней Военно-медицинской академии после флелэктомии, выполненной под общей анестезией. Течение анестезии характеризовалось особенностями индукции в наркоз, сопровождалось выраженным возбуждением, гиповентиляцией левого легкого, падением сатурации до 80%. В послеоперационном периоде отмечались замедленное восстановление сознания, когнитивные нарушения, вегетативная симптоматика. В неврологическом статусе наблюдались центральный тетрапарез, нарушения функции тазовых органов по центральному типу. МРТ головного мозга: очаги и линейные зоны изменения интенсивности МР-сигнала в затылочных, задних отделах теменных долей и по конвексальной поверхности лобных долей, в области головок хвостатых ядер и обоих бледных шаров (рис. 2, а—в).

Проводилось лечение антикоагулянтами, цитофлавином, мексидолом, седативными препаратами, актовегином

по стандартной схеме. Через 15 дней восстановилось сознание, улучшились двигательные функции, пациентка начала самостоятельно ходить и обслуживать себя. Однако сохранялись выраженные интеллектуально-мнестические нарушения: КШОПС — 12 баллов, шкала на выявление лобной дисфункции — 7 баллов. Амбулаторно пациентка продолжала получать цитофлавин, препараты гинкго билоба, актовегин. Через 1 год в неврологическом статусе отмечались только признаки центрального пареза и мозжечковой атаксии в левых конечностях, КШОПС — 21 балл, шкала лобной дисфункции — 15 баллов. При повторной МРТ: в корковых отделах теменных, затылочных долей и правой височной доли в T₂-режиме выявляются зоны гиперинтенсивного сигнала неправильной формы с четкими контурами (см. рис. 2, г—е).

Таким образом, лечение с применением вазоактивных, нейропротективных, антихолинэстеразных препаратов и актовегина способствовало значительному регрессу двигательных нарушений, существенному улучшению когнитивных функций. Включение актовегина в комплексную патогенетическую терапию ПЭ позволяет компенсировать энергетические и метаболические нарушения, что сопровождается нормализацией органических и функциональных расстройств и улучшением качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. СПб., 2005; 36 с.
- Ивницкий Ю.К., Головкин А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. СПб.: Лань, 1998; 82 с.
- Ашмарин И.П., Стукалов П.В., Ещенко Н.Д. и др. Биохимия мозга. — СПб.: Изд-во С.-Петербургского ун-та, 1999; 328 с.
- Nogami K., Fujii M., Kato S. et al. Analysis of magnetic resonance imaging (MRI) morphometry and cerebral blood flow in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy. J Clin Neurosci 2004;11:376—80.
- Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997; 352 с.
- Parsons C., Danysz W., Hesselink M. et al. Modulation of NMDA receptors by glycine-introduction to some basic aspects and recent developments. Amino Acids 1998;14(1—3):207—16.
- Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта. Метод. пособие. МЗ РФ РГМУ. Под ред. А.И. Федина, С.А. Румянцевой, О.Р. Кузнецова и др. М., 2004; 48 с.
- Одинак М.М., Вознюк И.А. Программированная клеточная гибель — патогенетический механизм дисциркуляторной энцефалопатии. Леч нервн бол 2002;1(6):40—2.
- Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. М.: Интермедика, 2002; 256 с.
- Varoqui H., Erickson J.D. Vesicular neurotransmitter transporters. Potential sites for the regulation of synaptic function. Mol Neurobiol 1997;15(2):165—91.
- Румянцева С.А., Беневоленская Н.Г., Евсеев В.Н. Антигипоксанта в реаниматологии и неврологии. РМЖ 2004;22:302—4.
- Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб.: ВМедА, 2006; 158 с.
- Molloy S., Soh C., Williams T.L. Reversible delayed posthypoxic leukoencephalopathy. Am J Neuroradiol 2006;27:1763—5.
- Chalela J.A., Wolf R.L., Maldjian J.A. et al. MRI identification of early white matter injury in anoxic-ischaemic encephalopathy. Neurology 2001;56:481—5.
- Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и др. Терапия сосудистых когнитивных расстройств. РМЖ 2009;17;20(359):1295—7.
- Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin®: A biological drug for more than 5 decades. Wien Med Wochenschrift 2011;161(3—4):80—8.
- Elmlinger M., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin on primary rat neurons in vitro. Neuromol Med 2011;13(4):266—74.
- Чуканова Е.И. Актовегин в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Фарматека 2005;17:71—6.
- Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. Diab Care 2009;32:1479—84.
- Dumont M., Beal M.F. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. Free radical biology and medicine 2011;51(5):1014—26.
- Селезнева Н.Д., Михайлова Н.М., Калыш Я.Б. и др. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. Психиатрия 2009;1:37—50.
- Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. Pharmacopsychiatry 1995;28(4):125—33.
- Saletu B., Grünberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the modulator Actovegin: Double-blind, placebo-controlled trials. Neuropsychobiology 1990;24(3):135—48.
- Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit primär degenerativer Demenz vom Alzheimer typ und Multiinfarkt-Demenz. Z Geriatrie 1992;5:46—55.

О.Б. Доронина, Б.М. Доронин, В.Б. Доронин
Новосибирский государственный медицинский университет

Боль в спине: применение нестероидных противовоспалительных препаратов (найз, кеторол)

При диагностике острой боли в спине важное значение имеют тщательный сбор анамнеза, выяснение причин возникновения, степени выраженности, особенностей течения и динамики болевого синдрома. При лечении боли в спине необходимо учитывать не только интенсивность, время появления боли и другие ее характеристики, но и склонность к хронизации процесса, индивидуальные особенности пациента, возраст, сопутствующую патологию. При лечении острой боли в спине эффективны анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты. Представлены данные об использовании при боли в спине НПВП (найз и кеторол). Обсуждаются вопросы хронического течения боли в спине, применения у таких больных антидепрессантов, психотерапии, лечебной гимнастики.

Ключевые слова: острая боль в спине, тактика обезболивания, нестероидные противовоспалительные препараты, найз, кеторол.
Контакты: Ольга Борисовна Доронина doronina_ob@mail.ru

Back pain: Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nayz, ketorol)
O.B. Doronina, B.M. Doronin, V.B. Doronin
Novosibirsk State Medical University

To thoroughly collect medical history data and to elucidate the causes, degree, specific features, and trend of pain syndrome are of great importance in the diagnosis of acute back pain. When back pain is treated, it is necessary to keep in mind not only the intensity and onset of the pain and its other characteristics, but also a propensity to the chronicity of the process, individual patient characteristics, age, and comorbidity. Analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and myorelaxants are effective in treating acute back pain. Data on the use of NSAIDs (nayz and ketorol) to relieve back pain are presented. The issues of chronic back pain and the administration of anti-depressants, psychotherapy, and therapeutic exercises are discussed.

Key words: acute back pain, analgesia tactics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nayz, ketorol.
Contact: Olga Borisovna Doronina doronina_ob@mail.ru

Актуальность эффективного и безопасного лечения боли в спине не подлежит сомнению, хотя этот вопрос до сих пор является дискуссионным, при этом важное значение имеет обсуждение синдромальной принадлежности боли в спине [1, 2]. Проблема боли в спине нуждается в дальнейшем изучении, причем это касается не только формулировки диагноза, но и выбора методов терапии [3].

Острая боль в спине и ее сигнально-защитная функция — один из наиболее часто встречающихся феноменов в практике любого специалиста. Однако в клинике нервных болезней мы нередко видим несоответствие степени выраженности, локализации и характера боли клиническим и функциональным нарушениям, выявляемым при обследовании пациента [4, 5], особенно при часто рецидивирующей боли в спине у лиц старшей возрастной группы с множеством соматических заболеваний, определенным типом личности и склонностью к тревоге и депрессии. Понятие хронической боли в спине сегодня трактуется шире, чем просто признак длительного «неблагополучия» в организме. Все чаще речь идет о дисфункциональной боли [6], появление которой, возможно, связано с неадекватным обезболиванием, нарушениями в соматосенсорном аппарате центральной и периферической нервной системы и изменением нейро-

функционального ответа организма на повреждение при условии готовности его собственной антиболевой системы к снижению порога боли и общему сбою адаптационных механизмов [7, 8]. Между тем возникает вопрос: почему довольно часто острая боль в спине трансформируется в хроническую? Насколько своевременное и эффективное устранение острой боли позволяет избежать ее возможной хронизации, особенно при наличии определенных эмоциональных характеристик личности [9, 10]? И как предотвратить побочные эффекты терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), учитывая опасность полипрагмазии и в то же время наличие сочетанной патологии различных органов и систем, требующей медикаментозного вмешательства, у одного и того же пациента?

Дискуссионным остается также клиническое значение нейродегенеративных изменений позвоночника и семиотики остеохондроза и остеоартроза позвоночника по сравнению с сопутствующими мышечно-тоническими синдромами. С одной стороны, в отечественных традициях изучения процессов дегенеративно-дистрофического старения позвоночника заложен диагностический поиск клинических и нейровизуализационных проявлений остеохондроза [11]. С другой стороны, в соответствии с современными представлениями, выделяют

мышечное повреждение на фоне неадаптивного двигательного стереотипа [12, 13] и особенно статического напряжения.

Наиболее распространена боль в нижней части спины по сравнению с болевым синдромом в шейном и грудном отделах позвоночника, которые чаще имеют мышечное происхождение, обусловленное неадаптивным стереотипом движений на фоне дегенеративных изменений суставов и позвоночника [14, 15]. Боль в спине может иметь и другие причины (посттравматическая и послеоперационная боль, отраженная боль при заболеваниях внутренних органов). Очевидно, что острая боль в этих случаях также имеет отношение к связочно-мышечному аппарату и является следствием раздражения или повреждения тканей (кожи, слизистой оболочки, мышц, фасций или внутренних органов). Она длится столько, сколько необходимо организму для восстановления поврежденного органа или участка ткани, может быть поверхностной, глубокой, висцеральной в зависимости от типа повреждения, более или менее выраженной, иметь разнообразие характеристики, но всегда четко локализована или отражена, ограничена по времени, хорошо описывается пациентом, при этом проявляются закономерности ее патогенеза.

При острой боли в спине эффективны НПВП, анальгетики и мышечные релаксанты. Безусловно, в случаях затянувшегося течения или несвоевременного неадекватного обезболивания могут возникать проявления тревоги и даже депрессивных расстройств. Затяжное течение боли, изменение личности пациента часто позволяют предположить важную роль стрессового фактора в возникновении и течении не только хронического, но и острого болевого синдрома, ассоциированного скорее с мышечным напряжением [16] и последующим каскадом нейробиохимических воспалительных реакций, чем с наличием даже на первый взгляд объективно значимого дегенеративно-дистрофического процесса в позвоночнике. У таких пациентов на первый план выходят характеристики болевого синдрома, а не его продолжительность [17].

Алгоритм обследования пациента с болью в спине предполагает тщательный неврологический осмотр, анализ данных анамнеза, жалоб с интерпретацией результатов дополнительных обследований (рентгенография, компьютерная — КТ — или магнитно-резонансная — МРТ — томография позвоночника и др.). Немаловажно и параклиническое обследование с проведением рутинных лабораторных тестов (общие анализы мочи и крови, биохимическое обследование, рентгенография легких, ЭКГ и мониторинг АД и сердечного ритма при болевом синдроме в шейно-грудном отделе позвоночника, консультации смежных специалистов) для исключения сопутствующей соматической патологии, которая может быть причиной боли. С целью выявления тревожно-депрессивных расстройств, особенно у пациентов с часто возникающей и длительно текущей болью в спине, следует (по возможности) проводить тестирование психических функций [18, 19]. При необходимости пациента направляют к клиническому психологу, а при наличии показаний — к психиатру. Безусловно, чтобы пациент прошел подобное обследование, неврологу необходимо провести с ним разъяснительную беседу, в ходе которой зачастую уже используются элементы рациональной психотерапии.

При остром болевом синдроме лечение включает немедленное назначение НПВП на максимально короткий срок в адекватной дозе в сочетании с миорелаксантами, особенно при выраженном мышечно-тоническом компоненте боли, что

позволяет быстро оборвать острую боль и предотвратить переход ее в хроническую [20, 21]. В ранние сроки применение НПВП может быть особенно эффективным, если учесть их способность влиять на выработку продукта обмена арахидоновой кислоты — фермент циклооксигеназу (ЦОГ). Обе ее изоформы (ЦОГ 1 и ЦОГ 2) важны для организма, так как участвуют в ряде обычных процессов жизнедеятельности. Однако обнаружены высокие концентрации ЦОГ обоих типов при неспецифическом воспалении, которое часто сопровождается болью в спине. Блокада ЦОГ 1 и ЦОГ 2 позволяет существенно снизить патологический выброс простагландинов, синтез которых не всегда адекватен силе повреждающего фактора и тоже, вероятно, связан с высокой симпатической активностью нервной системы и особенностями работы надпочечниково-гипофизарной оси у ряда пациентов с острой болью. В подобных случаях важным является назначение сбалансированного препарата, влияющего на оба типа ЦОГ. К таким препаратам относятся неселективные НПВП [22], являющиеся мощными анальгетиками, идеальными для инициации и продолжения противоболевой терапии. Стратегия лечения в остром периоде заболевания базируется на выборе наиболее мощного и быстро действующего НПВП. Таким образом, при необходимости мощного и быстрого обезболивания следует использовать кеторолак (кеторол) в инъекциях в течение 1–2 дней, после чего рекомендуется продолжить терапию нимесулидами, наиболее сбалансированными по силе действия.

Нимесулид (найз) — неселективный НПВП, обладающий противовоспалительным эффектом. Фармакокинетика найза отличается высокой абсорбцией при приеме внутрь, и хотя прием пищи снижает скорость абсорбции, это не влияет на ее степень. Максимальная концентрация активного вещества в плазме обнаруживается через 1,5–2,5 ч после приема препарата, что позволяет рассчитывать на быстрое обезболивание. Нимесулид (найз) проникает в ткани женских половых органов, где после однократного приема его концентрация составляет 40% таковой в плазме. И это свойство делает препарат эффективным не только при гинекологической боли, но и при такой плохо поддающейся лечению патологии, как тазовая боль. Препарат метаболизируется в печени, период его полувыведения — от 2 до 5 ч, выводится почками (65%) и с желчью (35%). У больных с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина от 30 до 80 мл/мин), детей и пожилых пациентов фармакокинетический профиль существенно не меняется, что делает возможным применение нимесулида (найз) в этих возрастных группах [23]. Известно также, что у нимесулидов один из самых благоприятных профилей желудочно-кишечной безопасности, однако при необходимости все же следует проводить гастроскопию и другие исследования для раннего выявления изъязвления слизистой, а также своевременно применять ингибиторы протонной помпы [24]. В нескольких исследованиях показано, что найз, как и все нимесулиды, не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, но в целом риск возникновения печеночных осложнений при его назначении сопоставим с таковым аспирина [25]. Однако эти данные не должны ослабить внимание врача к вопросам мониторинга уровня печеночных ферментов.

При выраженном болевом синдроме и недостаточном обезболивающем эффекте пероральной формы НПВП следует начать лечение инъекционной формой кеторолака. Препарат характеризуется быстрым противоболевым эффектом

и коротким периодом полувыведения, что важно для безопасности терапии. Кеторолак (кеторол) — «короткоживущий» НПВП с высокой биодоступностью и максимально быстрым достижением пиковой концентрации в плазме крови — является препаратом выбора. К его фармакологическим достоинствам относятся: достижение максимальной концентрации уже через 5 мин после внутривенного введения и период «полужизни» 5,3 ч. По данным ряда российских авторов [26], последовательное применение кеторолака (кеторол) и нимесулида (найз) при острой боли в спине значительно ускоряет наступление клинического эффекта, подвижность пациента восстанавливается уже на ранних этапах лечения, что положительно сказывается на его работоспособности и формировании адаптивного двигательного режима.

Для снятия мышечного спазма эффективно одновременное назначение тизанидина (сирдалуд). Сирдалуд оказывает также центральный умеренно выраженный анальгезирующий эффект. Он является наиболее предпочтительным миорелаксантом для комбинированной терапии с НПВП, поскольку не только усиливает эффективность НПВП, но и уменьшает желудочно-кишечные побочные эффекты этих препаратов. Накоплены результаты экспериментальных и клинических исследований, доказывающие, что тизанидин (сирдалуд) при назначении одновременно с НПВП может давать гастропротективный эффект: уменьшать абдоминальный дискомфорт и снижать вероятность возникновения кровотечений, вызываемых НПВП [27]. Применение сирдалуда в суточной дозе 2—6 мг в течение 14—28 дней усиливает обезболивающее действие НПВП и обосновано с точки зрения воздействия на мышечный спазм.

В ряде случаев в определенные сроки оправдано применение местных методов лечения: блокад и обкалываний, физио- и иглорефлексотерапии, массажа и лечебной гимнастики [28—30]. Обсуждается использование препаратов ботулинического токсина в целях коррекции мышечных блоков в случае формирования устойчивых феноменов спастичности. Если болевой синдром продолжается сверх нормального периода заживления тканей, существует угроза формирования хронического болевого расстройства [31]. При радикулопатии (невропатическая боль) уже в ранние сроки следует включить в терапию габапентиноиды (габапентин и прегабалин) или другие противосудорожные средства (например, карбамазепин), оказывающие влияние на

ГАМК (подавление ГАМК-аминотрансферазы, ускорение синтеза ГАМК, снижение моноамино-нейротрансмиттерного высвобождения, подавление возбуждения, связанного с возбуждающими аминокислотами и контролируемого активацией рецепторов NMDA), что делает их эффективными для лечения невропатического компонента боли.

При выявлении сопутствующей тревоги и (или) депрессии необходимы антидепрессанты, которые назначают в первую очередь с учетом баланса их эффективности и переносимости. По рекомендациям Международной ассоциации по лечению боли желательнее использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина (СИОЗСН). Однако по эффективности и скорости наступления эффекта на первом месте по-прежнему остается трициклический антидепрессант amitриптилин в невысокой суточной дозе [32]. Среди СИОЗС и СИОЗСН хорошо зарекомендовали себя венлафаксин, дулоксетин и тразодон. Назначение антидепрессантов целесообразно при легкой или умеренной депрессии в сочетании с болевым эмоционально окрашенным синдромом, однако при подозрении на более серьезные нарушения со стороны психической сферы больного должен осмотреть психиатр. Сроки лечения антидепрессантами зависят от того, насколько быстро регрессируют болевой синдром и проявления тревожно-депрессивного спектра. Довольно часто при достаточной приверженности пациента терапии с успехом используется индивидуальная психотерапия, наиболее эффективны техники рациональной, телесно-ориентированной, гештальт-терапии с привлечением методик релаксации [33]. Отмечен хороший результат занятий в школах преодоления боли. Посещая такие занятия, пациенты получают дополнительные знания, могут обсудить интересующие их темы не только с врачами, массажистами, инструкторами по лечебной физкультуре, психологами, но и с такими же пациентами, которые находились или находятся в подобной ситуации и, возможно, уже имеют свою стратегию преодоления боли.

Схема комплексного лечения боли в спине подбирается индивидуально для каждого пациента с учетом риска возможных осложнений и пользы терапии. Однако принципы эффективности, своевременности назначения и безопасности терапии, в том числе НПВП и анальгетиков, остаются приоритетными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боль. Практическое рук-во для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011; 512 с.
2. Баринов А.Н. Некоторые аспекты патогенеза и лечения боли в спине. Неврол нейропсихиатр психосом 2011;3:70—4.
3. Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. Неврол нейропсихиатр психосом 2009;1:19—22.
4. Freynhagen R., Rolke R., Baron R. Pseudoradicular and radicular low-back pain — a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. Pain 2008;135(1—2):65—74.
5. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль: рук-во для врачей и студентов. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009;302 с.
6. Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н. Патопизиологические аспекты невропатической боли. Рос журн боли 2012;1(34):19—20.
7. Leino P., Magni G. Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck-shoulder pain, and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees. Pain 1993;53:89—94.
8. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010; 368 с.
9. Burton A.K., Balague F., Cardon G., for the COST B13 Working Group on European guidelines for prevention in low back pain. How to prevent low back pain. Best Pract Res Clin Rheum 2005;19:541—55.
10. Carragee E.J. Clinical practice. Persistent low back pain. N Engl J Med 2005;352:1891—8.
11. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. М.: МИА, 2006; 520 с.
12. Павленко С.С. Боли в нижней части спины. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2007; 172 с.
13. Linton S.J. A review of psychological risk factors in back and neck pain. Spine 2000;25:1148—56.
14. Russo R.B. Diagnosis of low back pain: role of imaging studies. Clin Occup Environ Med 2006;5:571—89.
15. Нейровизуализация: иллюстрированное пособие. Под ред. К. Форбс, М.Х. Лев, С. Шетти, Дж. Хейзерман. М.: МЕДпресс-информ, 2010; 224 с.
16. Пенину Ж., Тикса С. Мышечное напряжение. От диагностики к лечению. Под ред. М.Б. Цыркунова. М.: МЕДпресс-информ, 2012; 368 с.

17. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. проф. В.Л. Голубева. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010; 330 с.
18. Freynhagen R., Baron R., Gockel U. et al. Pain Detect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–20.
19. Kaki A., El-Yaski A., Youseif E. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low back pain: use of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30(5):422–8.
20. Эрдес Ш.Ф. и др. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. М.: КомплектСервис, 2008; 70 с.
21. Shen F.H., Samartzis D., Andersson G.B. Nonsurgical management of acute and chronic low back pain. *J Am Acad Orthop Surg* 2006;8:477–87.
22. Lin J., Zhang W., Jones A. et al. Efficacy of topical NON-Steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004;329:324–6.
23. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L. et al. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine* 2000;25(12):1579–85.
24. Dubois R., Melmed G., Henning J. et al. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:197–208.
25. Andrade R., Lucena M., Fernandez M. et al. Drug-Induced Liver Injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512–21.
26. Шостак Н.А. Возможности оптимизации анальгетической и противовоспалительной терапии у больных с острым болевым синдромом в спине. *PMЖ* 2006;8:610–3.
27. Левин Я.И., Кудаква А.М. Боли в спине. *PMЖ* 2009;17(7): 436–37.
28. Shen F.H., Samartzis D., Andersson G.B. Nonsurgical management of acute and chronic low back pain. *J Am Acad Orthop Surg* 2006;8:477–87.
29. Dugan S.A. The role of exercise in the prevention and management of acute low back pain. *Clin Occup Environ Med* 2006;5:615–32.
30. Hayden J.A., van Tulder M.W., Malmivaara A. et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD000335.
31. Bogduk N., McGuirk B. Medical management of acute and chronic low back pain. Amsterdam: Elsevier, 2002.
32. Chou R., Huffman L.H. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American pain society/American college of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:492–504.
33. Kinkade S. Evaluation and treatment of acute low back pain. *Am Fam Physic* 2007;75(8):1181–8.

В.В. Бадюкин

ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»

Препарат артра — модель комбинированной симптом-модифицирующей терапии остеоартроза и межпозвонкового остеохондроза

Представлены современные данные о терапии остеоартроза (ОА). Отмечено, что особое место в лечении ОА занимают симптоматические препараты медленного действия, в частности структурные аналоги хряща (глюкозамин и хондроитин сульфат), которые имеют наиболее весомый уровень доказательности. Терапия, включающая эти препараты, способствует не только подавлению боли и восстановлению функции пораженных суставов, но и замедлению прогрессирования, нормализации или стабилизации структурных изменений в гиалиновом хряще, профилактике изменений в неповрежденном суставе, улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: остеоартроз, терапия, симптоматические препараты, глюкозамин, хондроитина сульфат.

Контакты: Владимир Васильевич Бадюкин vbadokin@yandex.ru

Artra is a model of combination symptom-modifying therapy for osteoarthritis and intervertebral osteochondrosis

V.V. Badokin

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow

The paper gives an update on therapy for osteoarthritis (OA). Symptomatic sustained-release drugs, particularly structural analogues of the cartilage (glucosamine and chondroitin sulfate), that have the weightiest body of evidence is noted to occupy a special place in the treatment of OA. Therapy involving these agents contributes not only to the suppression of pain and the recovery of affected joint function, but also to the slow progression, normalization, or stabilization of structural changes in the hyaline cartilage, to the prevention of changes in the intact joint, and to improved quality of life in the patients.

Key words: osteoarthritis, therapy, symptomatic drugs, glucosamine, chondroitin sulfate.

Contact: Vladimir Vasilyevich Badokin vbadokin@yandex.ru

Остеоартроз (ОА) — анатомо-клинический синдром, характеризующийся болью механического типа у лиц 45 лет и старше и соответствующими рентгенологическими данными.

ОА доминирует по распространенности среди других заболеваний суставов и представляет актуальную проблему для здравоохранения во многих странах мира. Это заболевание

наиболее часто поражает коленные, тазобедренные суставы, суставы кистей и позвоночник. Распространенность только гонартроза в Нидерландах составляет 18—25% у мужчин и 24—40% у женщин в возрасте 60—69 лет и в испанской популяции — 28—34% [1]. По данным одного из последних крупных эпидемиологических исследований в Европе (Zoetermeer Community Survey), распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим критериям составила 14 100/100 000 у мужчин и 22 800/100 000 у женщин старше 45 лет [1]. Распространенность ОА тазобедренного сустава и суставов кистей существенно ниже. Например, в Швеции распространенность коксартроза у лиц старше 45 лет составляет: 1945/100 000 у мужчин и 2305/100 000 — у женщин [2].

ОА представляет собой ведущую нозологическую форму дегенеративных заболеваний суставов, характеризующуюся хроническим прогрессирующим течением. В основе этого мультифакторного заболевания лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, прежде всего в гиалиновом хряще. При ОА процесс локализуется не только в суставном хряще, но и в других тканях сустава, в частности в синовиальной оболочке, суставной капсуле, внутрисуставных связках и околоуставных мышцах, что и обеспечивает полиморфную картину заболевания. Особое положение в этом ряду занимает субхондральная кость. Некоторые авторы полагают, что субхондральный остеосклероз развивается уже на начальной стадии развития ОА и что в патогенезе этого заболевания он имеет не меньшее значение, чем поражение гиалинового хряща. Считают, что изменения в субхондральной кости являются независимым предиктором прогрессирования ОА. Хотя ОА рассматривается в качестве основного дегенеративного заболевания суставов, для него характерно персистирующее воспаление, приводящее к развитию вторичного рецидивирующего синовита, хондрита, остеоита и воспаления периартикулярных мягких тканей, которое способствует прогрессированию морфологических изменений, в том числе структурных изменений гиалинового хряща.

Определение факторов риска развития и прогрессирования ОА играет важную роль в первичной и во вторичной его профилактике. Эти факторы подразделяются на модифицированные, которые могут быть подвергнуты коррекции, и немодифицированные, на которые невозможно активно влиять. Наибольшее значение среди немодифицированных факторов имеют пол, возраст больных, врожденные нарушения (гипермобильность, дисплазия, нестабильность) и генетические факторы, включая патологию гена коллагена II типа, семейную агрегацию ОА. Пол больных оказывает существенное влияние на локализацию заболевания. У женщин намного чаще встречается ОА дистальных и проксимальных суставов кистей, а также коленных и тазобедренных суставов (при ОА соотношение мужчин и женщин в целом составляет 1:2 — 1:3, а при коксартрозе — 1:7). Генетические ассоциации при ОА пока трудно интерпретировать, но все же идиопатический ОА можно рассматривать с позиций полигенного заболевания с различными фенотипами [3]. При генерализованном ОА выявлены полиморфизм гена II типа коллагена (COL2A1), локализующегося на 12-й хромосоме, а также гены полиморфизма ИЛ 1 и ИЛ 1RA, определяющие высокий уровень секреции ИЛ 1 и низкий — ИЛ 1RA.

К факторам риска возникновения ОА относятся ожирение, травма суставов, интенсивные физические нагрузки,

нарушение конгруэнтности суставных поверхностей, обусловленное механическими факторами (вальгусной или варусной деформацией, гипермобильным синдромом, изменениями проприоцепции). К факторам риска также относятся слабость четырехглавой мышцы бедра, врожденные дефекты, включая болезнь Пертеса или дисплазию тазобедренного сустава, особенно предрасполагающей к развитию коксартроза. Нельзя не учитывать и такие факторы, как дефицит витамина D, гормональная заместительная терапия, курение [2]. Немаловажное значение имеет плоскостопие, которое значительно повышает нагрузку на коленный сустав и способствует прогрессированию гонартроза. К факторам, способствующим быстрому прогрессированию ОА, относятся также пожилой возраст, женский пол, ожирение, диета с низким содержанием витамина С или витамина D₃. Большое значение придается механическому стрессу, который приводит к активизации интегрин-рецептора (механорецептора), экспрессии митоген-активированного белкакиназы (МАРК) и ядерного фактора κВ (NF κВ) [4]. Особенно подчеркивается значение воспаления в тканях сустава в виде синовита или субхондрального отека кости, которые рассматриваются как факторы прогрессирования ОА.

Терапия ОА включает большой спектр медикаментозных и немедикаментозных методов терапии. Основными задачами лечения является купирование или существенное снижение интенсивности симптомов ОА, прежде всего боли и ригидности, улучшение функциональной способности поврежденных суставов, замедление структурных изменений в гиалиновом хряще и субхондральной кости, предотвращение изменений в других (ранее интактных) суставах, существенное улучшение качества жизни. Большое значение придается и устранению причин, влияющих на темпы прогрессирования заболевания.

Немедикаментозные методы — образовательные программы, которые позволяют повысить эффективность лечения пациента, оптимизацию образа жизни, обучение больных навыкам ежедневных тренировок. Большое значение придается использованию дополнительной опоры и различных ортезов, коррекции ортопедических отклонений (супинаторы, пронаторы стопы), снижению массы тела, что особенно эффективно при гонартрозе, укреплению мышц. Возможно местное применение тепла или холода, способствующее обезболивающему эффекту.

Медикаментозная терапия включает применение неопиоидных и опиоидных анальгетиков (парацетамол, трамал, залдиар), системных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), препаратов для локального применения (капсаицин, димексид, НПВП в виде мазей, кремов, гелей, пластырей), симптоматических средств медленного действия, ранее составлявших основное содержание так называемых хондропротекторов. К медикаментозной терапии ОА относятся препараты для внутрисуставного введения (пролонгированные глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты), а также препараты, которые пока не вошли в стандарты лечения ОА, но которые имеют солидную доказательную базу (модуляторы биологического ответа или бисфосфонаты, основной мишенью которых является субхондральная кость, витамин D).

Среди отдельных методов лечения ОА особое значение придается симптоматическим препаратам медленного действия. Они способствуют не только подавлению боли и восста-

новлению функции пораженных суставов, но и замедлению прогрессирования, нормализации или стабилизации структурных изменений в гиалиновом хряще, профилактике изменений в непораженном суставе. Среди этой группы препаратов первостепенное значение принадлежит структурным аналогам хряща (глюкозамина и хондроитина сульфат), которые имеют наиболее весомый уровень доказательности (1А).

Глюкозамин — аминсахарид, выступает в качестве предпочтительного субстрата при биосинтезе глюкозамингликановых цепей, выработке агрекана и других протеогликанов хряща [5]. *In vitro* глюкозамин способствует снижению экспрессии простагландина E_2 , нарушению связывания NF κB с ДНК в хондроцитах и синовиоцитах, чем и обусловлено его противовоспалительное действие. Он также подавляет экспрессию генов хрящевой ткани, при этом таким действием обладает как сульфатная, так и гидрохлоридная его соль [6].

Симптоматический эффект глюкозамина доказан в большом числе рандомизированных клинических исследований. В Кокрановском обзоре с анализом 20 исследований, включавших 2570 больных ОА, установлено, что глюкозамин превосходит плацебо по влиянию на боль и функцию суставов по индексу Лекена [7]. При сравнении глюкозамина с плацебо у 160 больных с ОА суставов позвоночника оказалось, что в основной группе наблюдались снижение боли и улучшение функции при поражении любого отдела позвоночника в противоположность плацебо, причем положительный эффект сохранялся и спустя 4 нед после прекращения лечения препаратом [8].

Структурно-модифицирующий эффект глюкозамина продемонстрирован в двух солидных исследованиях [9, 10]. В первом из этих исследований 212 больных были рандомизированы на две группы, которые в течение 3 лет регулярно принимали глюкозамина сульфат или плацебо. Ширина суставной щели увеличилась к концу исследования на 0,12 мм у больных основной группы, принимающих глюкозамина сульфат, а в группе плацебо она уменьшилась на 0,24 мм. Эти данные свидетельствуют не только о симптом-модифицирующей, но и о структурно-модифицирующей эффективности препарата, т. е. его способности активно воздействовать на темпы прогрессирования ОА. Терапевтическая активность глюкозамина показана только у больных гонартрозом, но не коксартрозом. Позже структурно-модифицирующий эффект глюкозамина наблюдал К. Pavelka [11]. Косвенно эти данные подтверждаются результатами длительного (в среднем 8-летнего) наблюдения за больными, которые лечились глюкозамином в первые 3 года наблюдения. В последующие 5 лет эндопротезирование коленного сустава выполнено 10,2% больных основной группы и 14,5% контрольной.

Другой структурный аналог хряща — хондроитина сульфат — сульфатированный мукополисахарид, входящий в состав протеогликановых комплексов матрикса хряща. Благодаря наличию карбоксильной и сульфатной групп хондроитина сульфат обладает выраженной гидрофобностью, что в свою очередь способствует нормальному функционированию хряща и сохранению его эластических свойств. Он имеет тропность к гиалиновому хрящу и при пероральном приеме в высоких концентрациях накапливается в синовиальной жидкости.

Механизм действия хондроитина сульфата представляется многоплановым: противовоспалительная и антиоксидант-

ная активность, увеличение синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, снижение апоптоза хондроцитов, моделирование протеолитической активности, кроме того, он является структурным модификатором субхондральной кости [12]. Структурно-модифицирующее (хондропротективное) действие препарата связывают с повышением вязкости синовиальной жидкости, увеличением синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, а также с влиянием на метаболизм гиалинового хряща, которое проявляется в стимуляции синтеза протеогликанов, ингибиции энзимов деструкции хряща MMP 3, 9, 13, 14, эластазы и катепсина β , торможении синтеза медиаторов воспаления: ИЛ 1, ЦОГ 2, простагландина E_2 , NF κB , снижении концентрации оксида азота и свободных радикалов, угнетении апоптоза [12, 13]. Уровень доказательности лечебного действия хондроитина сульфата не менее высок, чем глюкозамина сульфата (1А), что нашло отражение в рекомендациях EULAR [14]. В настоящее время обсуждается влияние малых фрагментов хондроитина сульфата на прогрессирование болезни Альцгеймера, развитие атеросклероза аорты и высыпания плантарного псориаза [15].

О симптом-модифицирующем эффекте хондроитина сульфата свидетельствуют результаты метаанализа 7 рандомизированных контролируемых исследований, основанных на изучении 703 больных с ОА крупных суставов, при этом 372 больных принимали хондроитина сульфат, а 331 — плацебо [16]. Длительность терапии колебалась от 3 до 12 мес, доза препарата — от 800 до 2000 мг/сут. Эффективность хондроитина сульфата оказалась достоверно выше по сравнению с плацебо по таким показателям, как боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больным.

Структурно-модифицирующий эффект препарата доказан как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. D. Uebelhart и соавт. [17] у больных гонартрозом оценивали эффективность и переносимость двух курсов терапии оральным хондроитином по 3 мес на протяжении 1 года в рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании. К концу наблюдения альгофункциональный индекс Лекена уменьшился в основной группе на 36%, в контрольной — на 23%. К концу года отмечалось дальнейшее сужение суставной щели (ССЩ) у больных, которые принимали плацебо, чего не наблюдалось на фоне терапии хондроитина сульфатом. A. Kahan и соавт. [18] в рандомизированном исследовании STOPP оценивали прогрессирование гонартроза при лечении хондроитина сульфатом. В исследование вошло 622 больных, которые принимали или хондроитина сульфат (основная группа), или плацебо (контрольная группа) в течение двух лет. В основной группе зарегистрировано менее выраженное ССЩ по сравнению с контрольной (-0,07 и 0,31 мм соответственно, $p < 0,0005$), меньше было больных с рентгенологическим прогрессированием ($\geq 0,25$ мм) по сравнению с плацебо (28 против 41%; $p < 0,0005$). Интенсивность боли в суставах лучше контролировалась применением хондроитина сульфата, чем плацебо ($p < 0,001$), в то же время не выявлено различий в частоте и выраженности нежелательных явлений в основной и контрольной группах, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

Учитывая достоверную эффективность хондроитина сульфата и глюкозамина можно ожидать и достоверную эффективность комбинированных препаратов, в состав кото-

рых входят обе эти соли. Следует отметить, что в Северной Америке для лечения ОА и межпозвоночного остеохондроза в основном используется глюкозамина гидрохлорид, а не глюкозамина сульфат, причем большинство авторов не видят между ними существенной разницы как в фармакологической активности и фармакокинетике, так и в переносимости. Однако эти препараты имеют некоторые отличия анаболического, антикатаболического и противовоспалительного действия, которые в итоге влияют на их биологическую активность. В частности, биодоступность глюкозамина гидрохлорида существенно выше, чем сульфата, и он более стабилен, а его эквивалентная доза ниже. Полагают, что чистота глюкозамина гидрохлорида составляет 99,1%, а глюкозамина сульфата — только 80%.

В эксперименте комбинация глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата оказалась более эффективной для подавления катаболических процессов в хрящевой ткани, чем монотерапия этими субстанциями. Их комбинация уменьшает экспрессию MMP 9 и MMP 13, в то же время если глюкозамина гидрохлорид подавляет содержание простагландина E₂, то хондроитина сульфат такого действия не оказывает [19]. Совместное применение хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в эксперименте увеличивало продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при использовании монотерапии, при этом поражение хряща при комбинированной терапии оказалось менее тяжелым [20]. Продемонстрирована и клиническая эффективность этой комбинации. В частности, доказано симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие такого сочетания биологически активных субстанций на индекс WOMAC, величину суставной щели, нормализацию функциональной способности суставов. Продемонстрированы его хорошая переносимость и высокая безопасность, а также возможность длительного последствия после отмены препарата [21].

эффективности этих препаратов, особенно у больных, резистентных к одной из двух субстанций. Препарат артра включает 500 мг хондроитина сульфата натрия и 500 мг глюкозамина гидрохлорида. Его следует принимать по 1 таблетке 2 раза в день в течение первых 3 нед, а затем по 1 таблетке 1 раз в день в течение последующих недель и месяцев.

Клиническая эффективность препарата артра у пациентов ОА оценена в многочисленных исследованиях [22—24]. Самым крупным из них является открытое многоцентровое рандомизированное исследование, в котором участвовало 375 больных с тиббиофemorальным гонартрозом. Длительность исследования составила 9 мес (6 мес — лечение и 3 мес — наблюдение для выявления последствия препарата). Основную группу составили 203 пациента, которые получали препарат артра по 2 таблетки в день в течение первого месяца, а затем по 1 таблетке в день в течение последующих 5 мес; 172 пациента контрольной группы принимали 100 мг/день диклофенака. У всех пациентов боль в суставе была ≥40 мм по ВАШ, утренняя скованность — до 30 мин, II—III рентгенологическая стадия по Kellgren—Lawrence.

На фоне лечения препаратом артра отмечалось существенное уменьшение выраженности болевого синдрома, нарастающее по мере увеличения длительности терапии, причем более выраженное, чем в контрольной группе, у принимающих только НПВП. Этот эффект сохранялся и через 3 мес после отмены терапии по всем оценочным показателям в отличие от диклофенака. Одновременно наблюдалось отчетливое уменьшение скованности, более выраженное, чем в группе больных, получавших только диклофенак. Достоверные различия между группами отмечались уже через 1 мес лечения (p=0,025). Функциональный индекс также претерпел существенные изменения и был в основной группе в 2 раза ниже по сравнению с его исходным значением (p=0,0001). В контрольной группе аналогичные изменения были мало выраженными. Динамика суммарно-

Сравнительная характеристика фармакологической активности основных субстанций препарата артра

Фармакологическое действие	Глюкозамин	Хондроитин сульфат
Анаболическое	Субстрат для синтеза глюкозаминогликанов — протеогликанов	Увеличивает содержание РНК в хондроцитах, отменяет ИЛ 1-зависимую ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты, стимулирует синтез протеогликанов
Антикатаболическое	Ингибирует действие стромелизина, агреканокина, коллагеназы, фосфолипазы, А2. Активизирует адгезию хондроцитов к фибронектину	Ингибирует активность лейкоцитарной эластазы, синтез коллагеназы и активность агреканоказы
Противовоспалительное	Препятствует образованию супероксидных радикалов, ингибирует активность лизосомальных ферментов, синтез NO, снижает уровень ИЛ 1, не влияет на синтез простагландинов	Подавляет стимулированный ИЛ 1 синтез простагландинов

Имеются существенные отличия в анаболическом, антикатаболическом и противовоспалительном действии, присущие хондроитину сульфату и глюкозамину, которые входят в состав комбинированных симптом-модифицирующих препаратов медленного действия, в частности артра (см. таблицу). Так, хондроитина сульфат натрия оптимизирует состав синовиальной жидкости, а глюкозамина гидрохлорид стимулирует самостоятельную выработку хондроитина сульфата. Суммация этих эффектов способствует более высокой эф-

го индекса WOMAC также оказалась высоко достоверной. Препарат артра снижал потребность больных в НПВП на 40% после 4-го месяца лечения и на 61% после 6-го месяца, что подчеркивает его противовоспалительное действие. Эффективность терапии в основной группе по оценке больного и врача составила 90,0 и 89,2% соответственно.

Следует отметить высокую безопасность препарата артра. Нежелательные явления при его приеме зарегистрированы всего у 2 пациентов, а в группе диклофенака — у 35.

По-видимому, этот препарат, как и некоторые другие так называемые хондропротекторы, улучшает переносимость НПВП. В исследовании А.В. Наумова и соавт. [24] НПВП-гастропатия зарегистрирована у 20% больных при лечении препаратом артра в сочетании с диклофенаком и у 43,3% при терапии только диклофенаком. В этом же исследовании проводилась визуальная оценка объема суставного хряща до и после лечения по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Спустя 9 мес после начала терапии положительные результаты (нарастание высоты гиалинового хряща) отмечены у 60% пациентов, что свидетельствует о структурно-модифицирующем эффекте препарата. Однако следует оговориться, что длительность терапии была небольшой. Такой эффект удавалось получить только при длительном лечении — в течение нескольких лет.

Препарат артра показан для лечения первичного и вторичного ОА, в том числе суставов позвоночника. Доказано и антирезорбтивное влияние такой комбинации основных препаратов с хондропротективными свойствами на субхондральную кость [25]. Применение препарата при основных дегенеративных заболеваниях позвоночника обосновано тем, что в основе их развития лежат те же изменения, что и при первичном ОА — нарушение обмена протеогликанов и недостаточный их синтез. Хорошо

известно, что пульпозное кольцо межпозвоночных дисков состоит из хондроцитов и межклеточного вещества, представленного прежде всего протеогликанами, при этом хондроитин сульфат составляет 80% межклеточного вещества хряща, 20% приходится на коллагеновые волокна 1-го и 2-го типа.

Представленные данные свидетельствуют о том, что препарат артра является эффективным симптом-модифицирующим препаратом медленного действия. Он обладает анальгетической и противовоспалительной активностью, улучшает функциональное состояние опорно-двигательного аппарата. На фоне его приема удается существенно снизить суточную потребность в НПВП. Лечение препаратом артра можно длительно проводить в режиме монотерапии или в комбинации с другими методами, тем более что он характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью. Препарат обладает и структурно-модифицирующими свойствами, но для полноценного доказательства этого положения необходимы долгосрочные исследования (на протяжении 2 лет и более) с детальной оценкой данных МРТ, рентгенологического, сонографического и биохимических исследований. Однако проведению таких исследований препятствуют значительные организационно-методические и этические проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reginster J.Y., Bruyere O., Neuprez A. Роль глюкозамина в терапии остеоартроза. *Rheumatology* 2010;1:18—25.
2. Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum F. Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *EULAR. Compendium on Rheumatic Diseases. BMJ* 2009;444—64.
3. Bateman J.F. Genetic aspects of osteoarthritis. *Sem Arthr Rheum* 2005;34(Suppl. 2):15—8.
4. Smith R.L. Mechanical loading effects on articular cartilage matrix metabolism and osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, inflammation and degradation: a continuum. IOS Press, 2007;14—30.*
5. Setnikar I., Cereda R., Pacine M.A. Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneimittelforschung* 1991;41:778—99.
6. Altman R.D., Abramson S., Bruyere O. et al. Commentary: osteoarthritis of the knee and glucosamine. *Osteoarthr Cart* 2006;14:963—6.
7. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4): Accession Number 0075320-1000000000-01942.
8. Rovati L.C. Clinical development of glucosamine sulfate in osteoarthritis of the spine. *Rev Esp Rheum* 1993;20(Suppl. 1):321.
9. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251—6.
10. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Int Med* 2002;162(18):2113—23.
11. Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials. *Osteoarthr Cart* 2008;16(2):254—60.
12. Henrotin Y. Advances in the treatment of osteoarthritis and role of chondroitin sulphate — a review. *Eur Muscul Rev* 2010;5(2):11—7.
13. Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis. *Curr Med Chem* 2005;4:221—34.
14. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145—55.
15. Du Souich P. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *European Musculoskeletal Review* 2009;4(2):8—10.
16. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K. et al. A Metaanalysis of Chondroitin Sulphate in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheum* 2000;27:205—11.
17. Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R. et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthr Cart* 2004;12:269—76.
18. Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2009;60(2):524—33.
19. Orth M.W., Peters T.L., Hawkins J.N. Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine-HCl and chondroitin sulphate. Department of Animal Science, Michigan State University, USA 2002..
20. Lippiello L., Woodward J., Karpman D. et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthrosis. *Arthr Rheum* 1999;(Suppl. 42):256.
21. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. A comprehensive meta-analysis. *Arch Int Med* 2003;163:1514—22.
22. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л.И. и др. Комбинированный препарат «Артра» в лечении остеоартроза. *Терапия* 2005;11:69—75.
23. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата Артра в России. М.: Unipharm, 2005;11 с.
24. Наумов А.В., Верткин А.Л., Мендель О.И. и др. Как повысить безопасность и эффективность «антиартрозной» терапии у пациентов с соматической патологией. *МРЖ* 2007;15(6):1—8.
25. Kwan Tat S., Pelletier J.P., Verges J. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthr Res Ther* 2007;9(6):R117.

Э.Ю. Соловьёва

ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

Терапия болевого синдрома в спине

Прямое нейротропное и анальгезирующее действие витаминов группы В определяет целесообразность их использования в лечении болевых синдромов. Обосновано использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в комбинации с витаминами группы В. По данным ряда независимых исследований, витамины группы В потенцируют обезболивающий эффект НПВП и способствуют более быстрому регрессу болевого синдрома, чем монотерапия НПВП. Для снижения риска побочных явлений терапии НПВП, повышения приверженности лечению и уменьшения его стоимости целесообразно использовать комбинированные препараты, содержащие данные компоненты и позволяющие снижать дозу активных веществ за счет их синергизма. Новый комбинированный препарат нейродикловит содержит кишечнорастворимые гранулы диклофенака с замедленным высвобождением и отдельные гранулы витаминов В₁, В₆, В₁₂ с немедленным высвобождением. Включение препарата нейродикловит в схемы лечения болевых синдромом в спине будет способствовать оптимизации терапии.

Ключевые слова: болевые синдромы, нестероидные противовоспалительные препараты, витамины группы В, синергизм действия.
Контакты: Элла Юрьевна Соловьёва ellasolovieva@yandex.ru

Therapy for back pain syndrome

E. Yu. Solovyeva

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The direct neurotropic and analgesic activities of B group vitamins determine the expediency of their use in the treatment of pain syndromes. There is evidence that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may be used in combination with B group vitamins. A number of independent trials demonstrates that B group vitamins potentiate the analgesic effect of NSAIDs and contribute to a rapider regression of pain syndrome than their monotherapy. To reduce the risk of adverse reactions of NSAID therapy, to enhance its adherence, and to reduce its cost, it is reasonable to administer combination drugs that contain these components and allow the dose of active substances to be decreased due to their synergism. The new combination drug neurodiclovit contains slow-release enteric-coated granules and individual immediate-release granules of vitamins B₁, B₆, and B₁₂. Incorporation of neurodiclovit into treatment regimens for back pain syndromes will promote optimization of their therapy.

Key words: pain syndromes, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, group B vitamins, synergism of action.

Contact: Ella Yuryevna Solovyeva ellasolovieva@yandex.ru

С клинической точки зрения для терапии болевого синдрома в спине ведущее значение имеют выявление источника болевой импульсации и проведение дифференциальной диагностики с заболеваниями внутренних органов, онкологическим, травматическим, инфекционным и другими процессами. Успех диагностики зависит от тщательного рассмотрения данных анамнеза, жалоб больного, подробного осмотра с использованием диагностических приемов, параклинических методов исследования. Дегенеративно-дистрофическая перестройка структур позвоночника, чаще всего обуславливающая болевой синдром в спине, длительное время протекает бессимптомно. Обнаружение этих изменений при рентгенографии, особенно у пациентов молодого и среднего возраста, не является безусловным доказательством вертеброгенной причины боли в спине и не должно определять лечебную тактику. Более того, боль в спине может быть обусловлена другими заболеваниями позвоночника, не связанными с его дегенеративным поражением [1].

К «опасным» симптомам, маскированным под вертеброгенную патологию, относятся нетипичная картина болевого синдрома (отсутствие связи боли с движениями

позвоночника; необычная локализация боли); наличие в анамнезе недавней травмы спины или злокачественного новообразования; лихорадка; симптомы интоксикации; симптомы нарушения функции тазовых органов или поражения спинного мозга либо корешков конского хвоста; признаки психического заболевания, при котором боль в спине может быть проявлением соматоформного расстройства [2].

Более чем у 85% пациентов с острой болью в спине выявляются ее скелетно-мышечные причины. Предположительно микротравматизация и растяжение мышцы при выполнении «неподготовленного движения» являются причиной боли у подавляющего большинства пациентов (более 70%). Боль, связанная с дисфункцией дугоотростчатых (фасеточных) суставов, отмечается у 10% пациентов. На долю компрессионной радикулопатии пояснично-крестцовых корешков приходится около 4% случаев острой боли в спине. Компрессионные переломы тел позвонков, связанные с остеопорозом, обнаруживаются у 4% больных, а спондилолистез — у 2% [2].

Типичная клиническая картина скелетно-мышечной боли в поясничной (люмбалгия), шейной (цервикал-

гия) и грудной (торакалгия) области характеризуется болью, возникающей после неловкого движения, интенсивной физической или статической нагрузки. Обычно боль носит ноющий характер, усиливается при движении с участием заинтересованных мышц и (или) отделов позвоночника, в определенных позах. При обследовании выявляют анталгическую позу, ограничение подвижности из-за усиления боли, напряжение мышц спины, болезненность при пальпации мышц и/или области фасеточных суставов. Неврологическая симптоматика в виде парезов, расстройств чувствительности и выпадения рефлексов отсутствует.

При радикулопатии боль чаще простреливающая. Помимо изменений, обнаруживаемых при скелетно-мышечной патологии, в таких случаях выявляют чувствительные, рефлекторные и реже двигательные нарушения в зоне пораженного корешка. Чаще поражаются нижние поясничные и первый крестцовый корешки, реже — нижние шейные и верхние поясничные.

При дорсопатии важно установить источник болевой импульсации, локализацию морфологического субстрата болевых ощущений. Боль может исходить как из позвоночника, так и других структур: суставов, связок, мышц, периферических нервов, нервных корешков, чувствительных и вегетативных ганглиев, спинного мозга. Независимо от источника болевого импульса, каскад патофизиологических и регуляторных процессов затрагивает всю ноцицептивную систему — от тканевых рецепторов до корковых нейронов. Его можно представить в виде следующей схемы: раздражение ноцицепторов при повреждении тканей — выделение аллогенов и сенситизация ноцицепторов в области повреждения — усиление ноцицептивного афферентного потока с периферии — сенситизация нейронов на различных уровнях ЦНС. В связи с этим патогенетически обоснованным считается применение средств, направленных, во-первых, на ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС (блокады местными анестетиками), во-вторых, на подавление синтеза медиаторов воспаления (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП), в-третьих, на активизацию структур антиноцицептивной системы, осуществляющей контроль за проведением ноцицептивной импульсации в ЦНС. Для этого может быть использован целый спектр (в зависимости от клинической задачи) медикаментозных и немедикаментозных средств, снижающих болевую чувствительность и негативное эмоциональное переживание: наркотические и ненаркотические анальгетики, бензодиазепины, агонисты альфа₂-адренорецепторов, чрескожная электронейростимуляция, рефлекс-, физио-, психотерапия и др. [3, 4].

Кроме того, терапия дорсопатии требует индивидуального и комплексного подхода с учетом фазы патологического процесса. При развитии острого болевого синдрома рекомендуется его быстрое купирование, поскольку правильное и адекватное лечение острой боли в первые дни снижает вероятность перехода ее в хроническую. Итогом адекватного и своевременного выбора анальгезии являются сокращение срока пребывания на больничном листе, более быстрое возвращение трудоспособности, уменьшение степени инвалидизации, профилактика формирования «болевого памяти».

При хроническом течении боли в спине могут быть эффективны лечебная гимнастика, физиотерапевтические методы, миорелаксанты, антидепрессанты, мануальная терапия и психотерапия.

Препараты первой линии при лечении болевых синдромов любой степени выраженности — НПВП. После выделения из коры ивы салициловой кислоты в 1829 г. и создания аспирина НПВП прочно заняли место в терапии боли или воспаления. Их широкую распространенность обеспечило и отсутствие побочных эффектов, присущих опиатам: седации, угнетения дыхания и привыкания. Большинство НПВП считаются достаточно безопасными.

За последние 30 лет количество НПВП значительно увеличилось, и в настоящее время данная группа насчитывает большое число препаратов, отличающихся по химической структуре, особенностям действия и применения.

Наиболее важным механизмом действия НПВП является способность ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ) — фермент, катализирующий превращение свободных полиненасыщенных жирных кислот в простагландины (ПГ), а также другие эйкозаноиды — тромбоксаны (ТрА₂) и простаглицлин (ПГГ₂). Доказано, что ПГ имеют многостороннюю биологическую активность: являются медиаторами воспалительной реакции; сенсбилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог чувствительности; повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина I и др.), играют важную физиологическую роль в защите слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; влияют на функцию почек.

Основное негативное свойство всех НПВП, связанное с угнетением синтеза ПГ и эйкозаноидов, — высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, печени, сосудов, бронхолегочной системы.

Сравнение селективной анальгезирующей активности по отношению к степени подавления синтеза ПГ показало, что некоторые НПВП с сильными анальгетическими свойствами являются слабыми ингибиторами синтеза ПГ и, наоборот, НПВП, способные активно ингибировать синтез ПГ, обладают слабыми анальгезирующими свойствами. Таким образом, наблюдается диссоциация между анальгезирующей и противовоспалительной активностью НПВП. Этот феномен объясняется тем, что анальгетическое действие некоторых НПВП связано не только с подавлением синтеза центральных и периферических ПГ, но и с влиянием на синтез и активность других нейроактивных веществ, играющих ключевую роль в восприятии болевого раздражения в ЦНС.

Механизм анальгетического действия складывается из нескольких компонентов, каждый из которых может иметь самостоятельное значение. Некоторые ПГ (E₂ и F_{2a}) способны повышать чувствительность болевых рецепторов к физическим и химическим стимуляторам, например к действию брадикинина, который в свою очередь способствует высвобождению ПГ из тканей. Таким образом, происходит взаимное усиление аллогенного эффекта. НПВП, блокируя синтез ПГ E₂ и ПГ F_{2a}, в сочетании с прямым антибрадикининовым действием препятствуют проявлению аллогенного эффекта.

Хотя НПВП не действуют на болевые рецепторы, блокируя экссудацию, стабилизируя мембраны лизосом, они опосредованно снижают число рецепторов, чувствительных к химическим раздражителям. Определенное значение придается влиянию этой группы препаратов на таламические центры болевой чувствительности (локальная блокада ПГЕ₂, ПГФ_{2α} в ЦНС), которое приводит к торможению проведения болевых импульсов к коре. При воспалении диклофенак, индометацин по анальгетической активности не уступают наркотическим анальгетикам и при этом не влияют на способность ЦНС к суммации подпороговых раздражений.

Аналгезирующий эффект НПВП в большей степени проявляется при боли слабой и средней интенсивности, которая локализуется в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильной висцеральной боли, связанной с травмой, операцией, опухолью, большинство НПВП менее эффективны, чем наркотические анальгетики. В то же время в ряде контролируемых исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака, кеторолака, кетопрофена, метамизола при коликах и послеоперационной боли. Эффективность НПВП при почечной колике, возникающей у больных с мочекаменной болезнью, во многом связана с торможением продукции ПГЕ₂ в почках, снижением почечного кровотока и образованием мочи. Это ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции и обеспечивает длительный аналгезирующий эффект.

В 1966 г. в исследовательской лаборатории фирмы Geigy A. Sallmann получил высокоактивное вещество GP 45840, которое вошло в историю под названием «диклофенак». В экспериментах на животных было показано, что это вещество обладает выраженными обезболивающими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами. После многочисленных рандомизированных клинических исследований были доказаны его высокая эффективность и хорошая переносимость, что сделало диклофенак «золотым стандартом» при лечении многих заболеваний.

Механизм действия диклофенака связан со сбалансированным действием на ЦОГ 1 и ЦОГ 2. Так, по сравнению с ибупрофеном и напроксеном он меньше влияет на ЦОГ 1, в связи с чем реже вызывает поражение желудочно-кишечного тракта, но в то же время действие на ЦОГ 1 объясняет его большую эффективность по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ 2 (мелоксикам, целекоксиб). Влияние на ЦОГ 2 у диклофенака меньше, чем у эторикоксиба и рофекоксиба, что обуславливает уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений [5].

Существуют ЦОГ-независимые анальгетические механизмы диклофенака — активация нескольких типов калиевых каналов, происходящая с участием NO и цикло-ГМФ на периферическом уровне [6, 7], и воздействие на опиоидные рецепторы посредством влияния на обмен триптофана на центральном уровне [8, 9].

Для улучшения переносимости НПВП используют ЦОГ 2-селективные препараты, лекарственные формы с ЦОГ-независимым механизмом действия (селективный антагонизм простагландиновых, NO-рецепторов), а также препараты, направленные на защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (цитопротекторы, блокаторы

H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, синтетические аналоги ПГ) и улучшающие микроциркуляцию и потенцирующие противовоспалительное действие НПВП, — пентоксифиллин (вазонит, трентал), антиоксиданты (витамины E, C).

Улучшению переносимости НПВП способствует также назначение минимальных эффективных доз в сочетании со средствами, усиливающими их аналгезирующее действие.

В клинической практике с целью усиления противовоспалительного и анальгетического действия иногда прибегают к комбинированному применению двух и более НПВП. По мнению А.Г. Вознесенского [10], в большинстве случаев это является необоснованным, так как эффективность таких комбинаций объективно не доказана; в ряде подобных случаев отмечается снижение концентрации препаратов в крови (например, аспирин снижает концентрацию индометацина, диклофенака, ибупрофена, напроксена, пироксикама), что ведет к ослаблению эффекта; возрастает опасность развития нежелательных реакций.

С этой точки зрения более перспективно использование НПВП в комбинации с витаминами группы В. По данным ряда независимых исследований, витамины группы В потенцируют обезболивающий эффект НПВП и способствуют более быстрому регрессу болевого синдрома, чем при терапии только НПВП [11–16].

Прямое нейротропное и аналгезирующее действие витаминов группы В определяет целесообразность их назначения при болевых синдромах. Так, витамин В₁ (тиамин) участвует в синтезе нейромедиаторов и улучшает проведение нервных импульсов, обеспечивает аксональный транспорт, определяющий регенерацию нервной ткани.

Витамин В₆ (пиридоксин) включен в биосинтез белка, обеспечивает синаптическую передачу, нормализует соотношение процессов возбуждения и торможения в ЦНС, способствуя поддержанию достаточного уровня микроциркуляции в тканях.

Витамин В₁₂ (цианкобаламин), кроме участия в процессах кроветворения, блокирует синтез медиаторов воспаления и боли, усиливает эффект антиноцицептивной системы, в том числе и благодаря улучшению обмена серотонина, способствует миелинизации нервных волокон.

Возможно одновременное назначение витаминов группы В и НПВП, однако для снижения риска развития побочных явлений, повышения комплаентности и уменьшения стоимости лечения целесообразно использование комбинированных препаратов, содержащих данные компоненты и позволяющих снижать дозу активных веществ за счет взаимного синергизма.

Сравнительно недавно на отечественном фармацевтическом рынке появился комбинированный препарат нейродикловит, который представляет собой капсулу, содержащую кишечнорастворимые гранулы диклофенака с замедленным высвобождением и отдельные гранулы витаминов В₁, В₆, В₁₂ с немедленным высвобождением.

Одна капсула нейродикловита содержит 50 мг диклофенака натрия и 50 мг тиамина гидрохлорида, 50 мг пиридоксина гидрохлорида и 0,25 мг цианкобаламина.

Показаниями для использования нейродикловита в неврологической практике являются болевой синдром при

воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника (хронический полиартрит, остеоартроз, спондилоартроз); дорсопатия (цервикалгия, люмбаго, люмбоишиалгия); острый подагрический артрит.

Высокая эффективность данной комбинированной формы оценена в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований при боли в спине [13, 15, 17, 18].

В отечественной литературе представлены результаты исследований анальгезирующей эффективности нейродикломета при анкилозирующем спондилоартрите, остеоартрозе коленных суставов, дорсалгии, постишемических невритах [19–23]. Показан благоприятный профиль эффективности и безопасности препарата. Схема назначения нейродикломета в дозе 1 капсула 3 раза в сутки в течение 2 нед характеризовалась хорошей переносимостью [20, 21]. Серьезных нежелательных явлений не отмечено. У больных с анкилозирующим спондилоартритом применение нейродикломета достоверно уменьшало выраженность боли, длительность утренней скованности, увеличивало степень активности по индексу

BASDAI и функциональной способности по индексу BASFI [22]. При остром болевом синдроме у больных с грыжей межпозвоночного диска нейродикломет достоверно уменьшал выраженность боли и улучшал показатели жизнедеятельности, при этом по степени анальгезирующего эффекта он значительно превосходил монотерапию диклофенаком [19, 23].

У больных, получавших ранее 100 мг/сут диклофенака, удалось сохранить клинический эффект при приеме 1 капсулы нейродикломета [22].

Итак, главный принцип лечения боли в спине — рациональная полифармакотерапия. Купировать боль в спине с помощью одного препарата удается далеко не во всех случаях. При назначении препаратов важен баланс между их эффективностью и нежелательными эффектами, а при комбинированной терапии необходимо учитывать фармакокинетику и возможность их взаимодействия. Включение нейродикломета в схемы лечения болевых синдромов в спине будет способствовать оптимизации лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черненко О.А. Клинические и МР-томографические характеристики вертеброневрологических нарушений в различных возрастных группах. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1996.
2. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боли в спине и конечностях. В кн.: Болезни нервной системы. Рук-во для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. Т. 2. М.: Медицина, 2005: 306–31.
3. Haldeman S. Low back pain. Current physiologic concepts. *Neurol Clin* 1999;17(1):1–15.
4. Wall P., Melzack R. Textbook of pain. 4th Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999; 1143–53.
5. Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116:4–15.
6. Tonussi C.R., Ferreira S.H. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization. *Eur J Pharmacol* 1994;251(2–3):173–9.
7. Liu L.Y., Fei X.W., Li Z.M. et al. Diclofenac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, activates the transient outward K⁺ current in rat cerebellar granule cells. *Neuropharmacology* 2005;48(6):918–26.
8. Bjorkman R.L., Hedner T., Hallman K.M. et al. Localization of the central antinociceptive effects of diclofenac in the rat. *Brain Res* 1992;590(1–2):66–73.
9. Mahdy A.M., Galley H.F., Abdel-Wahed M.A. et al. Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery. *Br J Anaesth* 2002;88(6):797–802.
10. Вознесенский А. Г. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Волгоград, 1999; 186 с.
11. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *РМЖ* 2008;16 (спецвыпуск):35–9.
12. Bromm K., Herrmann W.M., Schulz H. Do the B-vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo-controlled study. *Neuropsychobiology* 1995;31:156–65.
13. Bruggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr* 1990;19:116–20.
14. Khan T.A., Ahmad A., Haider I.Z. Treatment of acute lumbago; low dose diclofenac sodium with vitamin-B complex compared with diclofenac alone. *Prof Med J* 2008;15:440–4.
15. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr* 1990;19:107–15.
16. Lettko M. Additive clinical efficacy of B-vitamins orally co-administered with NSAID diclofenac. In: B-Vitamins in Pain. Ed. by H.U. Gerbershagen, M. Zimmermann. Frankfurt: PMI Verlag, 1988; 50–4.
17. Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2589–99.
18. Vetter G., Bruggemann G., Lettko M. et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. *Z Rheumatol* 1988;47:351–62.
19. Камчатнов П.Р., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. и др. Нейродикломет: возможность применения у пациентов с болью в спине. *Фарматека* 2010;7:63–8.
20. Красивина И.Г., Носкова Т.С., Заводчиков А.А. Применение фиксированной комбинации диклофенака с витаминами группы В при остеоартрозе коленных суставов. *Фарматека* 2011;5:86–90.
21. Зудин А.М., Багдасарян А.Г. Опыт лечения постишемических невритов у больных хронической критической ишемией нижних конечностей. *Фарматека* 2009;7:70–2.
22. Немцов Б.Ф., Михайлова Н.Ю., Коцепалов А.Н. Первый опыт применения Нейродикломета при анкилозирующем спондилоартрите. *Атмосфера. Нервные болезни* 2009;3:27–30.
23. Юдельсон Я.Б., Рачин А.П., Белогорохов О.О. Эффективность и безопасность применения препарата нейродикломет при дорсалгии. *Фарматека* 2008;20:132–5.

И.В. Литвиненко

Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,
С.-Петербург

Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина

Представлен обзор литературы, посвященный связи между нарушениями сна, памяти и уровнем ацетилхолина (АЦХ). Умеренные нарушения циркадных ритмов могут развиваться по мере старения, однако при деменции эти изменения становятся весьма значимыми, что приводит к расстройству цикла сон—бодрствование. Низкий уровень АЦХ в фазу медленного сна является критическим для консолидации декларативной (вербальной) памяти. Нарушение ночного снижения уровня холинергической активности может усугублять расстройства памяти и провоцировать ухудшение сна. Результаты исследований указывают на то, что тип ингибитора ацетилхолинэстеразы и время его приема имеют значение для развития таких нарушений. Галантамин обеспечивает высокие концентрации АЦХ днем и низкие ночью, что позволяет поддерживать тонус холинергической системы максимально приближенным к физиологическим циркадным ритмам. Это может иметь существенное значение для улучшения сна и памяти у пациентов с деменцией.

Ключевые слова: сон, память, ацетилхолин, деменция, галантамин.

Контакты: Игорь Вячеславович Литвиненко litvinenkoiv@rambler.ru

Sleep and memory problems: acetylcholine in some neurodegenerative diseases, use of an extended-release formulation of galantamine

I. V. Litvinenko

Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

The paper reviews the literature dedicated to an association between sleep and memory problems and acetylcholine (AC) levels. Moderate impairments of circadian rhythms can develop with aging; however, these changes become quite significant in dementia, which impairs the sleep-wake cycle. Low AC levels during slow-wave sleep are critical for declarative (verbal) memory consolidation. An abnormal nocturnal reduction in cholinergic activity can worsen memory problems and provoke sleep deterioration. The results of the studies suggest that the type of an AC esterase inhibitor and the time of its administration are important for the development of these problems. Galantamine ensures high daytime concentrations of AC and its low nighttime levels, which enables the tone of cholinergic system to be maximally approaches physiological circadian rhythms. This may be essential to the improvement of sleep and memory in patients with dementia.

Key words: sleep, memory, acetylcholine, dementia, galantamine.

Contact: Igor Vyacheslavovich Litvinenko litvinenkoiv@rambler.ru

Подавляющее большинство физиологических процессов организма подвержены так называемым циркадным (суточным) колебаниям. Старение сопровождается изменением ряда хронобиологических процессов организма: увеличиваются фазы циркадного цикла, пожилые люди раньше засыпают и пробуждаются ранним утром [1]. Кроме того, у них увеличиваются частота и продолжительность беспокойного сна [2]. В качестве причин нарушений сна (диссомний) могут выступать эмоциональные, когнитивные расстройства, нарушения обмена гормонов. Прослеживается связь между качеством сна и состоянием когнитивных функций. Недав-

ние исследования с использованием функциональной визуализации мозга продемонстрировали влияние даже ограниченного лишения сна у здоровых людей на мозговую активность, связанную с консолидацией пространственной памяти [3, 4]. Вот почему развитие у пожилого пациента диссомнии должно заставить невролога обратить внимание на состояние его когнитивных функций. В частности, нарушения сна являются одним из характерных некогнитивных симптомов деменции. Диссомния нередко появляется на стадии так называемых додементных, или умеренных, когнитивных расстройств. У 14—59% больных с умеренными когнитив-

ными расстройствами отмечаются нарушения сна [5–7]. Ряд авторов [8, 9] указывает на высокую диагностическую ценность нарушений поведения в быструю фазу сна с быстрым движением глаз (БДГ) при деменции и ряде нейродегенеративных заболеваний. Нарушения фазы сна с БДГ могут появляться даже за несколько лет до возникновения деменции и болезни Паркинсона (БП). Изучая диагностическую ценность этого вида нарушений сна в отношении развития нейродегенеративного заболевания у 113 пациентов, R.V. Postuma и соавт. [10] установили, что в течение первых 5 лет заболели 17,7% пациентов, в течение 10 лет — 40,6% и в течение 12 лет — 52,4%. Среди заболевших больше половины составили пациенты с БП, четверть — пациенты с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ), остальную часть — пациенты с болезнью Альцгеймера (БА).

Вместе с тем патология быстрой фазы сна не всегда наблюдается при БП. Этот синдром диагностируют примерно у 30–50% больных [11]. Установлено, что наряду с более высокой частотой развития деменции, галлюцинаций у таких больных достоверно чаще встречались приступы дневной сонливости (в 6 раз чаще), ортостатическая гипотензия (в 5 раз чаще) и дискинезии. Эти больные, как правило, были старше 65 лет, среди них преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин — 2,5). По-видимому, наличие расстройств поведения в фазу сна с БДГ может отражать более агрессивное течение нейродегенеративного процесса и самого заболевания у таких пациентов.

Итак, результаты ряда клинических наблюдений указывают на существование связи между нарушениями сна, возрастом и развитием когнитивных нарушений.

Для уточнения взаимоотношений между этими процессами необходимо остановиться на основных понятиях нейрофизиологии сна и динамике церебрального уровня ацетилхолина (АЦХ) как ключевого нейромедиатора когнитивных функций у человека. Известно, что сон состоит из нескольких фаз. Установлено, что у спящего человека в течение ночи периодически возникают БДГ. Фаза сна, во время которой регистрируются БДГ, была названа «быстрым», («парадоксальным») сном, или «сном с БДГ». В этой фазе человек чаще всего видит сновидения. Остальные стадии сна, во время которых не наблюдается БДГ, получили название «медленный» сон, или «сон без БДГ». Медленный сон в свою очередь состоит из отдельных стадий — 1, 2, 3-я и 4-я стадии. Быстрый сон не делится на стадии и рассматривается как единая фаза. Как только человек засыпает, появляется 1-я (начальная) стадия, за которой следуют 2, 3-я и 4-я стадии. Затем идет обратный переход от 4-й к 3-й и 2-й стадия, за которыми следует фаза с БДГ. После фазы с БДГ вновь появляется 2-я стадия, за которой следуют 3, 4, 3-я и 2-я стадии и вновь — фаза с БДГ. Этот цикл с определенными вариациями повторяется в течение всей ночи. В первые 70 мин сна преобладают 3-я и 4-я стадии (глубокий сон). Первая фаза с БДГ кратковременна, в

последующем продолжительность периодов с БДГ, повторяющихся в среднем каждые 90 мин, постепенно увеличивается. Чем ближе к концу ночи, тем меньше времени занимают 3-я и 4-я стадии и больше — фаза с БДГ и 2-я стадия.

Роль АЦХ как медиатора не ограничивается участием в осуществлении когнитивных функций, он обеспечивает и поддержание нормального цикла сон — бодрствование (рис. 1). АЦХ также является одним из нейротрансмиттеров, вовлеченных главным образом в регулирование быстрого сна. В обеспечении цикла сон — бодрствование участвуют несколько групп нейронов, расположенных в стволе мозга и промежуточном мозге. Высвобождение АЦХ из нейронов в латеродорзальной области и педункулопонтинных ядер в мосту — неотъемлемая часть быстрого сна. Причем как снижение, так и нефизиологическое избыточное повышение уровня церебрального АЦХ могут приводить к расстройствам в фазу быстрого сна. Во время бодрствования доминирует аминергическая система (норадреналин и серотонин), однако гистаминергическая и холинергические системы также находятся в активном состоянии. Уровень АЦХ в мозге подвержен циркадным колебаниям. При максимальных концентрациях в период пробуждения и бодрствования он существенно снижается в период медленного сна. Эксперименты на крысах показали, что пик высвобождения АЦХ из первичных соматосенсорных корковых полей коррелирует с максимальным уровнем поведенческой активности [12]. Дальнейшие эксперименты на свободно передвигающихся кошках также продемонстрировали, что в коре и гиппокампе продукция АЦХ увеличивается во время бодрствования и быстрого сна по сравнению с медленным сном.

Есть основания полагать, что процессы консолидации памяти протекают оптимально именно во время сна. Однако память неоднородна, в настоящее время выделяют декларативную (сознательное вспоминание фактической информации) и недекларативную (неосознанное вспоминание, моторные навыки и умения) память. Различные мозговые структуры соотношены с системами и видами памяти. Традиционно декларативную (вербальную) память связывают с гиппокампом, процессы рабочей памяти — с префрон-

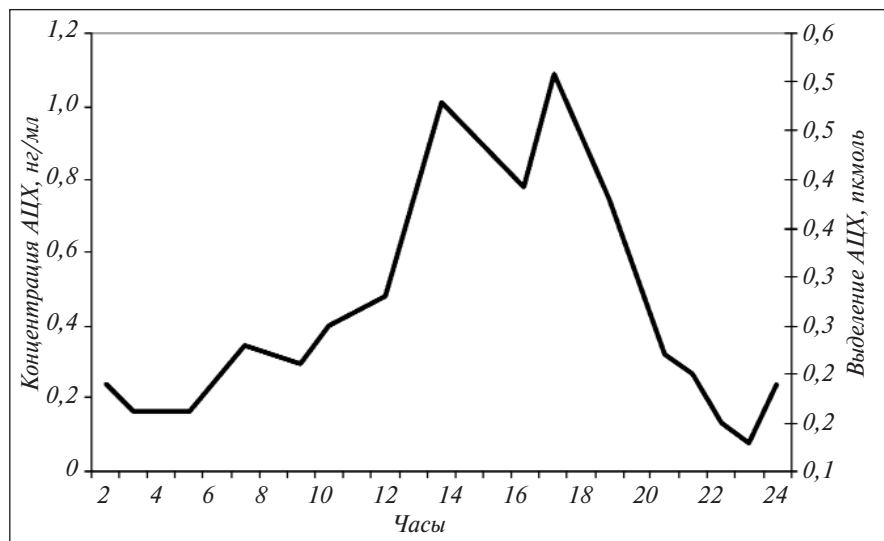


Рис. 1. Циркадные ритмы кортикального выделения АЦХ: высокие во время бодрствования и низкие во время сна

Основные фармакологические отличия галантамина, донепезила и ривастигмина

Фармакологическая характеристика	Галантамин	Донепезил	Ривастигмин
Механизм действия	Специфичный, конкурентный, обратимый	Специфичный, конкурентный, обратимый	Неспецифичный, неконкурентный, необратимый
Ингибирование изоформ АЦХЭ	АЦХЭ >>БХЭ	АЦХЭ >>БХЭ	АЦХЭ >БХЭ
Влияние на никотиновые АЦХ-рецепторы	Аллостерическое потенцирование Н-холинорецепторов	Нет	Нет
Период полужизни, ч	7–8 (IR) 8–10 (PRC)	50–80	0,6–2

Примечание. АЦХЭ — ацетилхолинэстераза; БХЭ — бутирилхолинэстераза; IR — галантамин, стандартная форма немедленного высвобождения; PRC — галантамин, пролонгированная форма.

тальной корой, в то время как стриатум в основном — с недекларативной (невербальной) памятью. Влияние сна на эти разные системы памяти также проявляется по-разному.

Для декларативной памяти наиболее важен период медленного сна, тогда как для недекларативной памяти — период быстрого сна, хотя связи между консолидацией памяти и фазами сна в действительности могут быть еще более сложными. Рассмотрим механизмы декларативной памяти. Процесс консолидации, как известно, предполагает гиппокампально-неокортикальное взаимодействие с модуляцией АЦХ потока информации между гиппокампом и неокортексом [13]. Считается, что во время бодрствования информация передается в гиппокамп через неокортекс. Затем информация, закодированная на гиппокампальном уровне, передается корковым неспецифическим областям. Интересно, что во время ранней фазы кодировки памяти на гиппокампальном уровне высокий уровень АЦХ уменьшает обратный гиппокампально-неокортикальный захват, т. е. нарушается процесс вспоминания информации. Это подтверждают данные исследования здоровых людей, у которых низкий уровень АЦХ во время медленного сна оказался критическим

фактором, сказывающимся на консолидации декларативной памяти [14]. В этом исследовании обнаружено, что консолидация декларативной памяти для словесных пар заметно снижается, если центральная холинергическая трансмиссия во время медленного сна была усилена с помощью приема антихолинэстеразного препарата физостигмина. Прием физостигмина, однако, не препятствовал консолидации недекларативной памяти и не изменял консолидацию памяти во время пробуждения, когда тонус эндогенной центральной холинергической системы максимален.

Таким образом, очевидно, что при терапии БА препаратами, повышающими уровень церебрального АЦХ, необходимо учитывать его физиологические циркадные колебания: обеспечивать максимальное повышение в период бодрствования и не повышать в ночное время. В противном случае могут возникнуть нарушения сна, замедление процессов консолидации памяти в период ночного сна, а также снижение эффективности терапии.

Сегодня для терапии БА и других форм деменции используются три основных ингибитора АЦХЭ — донепезил, ривастигмин и галантамин [15–17]. Они имеют определен-

ные различия в избирательности ингибирования различных изоформ АЦХЭ, отличаются периодом полувыведения, кроме того, галантамин оказывает дополнительный Н-холиномиметический эффект. Данные о фармакологических различиях препаратов приведены в таблице.

Самый длительный период полужизни имеет донепезил — около 50–80 ч. Казалось бы, это обеспечивает постоянное повышение уровня церебрального АЦХ путем ингибирования АЦХЭ и могло бы способствовать восстановлению когнитивных нарушений у пациентов с деменцией. Однако совпадает ли это с циркадными колебаниями уровня АЦХ в мозге и, главное, имеет ли это клиническое значение? Первая часть ответа на этот вопрос — нет, не совпадает. Суточные колебания АЦХ при назначении донепезила носят нефизиологический характер — медленное незначитель-

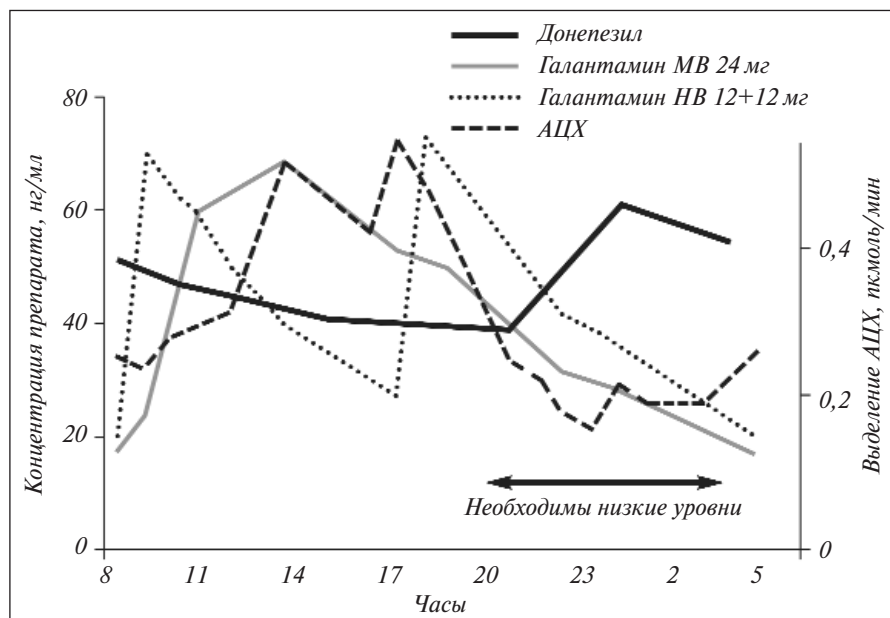


Рис. 2. Динамика циркадного уровня АЦХ и влияние на него донепезила, галантамина медленного (МВ) и немедленного (быстрого — НВ) высвобождения

ное повышение в первой половине дня и достижение пика концентрации в вечернее и ночное время (рис. 2). Чтобы ответить на вторую часть вопроса, приведем результаты клинических исследований, в которых у пациентов на фоне приема донепезила в дозе 5 и 10 мг/сут бессонница отмечалась в 8 и 18% случаев [18]. Соответствующий показатель для плацебо составлял 5% ($p=0,001$ при сравнении показателей в трех лечебных группах). В исследовании В. Seltzer и соавт. [19] частота аномальных сновидений у пациентов, получавших донепезил, была существенно выше, чем в группе плацебо (9% против 0%; $p=0,03$).

Помимо исследования эффективности ингибиторов АЦХЭ в отношении когнитивных функций, проводилась оценка их влияния на сон. Показано, что повышение концентрации АЦХ в ночное время увеличивает длительность фазы сна с БДГ, что может вызывать ночные кошмары [20–22]. Имеются данные о связи между вечерним приемом донепезила и возникновением кошмарных сновидений [23]. Ночные кошмары — состояния интенсивной тревоги и страха, связанные с яркими, эмоционально насыщенными сновидениями. Это частая причина нарушений сна, так как люди, проснувшись от ночного кошмара, долго не могут заснуть, анализируя увиденное во сне. Ночные кошмары — это сновидения, которые возникают во время быстрой фазы сна с БДГ, в случае индукции нарушений этой фазы сна ингибиторами АЦХЭ с длительным периодом полужизни могут существенно усугубляться поведенческие и когнитивные нарушения при деменции. В сравнительном исследовании донепезила и галантамина при анализе выявленных нежелательных явлений, связанных с нарушениями сна, было отмечено существенное увеличение (до 8%) больных с диссомниями при назначении донепезила. Соответственно почти 10% больных, получавших донепезил, дополнительно применяли снотворные средства. При анализе, проведенном S.M. Stahl и соавт. [24], бессонница и/или другие нарушения сна отмечались у 2,6; 1,1 и 2,2% пациентов в группе галантамина немедленного высвобождения в дозе 24 мг/сут; галантамина в дозе 16 мг/сут и в группе плацебо соответственно. Интересно, что при изучении динамики уровня АЦХ у больных, получавших галантамин пролонгированного действия, установлено почти полное повторение физиологических циркадных колебаний (см. рис. 2).

Таким образом, результаты исследований указывают на то, что у пациентов с деменцией отмечаются изменения циркадных ритмов сна, в которых АЦХ играет ключевую роль. Эти изменения могут вызывать нарушения сна и приводить к усугублению поведенческих расстройств. Ситуация осложняется еще и взаимоотношениями между сном и памятью: низкий уровень АЦХ во время медленного сна необходим для облегчения консолидации декларативной памяти. При лечении пациентов с деменцией важно учитывать свойства ингибиторов АЦХЭ. Вмешательство в циркадный ритм уровня АЦХ приводит к нарушениям декларативной памяти и расстройствам сна [25].

Используя данные о влиянии этих препаратов на естественные циркадные колебания холинергической передачи, можно усилить положительный эффект терапии. Растет интерес к применению галантамина не только при деменции альцгеймеровского типа, но и при деменции вследствие БП [26] и ДТЛ [27]. Совершенствование фармакокинетики этого препарата может дать импульс новым клиническим исследованиям. Важной проблемой остается избыточная дневная сонливость у пациентов с БП, осложненной деменцией. Недавно нами получены положительные результаты применения галантамина у больных с гиперсомнией и нарушениями ночного сна [26, 28]. С помощью полисомнографического исследования доказано, что повышение уровня церебрального АЦХ при назначении пролонгированной формы галантамина сопровождалось уменьшением фрагментации ночного сна, снижением эпизодов нарушения поведения и периодов отсутствия атонии в быстрой фазе сна. Несомненно, снижение дневной сонливости и нормализация ночного сна у больных деменцией уменьшают нагрузку на родственников и ухаживающий персонал. Кроме того, имеются обнадеживающие результаты применения средств, усиливающих церебральную холинергическую передачу, для уменьшения падений у пациентов с поздними стадиями БП и деменцией при БП [29, 30].

Внедрение пролонгированной формы галантамина в капсулах, обеспечивающей практически зеркальное повторение физиологических колебаний уровня АЦХ в течение суток, существенно снижает риск расстройств сна, оптимизирует процессы консолидации памяти и, безусловно, является новым этапом в совершенствовании терапии пациентов с деменцией и сопряженными с ней расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolkove N. Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people. *CMAJ* 2007;176:1299–304.
2. Van Someren E.J. Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Exp Gerontol* 2000;35:1229–37.
3. Gais S., Born J. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem* 2004;11:679–85.
4. Orban P., Rauchs G., Balteau E. et al. Sleep after spatial learning promotes covert reorganization of brain activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7124–9.
5. Apostolova L.G., Cummings J.L. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dem Geriatr Cogn Dis* 2008;25(2):115–26.
6. Beaulieu-Bonneau S., Hudon C. Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2009;21:654–66.
7. Montgomery P., Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD003161.
8. Arnulf I., Leu S., Oudiette D. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008;21(4):472–7.
9. Britton T.C., Chaudhuri K.R. REM sleep behavior disorder and the risk of developing Parkinson disease or dementia. *Neurology* 2009;72(15):1294–5.
10. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72(15):1296–300.
11. Yoritaka A., Ohizumi H., Tanaka S. et al. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? *Eur Neurol* 2009;61(3):164–70.
12. Day J., Damsma G., Fibiger H.C. Cholinergic activity in the rat hippocampus,

- cortex and striatum correlates with locomotor activity: an in vivo microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;38:723—9.
13. Hasselmo M.E. Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 1999;3:351—9.
 14. Gais S., Born J. Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:2140—4.
 15. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. 2-е изд. М.: Пульс, 2007;360 с.
 16. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Деменции. В кн.: *Болезни нервной системы: Рук-во для врачей*: в 2 т. Под ред. Н.Н. Яхно. Т. 1. 4-е изд. М.: Медицина, 2005;192—203.
 17. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. М., 2005;71 с.
 18. Rogers S.L., Doody R.S., Mohs R.C. et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Int Med* 1998;158:1021—31.
 19. Seltzer B., Zolnouni P., Nunez M. et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1852—6.
 20. Kanbayashi T. Effects of donepezil (Aricept) on the rapid eye movement sleep of normal subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:307—8.
 21. Mizuno S. Effects of donepezil on Alzheimer's disease: the relationship between cognitive function and rapid eye movement sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:660—5.
 22. Moraes Wdos S., Poyares D.R., Guilleminault C. et al. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 2006;29:199—205.
 23. Singer M., Romero B., Koenig E. et al. Nightmares in patients with Alzheimer's disease caused by donepezil. Therapeutic effect depends on the time of intake. *Nervenarzt* 2005;76(9):1127—9.
 24. Stahl S.M., Markowitz J.S., Papadopoulos G. et al. Examination of nighttime sleep-related problems during double-blind, placebo-controlled trials of galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:517—24.
 25. Jimenez-Capdeville M.E., Dykes R.W. Daily changes in the release of acetylcholine from rat primary somatosensory cortex. *Brain Res* 1993;625:152—8.
 26. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И. и др. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминала) в случаях деменции при болезни Паркинсона. *Журн неврол и психиатр* 2007;107(12):21—9.
 27. Левин О.С. Эффективность реминала при деменции с тельцами Леви. *Журн невропатол и психиатр* 2005;105(10):15—21.
 28. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. *Журн неврол и психиатр* 2011;111(9):37—42.
 29. Литвиненко И.В. Модуляция холинергической и норадренергической систем уменьшает падения при болезни Паркинсона и синдромах паркинсонизма. Матер. IX Всерос. съезда неврологов. Ярославль, 2006;142.
 30. Chung K.A., Lobb B.M., Nutt J.G. et al. Cholinergic augmentation reduces falling in Parkinson's disease. 13th International congress of Parkinson's disease and movement disorders, Paris 7—11 June 2009. Poster 193.

В.Э. Медведев
 РУДН, Москва

Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств

18 февраля 2012 г. в рамках научно-практической конференции «Аффективные расстройства — междисциплинарная проблема. Новые возможности в диагностике и профилактике», прошедшей под эгидой Российского общества психиатров (РОП), состоялся симпозиум «Сигма-рецепторы, их роль в лечении аффективных расстройств».

Во вступительном слове председатель РОП проф. Н.Г. Незнанов (С.-Петербург) напомнил об основных аспектах негативного влияния депрессии на здоровье человека, ее социальном и экономическом значении, он остановился также на проблемах изучения патогенеза и терапии аффективных расстройств.

Огромный интерес вызвал доклад проф. К. Hashimoto (Япония), посвященный изучению роли сигма-рецепторов в формировании депрессивного симптомокомплекса.

Согласно представленным оригинальным данным, сигма-рецепторы являются неопиоидными рецепторами эндоплазматического ретикулума (ЭПР), участвующими в различных функциях головного мозга. Сегодня выделено два подтипа данного вида рецепторов — σ_1 и σ_2 . При этом в большей степени изучена аминокислотная последовательность и структура σ_1 -рецепторов.

σ_1 -рецепторы представлены в головном и спинном мозге, печени, поджелудочной железе, надпочечниках и легких. В головном мозге они расположены неравномерно — преобладают в гиппокампе, миндалинном теле, голубом пятне, красных ядрах, лобной коре и черной субстанции.

Сигма-рецепторы регулируют различные ионные каналы, включая калиевые, кальциевые и хлорные, NMDA-рецепторы, высвобождение различных нейротрансмиттеров, транспорт липидов, передачу сигнала нейротрофического фактора головного мозга, миелинизацию, нейроно- и синаптогенез. Стабилизация σ_1 -рецепторами рецепторов ионных кальциевых каналов в ЭПР, как предполагают, является ключевым активатором трех дегидрогеназ в цикле трикарбоновых кислот и регулятором продукции АТФ и энергии внутри клетки. Ряд данных свидетельствует о том, что активация σ_1 -рецепторов не вызывает гипер- или гипоактивацию нейрональной активности, а скорее нормализует динамику ионов в нейронах.

Структурно σ_1 -рецепторы представляют собой интегральные мембранные белки с двумя трансмембранными доменами и длинным С-концом в просвете ЭПР

(см. рисунок). Количество σ_1 -рецепторов особенно велико в тех областях мембраны ЭПР, которые прилегают к митохондриям. Внутрипросветный домен σ_1 -рецепторов в ЭПР обладает выраженной шаперонной* активностью и предотвращает образование конгломератов различных белков.

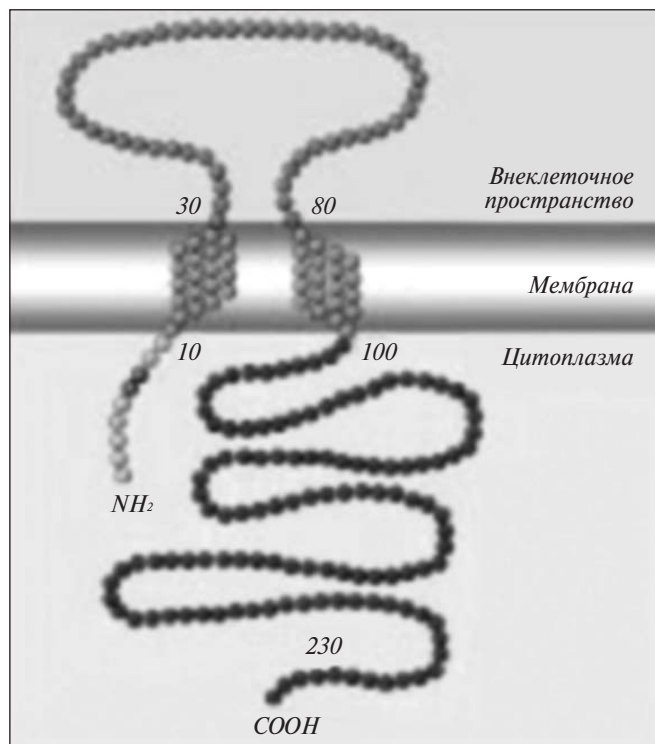
Уникальный механизм регуляции активации/инактивации σ_1 -рецепторов связан с его шаперонной активностью: неактивный σ_1 -рецептор образует белковый комплекс с ЭПР-специфичным белком BiP. Связывание с агонистом σ_1 -рецепторов приводит к разъединению σ_1 -рецепторов и BiP, что в свою очередь вызывает активизацию шаперонной функции σ_1 -рецептора. Определенные психотропные препараты, включая антидепрессанты (в наибольшей степени флувоксамин) и нейростероиды, активируют σ_1 -рецепторы, в то время как антипсихотик галоперидол и прогестерон блокируют их действие.

Все больше данных свидетельствует о благоприятном влиянии на когнитивные функции и антидепрессивном действии агонистов σ_1 -рецепторов. Так, результаты последних исследований показывают возможность участия клеточного стресса или ЭПР-стресса в развитии аффективных расстройств. По мнению проф. К. Hashimoto, в этом случае молекулярные шапероны могут послужить мишенью для терапевтического воздействия.

Другой любопытной фармакологической особенностью σ_1 -рецепторов является их способность к «модулированию» или «усилению» моноаминергической (серотонин- и дофаминергической) или глутаматергической передачи сигнала. Таким образом, вещества, обладающие свойством агонистов как σ_1 -рецепторов, так и рецепторов других систем (например, 5-HT_{1A} и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов), оказывают антидепрессивное и антиамнестическое действие в меньших дозах, чем препараты, которые имеют сродство только к одному типу рецепторов.

Различные по структуре препараты, включая антипсихотики, антидепрессанты и нейростероиды, способны связываться с σ_1 -рецепторами. Среди используемых в клинической практике препаратов эта способность максимально выражена у антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Наибольшим сродством к σ_1 -рецепторам среди СИОЗС облада-

* Молекулярные шапероны («белки стресса») — белки, которые регулируют образование трехмерной структуры, стабилизируют конформацию и/или правильную укладку несвернутых или неправильно свернутых некоторых других белков. При нарушении активности молекулярных шаперонов или превышении количества неправильно свернутых белков и способности молекулярных шаперонов исправлять их структуру белки начинают образовывать высокотоксичные комплексы, что ведет к нарушению функции клетки или апоптозу. К заболеваниям, вызванным нарушением свертывания белков/образованием агрегатов, относят болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и сахарный диабет 2-го типа.



Строение сигма₁-рецепторов (К. Hashimoto, 2012)

ет флувоксамин ($K_i=36$ нмоль/л), являющийся агонистом сигма₁-рецепторов.

В поведенческих и электрофизиологических исследованиях, проведенных японскими учеными, флувоксамин способствовал диссоциации сигма₁-рецепторов и $5\text{-HT}_1\text{A}$, что приводило к активизации шаперонной активности сигма₁-рецепторов и усилению нейритогенеза, улучшению когнитивных функций у животных.

На основании собственных патофизиологических данных, полученных с применением нейровизуализационных методов, проф. К. Hashimoto высказал гипотезу о том, что наличие у флувоксамина преимущественной эффективности при лечении психотической депрессии, тяжелого депрессивного эпизода с бредовыми расстройствами коррелирует не столько с транспортом серотонина, сколько со сродством к сигма₁-рецепторам. Кроме того, в свете нейропротективного действия агонистов сигма₁-рецепторов исследователь предположил, что их применение должно быть эффективно при депрессии с коморбидными сосудистыми и/или неврологическими нарушениями, протекающими с ухудшением памяти и когнитивных функций.

Проф. I. Hindmarch (Великобритания) в сообщении, посвященном клиническим аспектам применения одного из самых мощных на сегодняшний день агонистов сигма₁-рецепторов антидепрессанта флувоксамина, подробно остановился на исторических аспектах исследования патогенеза депрессии и особенно когнитивной концепции. По убеждению автора, одним из ключевых звеньев формирования депрессии являются aberrантные когнитивные процессы (патология мышления, при которой страдает процесс организации информации), при этом патофизиологические механизмы когнитив-

ных депрессивных расстройств, что подкреплено рядом нейровизуализационных экспериментов, связаны с гибелью клеток головного мозга, предотвратить которую предлагается в том числе с помощью агонистов сигма₁-рецепторов.

В опытах на животных показано, что стимулирующее действие на сигма₁-рецепторы связано с нейрогенезом (нейропластический эффект), снижением тревожной симптоматики, улучшением памяти и обучаемости, уменьшением стрессовой и обсессивно-компульсивной симптоматики.

Флувоксамин в дозе 50–200 мг обладает выраженным сродством к сигма₁-рецепторам в головном мозге человека. В эксперименте показатели сродства флувоксамина к сигма₁-рецепторам в головном мозге превышают аналогичные у сертралина, флуоксетина и пароксетина в 2; 5 и 20 раз соответственно. Более того, флувоксамин является мощным агонистом сигма₁-рецепторов в отличие от другого антидепрессанта группы СИОЗС сертралина — антагониста сигма₁-рецепторов.

По имеющимся данным, степень связывания флувоксамина с сигма₁-рецепторами является дозозависимой во фронтальной ($p<0,021$), париетальной ($p<0,024$) и затылочной ($p<0,011$) коре, головке хвостатого ядра ($p<0,012$), таламусе ($p<0,008$), мозжечке ($p<0,037$). Значимые корреляции обнаружены между концентрацией флувоксамина в крови и связыванием с рецепторами в определенных участках мозга (височная кора: $r=0,62$, $p<0,05$; париетальная кора: $r=0,70$, $p<0,05$; затылочная кора: $r=0,63$, $p<0,05$; головка хвостатого ядра: $r=0,70$, $p<0,05$; скорлупа: $r=0,67$, $p<0,05$; таламус: $r=0,62$, $p<0,05$; мозжечок: $r=0,77$, $p<0,01$).

Даже однократный прием флувоксамина сопровождается связыванием препарата с сигма₁-рецепторами. Это указывает на то, что механизм действия флувоксамина в терапевтических дозах может быть обусловлен и влиянием на сигма₁-рецепторы.

В заключительном сообщении проф. С.Н. Мосолов подробно остановился на основных современных концепциях развития депрессивных расстройств (моноаминовая, психосоциальная, хронобиологическая, генетическая, нейропластическая), а также подходах к классификации антидепрессантов (по химической структуре, механизму действия и клиническим эффектам) и проблемах тимоаналептической терапии (определение ее длительности, преодоление лекарственной резистентности и т. д.).

Докладчик особое внимание уделил возможным путям повышения эффективности антидепрессивной терапии, включая разработку препаратов, влияющих на глутаматергическую систему, пептиды, внутриклеточные сигма₁-рецепторы.

В развернувшейся после завершения выступлений дискуссии участвовали акад. РАМН А.Б. Смулевич, проф. Н.Г. Незнанов, В.Н. Краснов, С.Н. Мосолов и др. Было признано, что ряд проблем требует дальнейшего изучения. Так, представляет интерес, является ли влияние сигма₁-рецепторов универсальным при когнитивных расстройствах, развивающихся в структуре депрессии, шизофрении и деменции альцгеймеровского типа? Положительный ответ на этот вопрос делает перспективным использование агонистов сигма₁-рецепторов не

только для лечения, но и для профилактики. Остается неясным, какие симптомы депрессии (когнитивные нарушения, гипотимия, тревога и т. п.) являются первичной мишенью для агонистов сигма-рецепторов, в какой степени зависит клинический эффект антидепрессантов от синергического взаимодействия с сигма- и моноаминергическими рецепторами, какова длительность применения агонистов сигма-рецепторов для достижения терапевтического эффекта и имеются ли при

этом побочные эффекты, часто встречающиеся при применении селективных агонистов.

Завершая симпозиум, проф. В.Н. Краснов отметил инновационный характер данных о роли сигма-рецепторов в формировании депрессивного симптомокомплекса в целом и расстройств когнитивных функций в частности, а также широкие научные и практические перспективы, которые открывают результаты представленных нейровизуализационных и клинических исследований.

Уважаемые коллеги!

**Российская академия медицинских наук
Научный центр неврологии РАМН
Центр экстрапирамидных заболеваний МЗ РФ
приглашают Вас и Ваш коллектив**

4–5 декабря 2012 г.

в здании Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36

принять участие в работе

II Национального конгресса

КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

Основные направления научной программы:

- новые технологии в кардионеврологии;
- эпидемиология и факторы риска болезней системы кровообращения;
- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний;
- кардиологические аспекты острой и хронической цереброваскулярной патологии;
 - артериальная гипертония и инсульт;
 - рациональная фармакотерапия в кардионеврологии;
 - реабилитация в кардионеврологии;
 - детская кардионеврология;
- неврологические аспекты сердечно-сосудистой хирургии;
- диагностика и лечение кардиогенных пароксизмальных состояний;
- кардиологические аспекты несосудистых заболеваний нервной системы;
 - вегетативная регуляция сердца.

Ожидаемое число участников: 2000.

В конгрессе принимают участие

ведущие специалисты научных и клинических центров России. В рамках конгресса будет работать выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования и средств реабилитации.

Оргкомитет конгресса:

Тел./факс: (499) 740-80-79

E-mail: nko@neurology.ru

www.neurology.ru

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

Журнал «**НЕВРОЛОГИЯ, НЕЙРОПСИХИАТРИЯ, ПСИХОСОМАТИКА**»
приглашает авторов к активному сотрудничеству.

Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями
ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований,
принимаются к печати бесплатно.

- 1** Статьи, направляемые в журнал, должны быть представлены в электронном виде. Рукопись печатается шрифтом 14 через 1,5 интервала, с полями не менее 2 см (приблизительно 1800 знаков на странице).
- 2** Рукопись должна включать в себя: резюме и ключевые слова, текст, таблицы и рисунки с подписями, список литературы. После названия статьи указываются фамилия и инициалы каждого автора и учреждение. В конце статьи — телефоны авторов, электронный адрес, фамилия, полностью имя и отчество автора, ответственного за переписку.
- 3** Для всех статей обязательно резюме на русском языке и 3—5 ключевых слов для перевода (в целом — не более 250 слов). Для оригинальных исследований резюме структурированное: цель исследования; материал и методы; результаты исследования; заключение. В конце резюме — электронный адрес и фамилия, имя, отчество (полностью) одного из авторов.
- 4** Ссылки на литературу нумеруются последовательно, в порядке упоминания в тексте и обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.
- 5** Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате tiff с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- 6** Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате Adobe Illustrator (но не MS PowerPoint или MS Excel).
- 7** К рукописи должно быть приложено сопроводительное письмо на имя главного редактора, в котором обязательно указывается, что статья ранее не была опубликована и не направлена одновременно в другой журнал; что все авторы ее одобрили и способны подтвердить достоверность представленных данных.
- 8** Все статьи, присланные в журнал, подвергаются рецензированию.

Статьи следует направлять по e-mail: info@ima-press.net

Издательство «ИМА-пресс». Телефон редакции: (495) 941-99-61.

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: <http://www.ima-press.net>
в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>